



Universitat de Lleida

# Estudio de un nuevo algoritmo de diagnóstico de dolor en fosa ilíaca derecha en el servicio de urgencias y validación de algoritmos clásicos de diagnóstico de la apendicitis aguda

Mindaugas Gudelis

Dipòsit Legal: L.231-2015

<http://hdl.handle.net/10803/286225>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**TESIS DOCTORAL**

**2014**

**ESTUDIO DE UN NUEVO ALGORITMO DE  
DIAGNÓSTICO DE DOLOR EN FOSA ILÍACA  
DERECHA EN EL SERVICIO DE  
URGENCIAS Y VALIDACIÓN DE  
ALGORITMOS CLÁSICOS DE DIAGNÓSTICO  
DE LA APENDICITIS AGUDA.**

**Autor**

**MINDAUGAS GUDELIS**

**Facultad de Medicina. Universidad de Lleida**

**Tutor**

**ANTONIO MONTERO MATAMALA**

**Profesor titular. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina.  
Universidad de Lleida.**

**Directores**

**JAVIER TRUJILLANO CABELLO**

**Profesor titular. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina.  
Universidad de Lleida.**

**JOSÉ DANIEL LACASTA GARCÍA**

**Profesor asociado. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina.  
Universidad de Lleida**



# AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, a los admirables profesionales que forman parte de él, por su gran ayuda en la elaboración de este trabajo.

A los pacientes que han sido el objeto de este estudio, por su inestimable colaboración.

Al Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida por el apoyo y confianza que ha depositado en mí y por facilitarme la realización de este estudio.

A Kristina y Valdemaras, mis padres, mis protectores y guías de mi trayectoria profesional y personal.

A mi hermana Egle.

A mis amigos, por el cariño y su sentido del humor.

A mis profesores Javier y Daniel, por ser verdaderos referentes en el campo de la investigación y por su amistad.

A Dios, por su Amor.

A mi hija, Mariaina, mi ángel, mi inspiración, a quien dedico esta tesis.



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
1.1. RESUMEN.....	9
1.2. ABSTRACT .....	11
1.3. RESUM .....	13
2. INTRODUCCIÓN.....	15
2.1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	15
2.2. DOLOR EN FOSA ILIACA DERECHA.....	18
2.2.1. DEFINICIÓN.....	18
2.2.2. ANATOMÍA.....	19
2.2.3. ETIOPATOGENIA.....	20
2.3. PROTEINA C REACTIVA y FID.....	30
2.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. PROCESOS INFLAMATORIOS Y NO INFLAMATORIOS.....	32
2.4.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	32
2.4.1.1. DOLOR EN FID CON PROCESO INFLAMATORIO.....	32
2.4.1.2. DOLOR EN FID SIN PROCESO INFLAMATORIO.....	33
2.4.1.3. APENDICITIS AGUDA.....	34
2.4.1.3.1. DEFINICIÓN.....	34
2.4.1.3.2. ANATOMÍA.....	34
2.4.1.3.3. ETIOPATOGENIA.....	41
2.4.1.3.4. CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	42
2.4.1.3.5. BACTERIOLOGÍA.....	43
2.4.1.3.6. EPIDEMIOLOGÍA .....	43
2.4.1.3.6.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA .....	43
2.4.1.3.6.2. MORBIMORTALIDAD .....	45
2.4.1.3.6.3. FACTORES DE RIESGO .....	45
2.4.1.3.7. DIAGNÓSTICO .....	46
2.4.1.3.7.1. ANAMNESIS .....	47
2.4.1.3.7.2. EXPLORACIÓN FÍSICA.....	48
2.4.1.3.7.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	50
2.4.1.3.8. TRATAMIENTO DE LA AA.....	51
2.5. MODELOS DE SCORE CLÁSICOS DE DIAGNOSTICO DE AA.....	53

2.6. MODELOS PREDICTIVOS.....	57
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	63
3.1.HIPÓTESIS .....	63
3.2. OBJETIVOS.....	64
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	65
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
4.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	65
4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	65
4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	65
4.3 PARÁMETROS DEL ESTUDIO (Anexo 2) .....	65
4.3.1. PARÁMETROS PREVIOS.....	66
4.3.2. PARÁMETROS RECOGIDOS EN URGENCIAS.....	66
4.3.2.1. CLÍNICOS .....	66
4.3.2.2. ANALÍTICOS.....	67
4.3.2.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	67
4.4. SEGUIMIENTO.....	68
4.5. TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE LA PCR.....	68
4.6. TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA SANGUÍNEA PARA ESTUDIO BIOQUÍMICO Y HEMOGRAMA .....	69
4.7. CALCULO DE LOS ALGORITMOS CLÁSICOS.....	69
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	69
5. RESULTADOS .....	73
5.1. GRUPOS.....	73
5.1.1. POBLACIÓN ANALIZADA.....	73
5.1.2. EVOLUCIÓN DE LOS GRUPOS .....	76
5.1.3. DIAGNÓSTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	77
5.2. ESTUDIO DE VARIABLES .....	79
5.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	79
5.2.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	81
5.2.3. CARACTERISTICAS DEL DOLOR.....	84
5.2.4. CLÍNICA ACOMPAÑANTE .....	88
5.2.5. CONSTANTES VITALES .....	90
5.2.6. DATOS ANALÍTICOS.....	91
5.3. MODELOS.....	93
5.3.1. MODELOS CLÁSICOS.....	93

5.3.2. MODELO DE RED NEURONAL ARTIFICIAL .....	97
5.3.3. MODELO DE ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN TIPO CHAID.....	102
5.3.4. UTILIDAD DE LAS REGLAS DE CLASIFICACIÓN .....	105
6.DISCUSION .....	109
6.1. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.....	109
6.1.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN (PACIENTES EN URGENCIAS).....	111
6.1.2 GRUPOS DIAGNÓSTICOS.....	112
6.1.2 VARIABLES INCLUIDAS.....	116
6.2. COMPORTAMIENTO DE SCORES CLÁSICOS .....	117
6.3. MODELO BASADO EN REDES NEURONALES ARTIFICIALES .....	118
6.4. MODELO BASADO EN EL ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN (CHAID).....	119
6.5. EJEMPLO DE APLICACIÓN DEL MODELO CHAID SOBRE PRUEBAS DE IMAGEN .....	120
6.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	121
7. CONCLUSIONES .....	123
8. MÉRITOS CIENTÍFICOS DE LA TESIS .....	125
9. ANEXOS .....	127
10. ABREVIATURAS .....	131
11. ÍNDICE DE TABLAS .....	133
12. ÍNDICE DE FIGURAS.....	135
13. BIBLIOGRAFÍA .....	139





# 1. RESUMEN

## 1.1. RESUMEN

**Introducción:** Actualmente los clínicos de los servicios de urgencias no disponemos de un modelo de diagnóstico de dolor en fosa ilíaca derecha (FID).

**Objetivo:** Elaboración de un modelo de diagnóstico sencillo basado en árboles de clasificación (CHAID) y en un modelo de red neuronal artificial (RNA) que combine los modelos clásicos, los marcadores de inflamación sistémica y las características del paciente que presenta clínica de dolor en FID en Urgencias.

**Metodología:** Estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes mayores de 14 años que acudieron a servicio de urgencias del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida por dolor en FID de más de 6 h. de evolución. Durante el tiempo de duración del estudio se recogieron una serie de parámetros a todos los pacientes entre los cuáles destacan sus características demográficas, nivel de leucocitos y proteína C reactiva (PCR) en suero junto a variables clínicas y de exploración física que determinan los modelos clásicos de diagnóstico de apendicitis aguda (AA). Se construyó un modelo multivariable multinomial con metodología CART (Classification and Regression Trees, selección automática con jerarquía de variables, puntos de corte de variables continuas y sistema de validación cruzada). Valoración mediante análisis ROC -AUC(CI 95%)-.

**Resultados:** Se obtuvo una N= 252 casos. La distribución por sexo fue 53% hombres y 47% mujeres. Edad media 33.3±16 años. Los diagnósticos finales obtenidos se clasificaron en 4 grupos con la siguiente distribución: 1- Dolor simple en FID (dFID) 45%, 2- Apendicitis aguda (AA) 37%, 3- Dolor abdominal sin proceso inflamatorio (DASPI) 12%, 4- Dolor abdominal con proceso inflamatorio (DACPI) 6%. Rendimiento de los modelos sencillos: Alvarado score (ALS) con 0.82(0.76-0.87) y PCR

con 0.83(0.77-0.88), Fenyö-Linberg score (FLS) con 0,88(0,84- 0,92). Modelo RNA grupos diagnósticos con la siguiente probabilidad: dFID de 0,92(0,88-0,96), AA de 0,95(0,91-0,98), DASPI de 0,92(0,84-0,99) y DACPI de 0,84(0,70-0,99). El CHAID selecciona las variable ALS, PCR, género, horas de evolución de la clínica y dolor con la tos, determinando 10 grupos de pacientes (reglas de decisión): 3 con probabilidad de dFID (71,1-84,4-87%), 5 con probabilidad de AA (52-52,6-72,7-72,7-94,1 %) y 1 con probabilidad de DASPI 60% y 1 sin probabilidad individual superior al 50 %. El AC consigue un rendimiento para dFID de 0.89(0.85-0.93), para AA de 0.93(0.90-0.96), para DASPI de 0.86(0.81-0.92) y para DACPI de 0.82(0.73-0.90).

**Conclusiones:** Por separado, el rendimiento diagnóstico de los scores clásicos o de la PCR es insuficiente para estratificar la probabilidad diagnóstica en pacientes con dolor en FID. La metodología basada en CHAID ofrece una herramienta sencilla para establecer en Urgencias grupos de pacientes con distinto riesgo diagnóstico. El modelo RNA consigue clasificar a los pacientes pero tiene nula interpretación de la red obtenida. El CHAID encuentra grupos con alta probabilidad de AA y de dFID. Los pacientes con dudas diagnósticas se beneficiarán de más pruebas diagnósticas y/o período de observación.

## 1.2. ABSTRACT

**Introduction:** Nowadays, the professionals of emergency departments do not have the diagnostic algorithm for right iliac fossa pain (RIF).

**Objectives:** Construction of simple diagnostic algorithm for RIF pain based on Classification Tree and Artificial Neural Network (ANN) methods, which combines classical models for diagnosis acute appendicitis, inflammatory markers, patient characteristics and clinic RIF pain in Emergency Department.

**Methods:** The prospective observational study, which includes patients, older than 14 years, with RIF pain who were admitted in Emergency Department of University Hospital Arnau de Villanova of Lleida. The signs, symptoms, laboratory values and pathology reports of each patient were collected and evaluated. The construction of multinomial multivariable model was done using CART methodology (Classification and Regression Trees, automatic selection of hierarchy of variables, cut-off points of continuous variables and cross-validation) and Artificial Neural Network (ANN) method. Valuation was done using ROC analysis (AUC (95% CI)).

**Results:** Out of total 252 patients, 53% were males. The age ranged  $33.3 \pm 16$  years. Final diagnosis we divided in 4 groups: 1- (NsP) Non-specific RIF pain (45 %), 2 - (AA) Acute appendicitis (37%), 3 - (NID) other abdominal disease without inflammation (12%), 4 - (IBD) Inflammatory bowel disease (6.0 %). Efficiency of simple models: Alvarado score (ALS) 0,82(0,76- 0,87) and C-reactive protein (CRP) 0,83(0,77-0,88), Fenyö-Linberg score (FLS) 0,88(0,84-0,92). The CT selects the variables of ASS, CRP, sex and duration of the clinical symptoms determining 7 groups of patients (application of decision rules): 3 groups of probability of AA (59,3-62,5-90,5%), 2 with probability of NsP (68,9-82,6 %) and 2 without probability superior then 50%. The CT shows the efficiency for AA of 0,89 (0,85-0,93), NsP 0,84 (0,79-0,89), IBD of 0,84 (0,78-0,90) and for NID 0,66 (0,57-0,75)

**Conclusions:** The classic score and CRP have insufficient diagnostic efficiency to stratify the diagnostic probability to patients with right iliac fossa pain. The methodology based on CHAID offer us the simple way to establish the groups of patients with different diagnostic in Emergency Department. The ANN method obtains to classify the patients but it has no interpretation. The decision tree technique finds high probability of the groups with AA and NsP. The patients with questionable diagnostic will benefit of another diagnostic proofs o longer observation period.

### 1.3. RESUM

**Introducció:** Actualment els clínics dels serveis d'urgències no disposem d'un model de diagnòstic de dolor de la fosa ilíaca dreta (FID).

**Objectiu:** Construcció d'un model senzill basat amb arbres de classificació (CHAID) i model de xarxa neuronal artificial (XNA) que combini els models clàssics, marcadors d'inflamació, característiques del pacient i clínica del dolor en FID a Urgències.

**Metodologia:** Estudi prospectiu observacional on s'inclogueren pacients majors de 14 anys que van acudir al servei d'urgències de l'hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida per dolor a la FID, de més de 6h d'evolució. Durant el temps d'estudi a tots se'ls hi van recollir les principals característiques demogràfiques, es van determinar els nivells de leucocits, proteïna C reactiva (PCR) i les variables referents a la clínica i exploració física que formen els models clàssics de diagnòstic de d'apendicitis aguda (AA). Construcció d'un model multivariable multinominal amb metodologia CART (Clasificación and Regression Trees, selecció automàtica amb jerarquia de variables, punts de tall de variables contínues i sistema de validació creuada). Valoració mitjançant anàlisis ROC (AUC (CI 95%)).

**Resultats:** Es van recollir 252 casos, 53% eren homes. Edat mitjana 33.3-16 anys. Diagnòstics finals en 4 grups: 1 - Dolor simple en FID (dFID) 45%, 2 - Apendicitis aguda (AA) 37%, 3 - Dolor abdominal sense procés infamatori (DACPI) 12%, 4 - Dolor abdominal amb procés inflamatori (DACPI) 6%. Rendiment dels models senzills: Alvarado score (ALS) amb 0.82(0.76-0.87) i PCR amb 0.83(0.77-0.88), Fenyö-Linberg score (FLS) amb 0.88(0.84-0.92). Model XNA determina 4 grups de diagnòstics amb probabilitat: dFID de 0,92(0,88-0,96), AA de 0.95(0.91-0.98), DASPI de 0.92(0.84-0.99) i DACPI de 0,84(0,70-0,99). El CHAID selecciona les variables ALS, PCR, gènere, hores d'evolució de la clínica i dolor amb la tos. El CHAID determina 10 grups de pacients (regles de decisió): 3 amb probabilitat de DFID (71,1-84,4-87%), 5 amb probabilitat e AA (52-52,6-

72,7-72,7-94,1%) i 1 amb probabilitat de DASPI 60% i 1 sense probabilitat individual superior al 50%. L'AC aconseguix un rendiment per a DFID de 0.89(0.85-0.93), per a AA de 0.93(0.90-0.96), per a DASPI de 0.86 (0.81-0.92) i per a DACPI de 0.82(0.73-0.90).

**Conclusions:** Per separat, el rendiment diagnòstic dels scores clàssics o de la PCR és insuficient per estratificar la probabilitat diagnosticada en pacients amb dolor en FID. La metodologia basada en CHAID ofereix una eina senzilla per establir a urgències grups de pacients amb diferent ris diagnòstic. El model XNA aconseguix classificar als pacients però té una interpretació nul·la de la red obtinguda. El CHAID troba grups amb una altra probabilitat de AA i de dFID. Els pacients amb dubtes de diagnòstic es beneficiaran de més probes diagnòstiques i/o període en observació.

## **2. INTRODUCCIÓN**

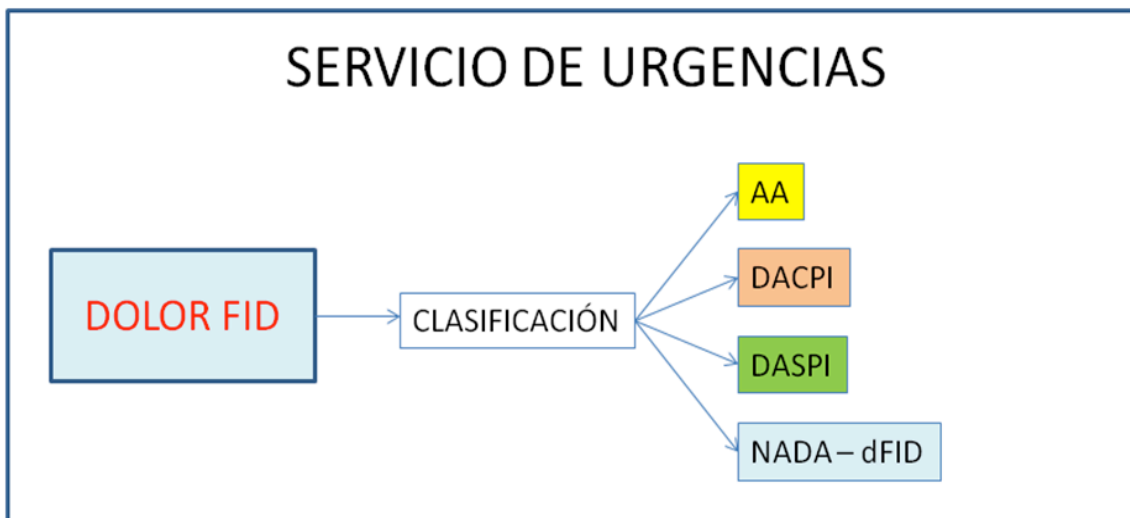
### **2.1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

El dolor abdominal es uno de los síntomas más frecuentes que suelen presentar los pacientes cuando acuden al servicio de urgencias. La clínica suele estar relacionada con cualquier trastorno intraabdominal pero también puede ser síntoma principal de otra patología que se encuentre fuera de la cavidad abdominal. Cuando el dolor está presente en la fosa iliaca derecha (FID) nos planteamos diagnósticos relacionados con procesos más graves, que suelen necesitar atención inmediata o tratamiento quirúrgico urgente, y otros procesos más leves que no necesitarán estudio urgente. Mediante la realización de este trabajo intentaremos separar estos procesos que pueden estar relacionados con la gravedad de la clínica y analizaremos con detalle la necesidad de atención inmediata, la realización de pruebas complementarias y la indicación de tratamientos quirúrgicos.

Habitualmente, el dolor en FID suele presentarse con unas características más o menos típicas. Aplicando nuestra experiencia en este campo y tras revisar los estudios sobre la patología del dolor en FID, hemos observado que la mayoría de ellos están enfocados hacia el diagnóstico diferencial de apendicitis aguda (AA) y están realizados por cirujanos. En el servicio de urgencias, el diagnóstico diferencial no se establece, exclusivamente, orientado hacia la AA, sino también hacia otras enfermedades que pueden necesitar tratamiento quirúrgico. A través de nuestros conocimientos, experiencia asistencial diaria y métodos diagnósticos de los que disponemos en la actualidad, sabemos que la mayoría de los pacientes que acuden al servicio de urgencias no suele tener ninguna clínica grave que precise de tratamiento médico urgente, por lo cuál, nosotros quisimos diseñar nuestra tesis desde este punto de vista. Primero creando una base de datos con los pacientes que acudieron a nuestro servicio por dolor en FID que nos permitiera estudiar características generales de los casos. Al disponer de estos registros,



podimos estudiar una serie de variables y observar las diferencias existentes entre las mismas que muestran la evolución y duración de los síntomas, así como los resultados de las pruebas complementarias que incluyeron el análisis de marcadores inflamatorios. Tras profundizar en el estudio, hemos desarrollado 4 grupos diagnósticos, que clasifican el dolor en FID en el servicio de urgencias: AA, dolor abdominal con proceso inflamatorio (DACPI), dolor abdominal sin proceso inflamatorio (DASPI) y nada, como dolor en FID (Tabla 1).



**Tabla 1. Presentación de dolor en FID en el Servicio de Urgencias**

Tras la descripción de los pacientes con dolor en FID y obtención de grupos diagnósticos objetivamos que los modelos clásicos no nos podían servir porque están desarrollados para el diagnóstico de la AA y no nos muestran la casuística de otras patologías. Tampoco nos ponen de manifiesto algunos aspectos, para nosotros esenciales, como por ejemplo, el de si las demás patologías fueron diagnosticadas antes de la sospecha de AA o tras aplicar el algoritmo clásico y, tampoco, si tras descartar dichas patologías, éstas fueron diagnosticadas con posterioridad. Ante estos hechos, nosotros nos propusimos identificar estos detalles a través de la aproximación a la metodología de Árboles de Clasificación (AC) y la utilización de Redes Neuronales Artificiales (RNA) para mejorar la predicción del diagnóstico.

Centrándonos en el tema, intentamos describir una visión global de los principales aspectos de los problemas en el diagnóstico de dolor en FID.

En el apartado de “Introducción”, vamos a definir conceptos anatómicos y fisiológicos de la FID, clasificación de los grupos diagnósticos con probables patologías, marcadores inflamatorios, signos y síntomas clínicos y posibles tratamientos. Describiremos los modelos de AC y de las RNA que utilizaremos para analizar las variables que se recogieron. También presentaremos aspectos generales de los modelos de predicción para el diagnóstico de AA que se utilizan actualmente en los servicios de urgencias.

En la parte final de la introducción, se plantearán los “Objetivos”.

En el siguiente apartado presentaremos el diseño del estudio con las características de nuestra base de datos.

Después de la presentación de los resultados obtenidos, se explicará la metodología que se utilizó para el análisis estadístico.

Posteriormente, en la discusión general, se revisarán los resultados de diferentes estudios y se compararán con los resultados obtenidos en el nuestro, comentando las limitaciones de los mismos. La discusión constará de tres apartados: el primero comentará los aspectos generales de cada grupo diagnóstico; en el segundo se resumirán los estudios realizados con anterioridad y se compararán con los datos del nuestro; el tercero, analizará nuestros resultados sobre la aplicación de la metodología de AR y de RNA en la predicción de grupos diagnósticos en los pacientes con dolor en FID. Se reflejarán sus ventajas y desventajas.

Por último, en el apartado de “Conclusiones”, mostraremos los hallazgos que obtuvimos tras el análisis de los datos, en relación a los objetivos generales que nos propusimos en esta tesis.

## 2.2. DOLOR EN FOSA ILIACA DERECHA

### 2.2.1. DEFINICIÓN

“Dolor en FID” es una de las consultas más frecuentes en los servicios de urgencias<sup>1</sup> que se traduce en diagnóstico de AA generalmente, pero debemos de tener en cuenta otras enfermedades que cursan también con dolor en FID y diferenciarlas según su origen inflamatorio o no inflamatorio. Si realizamos una búsqueda dirigida en la página web de Pubmed de “right iliac fosa pain” encontramos 489 artículos relacionados con la patología en FID pero casi ninguno de ellos habla sobre la incidencia global de este síntoma, salvo en diagnósticos poco frecuentes en la FID, como linfoma mesentérico<sup>2</sup> o disección de la arteria renal<sup>3</sup> o perforación intestinal por cuerpos extraños<sup>4,5</sup>. Clásicamente las enfermedades relacionadas con dolor en FID las podemos diferenciar en más frecuentes y menos frecuentes (Tabla 2).

<b>MÁS FRECUENTE</b>	<b>MENOS FRECUENTE</b>
Apendicitis aguda	Aneurisma de aorta abdominal
Colecistitis aguda y crónica	Enfermedad de Crohn
Diverticulitis	Absceso retroperitoneal
Embarazo ectópico roto	Divertículos de intestino delgado
Endometriosis	Infecciones del intestino delgado.
Enfermedad pélvica inflamatoria	
Úlcera péptica perforada	
Pielonefritis aguda	
Obstrucción de intestino delgado	
Cálculos ureterales o renales	
Adenitis mesenterica	

Tabla 2. **Enfermedades relacionadas con dolor en FID**

### 2.2.2. ANATOMÍA

La FID es una superficie grande, lisa, cóncava en la superficie interna del ilion (parte del hueso de la cadera). La FID limita por encima con la cresta ilíaca, y por debajo con la línea arqueada; por delante y por detrás, con las fronteras anteriores y posteriores<sup>6</sup>.

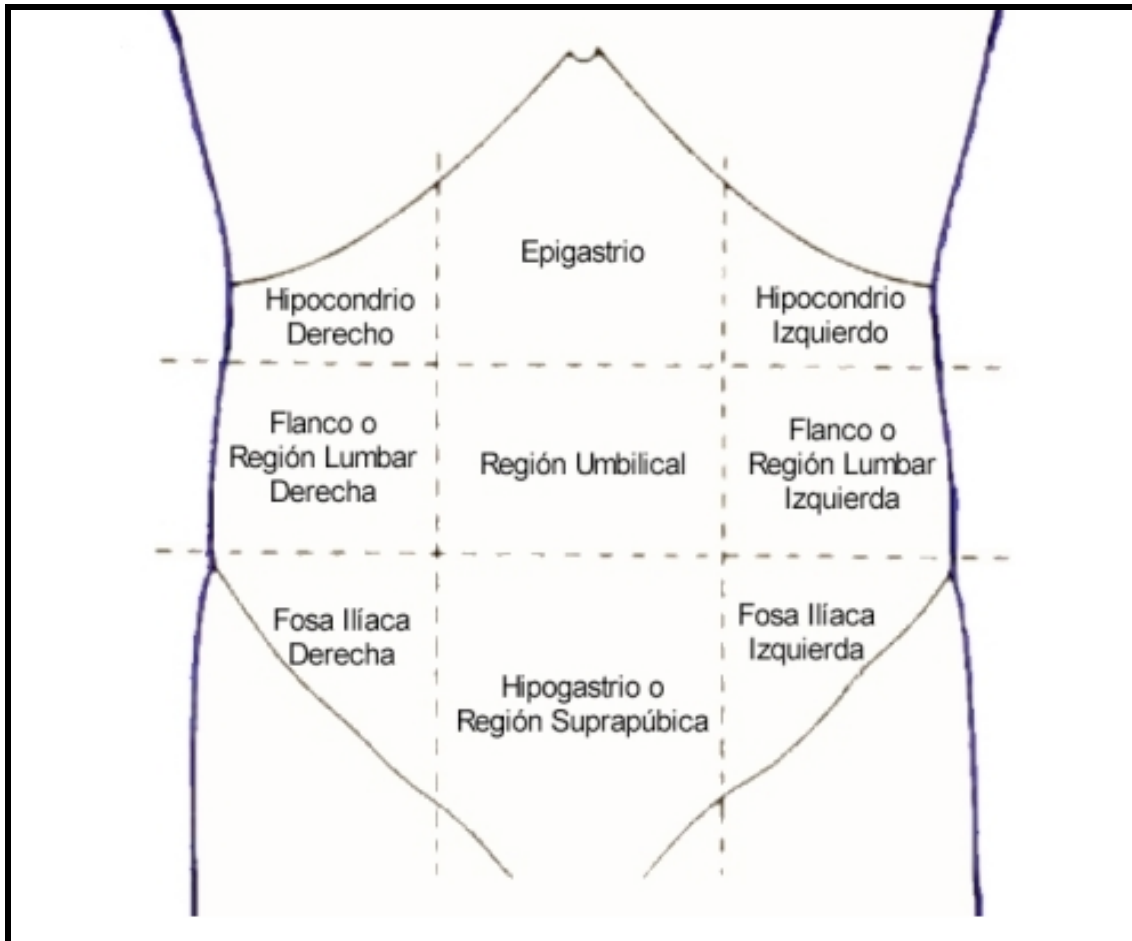
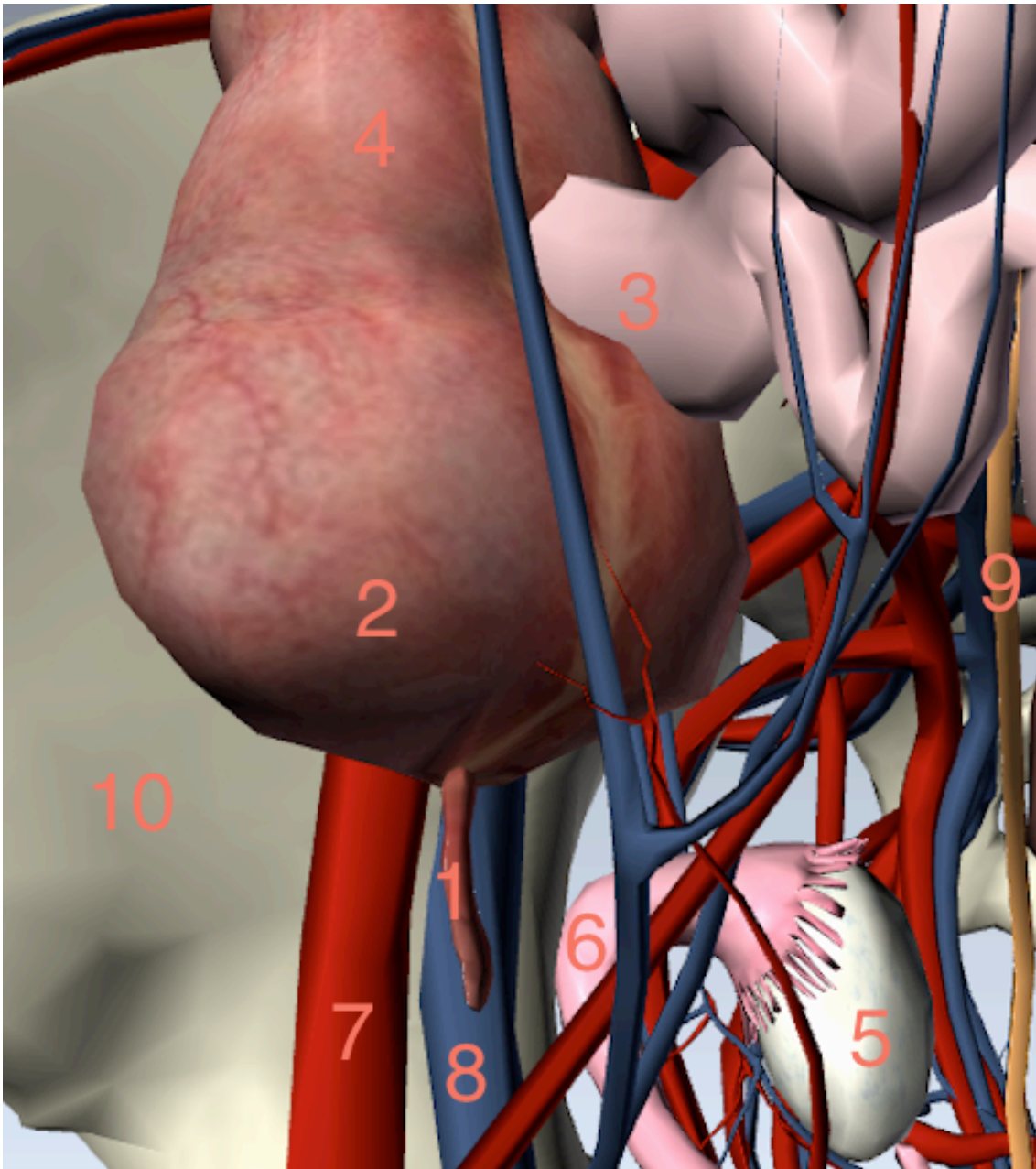


Figura 1. División anatómica y clínica de las regiones del abdomen, basado en "Anatomía de Gray"<sup>6</sup>

La región denominada FID contiene el ciego con el apéndice y parte inicial del colon ascendente, arteria ilíaca externa derecha, vena ilíaca externa derecha y ovario derecho con la trompa uterina derecha en las mujeres<sup>6</sup>.



**Figura 2. Anatomía de la FID<sup>7</sup>**

1-apéndice, 2-ciego, 3-íleon, 4-colon ascendente, 5-ovario derecho, 6-trompa uterina derecha, 7-arteria iliaca externa, 8-vena iliaca externa, 9-uréter derecho, 10-hueso coxal derecho

### **2.2.3. ETIOPATOGENIA**

En el contexto clínico observamos que hay muchas patologías que pueden presentarse con dolor en FID y en función de su origen y localización, se pueden agrupar de la siguiente manera<sup>8</sup>:

## **1. Colon ascendente y área ileocecal:**

### **A) Diverticulitis cecal y de colon derecho:**

Habitualmente el ciego y el colon ascendente constituyen una localización infrecuente de divertículos. Los hallazgos diagnosticados por imagen en la diverticulitis del colon derecho, tanto en ECO abdominal como en TAC abdominal incluyen la presencia de inflamación pericecal, generalmente unos centímetros por encima del extremo cecal, con engrosamiento mural del colon y de las fascias. La identificación del divertículo con contenido variable (líquido, aire, mezcla de éstos o presencia de un fecalito) y el reconocimiento de un apéndice de características normales apoyan el diagnóstico.

### **B) Carcinoma de colon ascendente:**

Normalmente produce un engrosamiento mural asimétrico y abigarrado con una zona de transición brusca con el segmento no afectado. Cuando es sintomático, suelen serlo por la presencia de obstrucción o perforación. En los casos de perforación puede acompañarse de rarefacción de la grasa mesentérica, colecciones líquidas y aire ectópico que puede plantear un diagnóstico diferencial con una apendicitis perforada con reacción inflamatoria asociada, algo improbable. Aunque el apéndice suele estar respetado, éste puede mostrar signos inflamatorios por obstrucción o infiltración del mismo. La adenopatías regionales y pericecales son más frecuentes y suelen ser de mayor tamaño que en los casos de dolor en FID causado por apendicitis.

### **C) Invaginación:**

La invaginación intestinal es infrecuente en adultos. Puede ser transitoria o permanente. Las invaginaciones en la FID (ileo-cecales o ceco-cólicas) suelen cursar, cuando son sintomáticas, con náuseas, vómitos y dolor agudo, asociado (o no), a la presencia de masa palpable. La imagen clásica es la de una configuración de intestino dentro de intestino con grasa y vasos mesentéricos. Hay

que tener en cuenta que cuando la invaginación en el adulto afecta a un tramo más distal de intestino, existen más posibilidades de que la causa que la origine sea maligna. El TAC multidetector, que se fundamenta en un aumento del número de cortes visuales, mejorando la resolución espacial y temporal, lo que permite eliminar la interpretación de las imágenes y conseguir reconstrucciones en todos los planos del paciente de forma nítida. En la exploración del tubo digestivo, el TAC multidetector ha mejorado la detección de las causas subyacentes de la invaginación intestinal.

#### **D) Linfoma:**

El ciego y el íleon terminal son las áreas más frecuentemente afectadas por los linfomas intestinales, pudiéndose extender también, en ocasiones, al apéndice, planteándose así el diagnóstico diferencial con la AA. El marcado engrosamiento mural, generalmente concéntrico, que afecta normalmente a zonas más extensas que el propiamente inflamatorio, así como la clínica (subaguda) y los síntomas asociados al linfoma (pérdida de peso) ayudan en el diagnóstico diferencial.

#### **E) Ileocecitis infecciosa:**

Se manifiesta en el curso de una infección por gérmenes del género, Yersinia, Salmonella o Campillobacter del íleon terminal y ciego y clínicamente se presenta en un contexto muy similar al de la AA. Cursa con engrosamiento simétrico e hiperemia de estos segmentos con mantenimiento de la estructura intestinal en capas y del peristaltismo, acompañada, normalmente, de aumento de los ganglios mesentéricos regionales. Característicamente, la inflamación no atraviesa la pared intestinal por lo que no hay afectación de la grasa mesentérica. Los hemocultivos y coprocultivos así como la identificación de un apéndice normal confirman el diagnóstico.

### **F) Enfermedad de Crohn:**

También ocurre en un contexto clínico muy similar al de la AA. Suele afectar principalmente al íleon terminal y al ciego, aunque el apéndice también puede verse afectado. La presencia de un engrosamiento mural concéntrico que afecta a un tramo bastante extenso del íleon terminal alejado del apéndice, la proliferación de la grasa mesentérica regional y edema de la misma, presencia de adenopatías reactivas regionales y lesiones murales que afectan a otros tramos intestinales orientan hacia el diagnóstico de enfermedad de Crohn frente al de AA.

### **G) Tiflitis (Colitis neutropénica):**

Se trata de un proceso inflamatorio agudo de ciego, colon ascendente, íleon terminal y apéndice con origen multifactorial y que afecta característicamente a pacientes inmunocomprometidos, caracterizado por un engrosamiento variable y normalmente simétrico de estos segmentos, asociado a reacción inflamatoria de la grasa pericecal y/o colecciones líquidas y pneumatosis intestinal. El antecedente de inmunodepresión y la afectación del ciego más extensa que en los casos de apendicitis son criterios para un correcto diagnóstico. Es importante su diagnóstico ya que el tratamiento es conservador.

### **H) Isquemia intestinal (aguda y colitis isquémica):**

La isquemia intestinal es un imitador de la AA relativamente frecuente y a tener en cuenta en pacientes de edad avanzada y con factores de riesgo cardiovascular. Existen dos formas de presentación diferenciadas y con diferente pronóstico y tratamiento: la isquemia intestinal aguda y la colitis isquémica. En la isquemia aguda suele afectarse el intestino delgado y en menor medida el colon derecho y su causa más frecuente es la presencia de un trombo o émbolo en ramas de la arteria mesentérica superior (AMS). Su diagnóstico se realiza mediante TAC abdominal y su pronóstico es malo si no se diagnostica precozmente. En la colitis isquémica (CI) se afecta principalmente el colon, sobre todo



izquierdo y de forma segmentaria, aunque también puede afectarse el derecho, planteándose así el diagnóstico diferencial con la AA. El pronóstico es bueno y el diagnóstico puede realizarse con ECO abdominal o TAC abdominal pero suele necesitar confirmación endoscópica. Las causas de CI suelen ser no oclusivas, a diferencia de la isquemia aguda, relacionándose normalmente con situaciones de bajo gasto. Analíticamente puede existir leucocitosis en ambas entidades lo cual puede complicar aún más el diagnóstico diferencial. La afectación de forma simétrica de un largo segmento de intestino en localizaciones típicas de distribución vascular en paciente con factores de riesgo cardiovascular o hipotensión y edad avanzada, así como la identificación de un apéndice normal, orientan al diagnóstico.

## **2. Retención fecal en colon ascendente:**

La retención fecal en el marco cólico es una causa relativamente frecuente de dolor abdominal en pacientes ancianos y pediátricos debido a la sobredistensión luminal por el material fecal. Cuando esta retención fecal se localiza en ciego o colon ascendente puede imitar clínicamente a una AA al ocasionar dolor localizado en FID. Una correcta anamnesis y la radiología simple suelen ser normalmente suficientes para el diagnóstico.

## **3. Extensión a FID de colecciones líquidas inflamatorias:**

En ocasiones una úlcera duodenal o una colecistitis perforada pueden imitar un cuadro de apendicitis debido a la aparición de los jugos y contenidos gástricos y biliares a través de la gotiera paracólica derecha y raíz del mesenterio hasta la FID, ocasionando un cuadro inflamatorio de periapendicitis de origen químico. El reconocimiento de una colección líquida con o sin niveles en FID (acompañada de neumoperitoneo en el caso de úlcera péptica y de cambios inflamatorios vesiculares en el caso de la colecistitis) con un apéndice de características normales, orientan hacia el diagnóstico.

#### **4. Sigma:**

Aunque la diverticulitis de sigma es la causa más frecuente de dolor agudo en FII, cuando ésta se produce sobre un sigma elongado y desplazado hacia la derecha (dolicosigma), puede simular clínicamente una AA. También puede ocurrir este fenómeno en casos de diverticulitis que cursen con un importante componente inflamatorio asociado y en procesos neoplásicos de sigma con perforación, aun sin tratarse de un sigma lateralizado hacia la derecha, debido al acúmulo y diseminación del líquido inflamatorio hacia FID con afectación secundaria del apéndice. Un caso excepcional de imitador de apendicitis es la presencia de una diverticulitis sigmoidea en pacientes con anomalías rotacionales (*situs inversus* totales).

#### **5. Mesenterio:**

##### **A) Necrosis grasa focal intraabdominal: Infarto omental y apendicitis epiploica:**

Estas dos entidades constituyen dos causas poco frecuentes de imitadores de AA pero su diagnóstico es importante ya que no requieren tratamiento quirúrgico. Los apéndices epiploicos son protusiones grasas de la serosa colónica y se sitúan sobre todo en el lado izquierdo. Al inflamarse, producen un aspecto característico tanto en ECO como en TAC abdominal apareciendo como masas con densidad grasa adyacentes al colon delimitadas por un anillo hiperdenso o hipoecoico de peritoneo parietal con un punto denso central que representa cambios hemorrágicos o un vaso central trombosado. El infarto omental tiene un mecanismo fisiopatológico muy similar al de la apendicitis epiploica pero carece de la banda hiperatenuada de peritoneo parietal, es más extenso y se presenta en forma de masa inflamatoria con forma de torta, y ocurre sobre todo en el lado derecho. El apéndice es normal en ambos casos.

### **B) Adenitis mesentérica:**

Se trata de una entidad clínica mal definida, de probable origen viral, caracterizada por la presencia de inflamación y aumento de los ganglios mesentéricos regionales que imita la sintomatología de una AA. Es característica de la infancia y de adultos jóvenes. Para su diagnóstico es necesario el reconocimiento del apéndice normal, ya que en los casos de apendicitis también puede haber una proliferación de los ganglios mesentéricos regionales.

### **6. Tumores apendiculares-mucocele apendicular:**

El mucocele apendicular se define como una dilatación de la luz apendicular debido al acúmulo de secreciones por una cicatriz postapendicectomía o a cualquier otra causa obstructiva o bien, debido a la presencia de tumores apendiculares intraluminales (carcinoide y cistoadenomas principalmente) productores de material mucoide. En imagen suelen presentarse normalmente como colecciones líquidas dentro de un apéndice engrosado pudiendo acompañarse de rarefacción de la grasa mesentérica regional, especialmente en casos de rupturas del mismo. No es infrecuente la presencia de calcificaciones lineales en su pared.

### **7. Pared abdominal:**

Aunque clínicamente suelen ser fáciles de diagnosticar en el contexto de pacientes anticoagulados con palpación de masa abdominal, el diagnóstico no siempre es fácil en el caso de pequeñas roturas y microhematomas (normalmente tras ejercicios intensos) en pacientes sin tratamiento anticoagulante. Las técnicas de imagen muestran el hematoma en forma de masa, normalmente hipoecoica en ecografía e hiperdensa en TAC abdominal sin contraste, localizada en la vaina de los rectos en proximidad a la FID.

## **8. Sistema reproductor:**

### **A) Quiste ovárico hemorrágico:**

Es la causa ginecológica más frecuente que imita un cuadro de AA. El reconocimiento de una estructura anexial quística pero con valores de atenuación mayores de los del agua en la TAC abdominal y ecogénica o mixta por ECO abdominal, acompañada de líquido libre peritoneal, normalmente, también de mayor densidad en una mujer en edad fértil, así como el reconocimiento de un apéndice de características normales, son los principales criterios diagnósticos del quiste ovárico hemorrágico.

### **B) Torsión ovárica derecha:**

Se trata de una rotación dolorosa del ovario (con o sin trompa de Falopio acompañante) y su pedículo vascular que compromete la vascularización ovárica. Normalmente ocurre sin causa reconocible en la mayoría de los casos en edad pediátrica mientras que suele ser causada por una masa ovárica en el caso de las pacientes adultas. Se caracteriza por la presencia de un ovario agrandado y ecogénico con folículos ováricos periféricos desplazados por edema hemorrágico del estroma ovárico y situado en la línea media por encima del fundus uterino que puede, o no, en función de estadio de la torsión, mostrar vascularización interna con Doppler color. En TC suele presentarse como una masa ovárica en línea media de aspecto sólido, quístico o mixto con edema de la grasa mesentérica regional.

### **C) Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) y absceso tubo-ovárico:**

La infección en el sistema genital femenino (ovario y trompas) es una imitadora, relativamente frecuente, de apendicitis en mujeres en edad reproductiva. La EPI puede objetivarse en la ECO abdominal como una imagen en forma de hidrosálpinx o de absceso tubo-ovárico. La presencia de un hidrosálpinx derecho puede llegar a confundirse con un apéndice relleno de líquido. Fisiopatológicamente se produce por extensión regional del proceso

inflamatorio hasta la serosa apendicular con afectación secundaria del apéndice. Si se mantiene la línea ecogénica submucosa apendicular y no se identifica apendicolito en un apéndice engrosado adyacente a una masa regional de aspecto inflamatorio, es muy probable que la afectación del apéndice sea secundaria a EPI y no primaria.

#### **D) Quistes endometriósicos (endometriomas):**

El ovario es la localización más frecuente de los implantes endometriósicos. En ecografía aparecen como masas sólidas, quísticas o más frecuentemente solidoquísticas, normalmente complejas que presentan tabiques internos avasculares y bordes externos irregulares. Pueden ser bilaterales. En TAC abdominal se suelen visualizar como masas ováricas inespecíficas con componente sólido-quístico variable pudiendo mostrarse homogéneamente hipodensas o presentar zonas focales de mayor atenuación interna que representen coágulos, aunque este hallazgo no es específico y ha sido descrito también en los quistes ováricos hemorrágicos. Los de gran tamaño pueden romperse provocando un abdomen agudo. En estos casos, es frecuente observar líquido libre en pelvis asociado. Los implantes endometriales también pueden simular un cuadro de AA cuando se localizan en estructuras intestinales, especialmente en el caso de los implantes del íleon terminal. En estos casos suele apreciarse un engrosamiento del mismo con rarefacción de la grasa mesentérica vecina.

### **9. Riñón y vías urinarias:**

#### **A) Pielonefritis aguda (PNA):**

Aunque clásicamente se presenta con dolor en flanco, en ocasiones los cuadros de PNA pueden debutar con dolor en FID. El reconocimiento de los hallazgos radiológicos clásicos de PNA junto a un apéndice de características normales, dará el diagnóstico definitivo.

### **B) Dilatación aguda de la vía urinaria:**

La presencia de una obstrucción aguda de la vía excretora urinaria puede imitar un cuadro de AA cuando se produce por un cálculo ureteral distal o por aparición de colecciones urinarias hacia FID. El rápido reconocimiento de la litiasis intraureteral, la dilatación de la vía excretora, la presencia de colecciones líquidas perirrenales y/o en FID, el agrandamiento de la silueta renal, junto a parámetros clínico-analíticos, y el reconocimiento de una estructura apendicular de características normales, confirman el diagnóstico.

### **10. Procesos extraabdominales:**

#### **Neumonía basal derecha:**

Es un diagnóstico alternativo a la AA a tener en cuenta sobre todo en pacientes mayores y en rango de edad pediátrica. La irritación frénica del infiltrado inflamatorio produce un dolor en FID reflejo que, en un contexto febril, puede confundir con un cuadro apendicular agudo. La adecuada valoración de las bases pulmonares en la RX de abdomen o en la RX de tórax confirma el diagnóstico.

### **2.3. PROTEINA C REACTIVA y FID**

De entre todos los marcadores biológicos, destaca la PCR. William Tillet y Thomas Francis descubrieron la PCR en 1930 en el Instituto Rockefeller de Manhattan, Nueva York. Su nombre se debe a la capacidad para precipitar el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*. Es una proteína perteneciente a la familia de las pentatrasinas, posee cinco subunidades idénticas codificadas por un solo gen ubicado en el cromosoma 1, las cuales se asocian para formar una unidad pentamérica estable, con un peso molecular de aproximadamente 118 KD (Kilodaltons) (Dalton: unidad de masa que implica 1/16 de la masa del átomo de oxígeno o sea cerca de  $1,65 \times 10^{-24}$  g)<sup>9</sup>.

Normalmente no hay presencia de PCR en el suero sanguíneo en sujetos sanos. Sólo está presente durante episodios de inflamación aguda, por lo que forma parte de los llamados “reactantes de fase aguda”. Es el mejor estudiado y el que cuenta con más aplicaciones clínicas en el momento actual. La PCR es sintetizada rápidamente por los hepatocitos en el hígado en respuesta a la liberación de citoquinas (principalmente IL-6) por parte de las células presentadoras de antígeno, llegando a alcanzar concentraciones de hasta 1000 veces su valor basal. Su papel en la inflamación se relaciona con la capacidad para activar el sistema del complemento y para opsonizar. En la Tabla 3 se enumeran las enfermedades que suelen cursar con elevación de la PCR.

<b>PATOLOGÍAS QUE CURSAN CON ELEVACIÓN DE PCR</b>
Enfermedades inflamatorias: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Artritis reumatoide.</li><li>2. Fiebre reumática.</li><li>3. Artritis tipo monoartritis y artritis seronegativas.</li><li>4. Espondilitis inflamatorias.</li><li>5. Enfermedades inflamatorias vasculíticas con ó sin síntomas articulares</li><li>6. Polimialgia reumática, arteritis de células gigantes</li><li>7. Enfermedad inflamatoria intestinal</li><li>8. Patologías inflamatorias pulmonares como el Wegener y la EPOC</li></ol>
Necrosis tisular por isquemia o infarto
Tumores malignos
Rechazo de trasplante de órganos o de médula ósea
Traumatismos, fracturas o quemaduras
Infecciones bacterianas
Infecciones víricas

**Tabla 3. Enfermedades que cursan con elevación de la PCR en plasma**

Históricamente, la PCR fue estudiada como biomarcador de complicaciones postoperatorias<sup>10,11</sup>, pero existen varios estudios sobre su utilización en el diagnóstico de la AA, que informan de una sensibilidad que oscila entre el 40 y el 87% y una especificidad entre el 53 el 82%<sup>12-14</sup>. La elevación de los niveles de la PCR en la AA está relacionada con la gravedad y las complicaciones de la propia enfermedad<sup>15</sup> y junto con el recuento leucocitario y los niveles de la PCR, pueden ayudar a tomar la decisión de aplicar tratamiento quirúrgico. De este modo, en caso de que la PCR sea negativa y los niveles de leucocitos estén bajos, probablemente, el paciente no tendrá que ser intervenido<sup>16,17</sup>, como se refleja en un estudio llevado a cabo por un grupo de investigadores dirigido por Albu, en el que se detectó un valor predictivo negativo para la PCR de 100%, concluyendo que todos los pacientes con PCR por debajo de 25 mg/L después de 12 h tras el comienzo de los síntomas, tienen evolución



favorable<sup>18</sup>. Sin embargo, la literatura que estudia la utilidad de PCR en el diagnóstico de la AA, refleja que la PCR no es el mejor marcador, porque su sensibilidad y especificidad suelen cambiar según las poblaciones, por lo que recomienda la utilización de pruebas de imagen, como TAC abdominal, para el diagnóstico de la AA. En el caso de que el servicio de urgencias no disponga de esta prueba, el papel de la PCR puede ser muy útil en el diagnóstico y manejo de la FID<sup>19-21</sup>, porque precisamente este marcador nos ayudara diferenciar la patología en inflamatoria o no inflamatoria.

## **2.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. PROCESOS INFLAMATORIOS Y NO INFLAMATORIOS.**

### **2.4.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

#### **2.4.1.1. DOLOR EN FID CON PROCESO INFLAMATORIO**

Varios procesos inflamatorios, en el cuadrante inferior derecho, pueden confundirse con apendicitis aguda y, en el diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta procesos como:

##### 1. Patologías gastrointestinales:

- a) Diverticulitis de Meckel, patología poco frecuente, pero que debe considerarse ante un cuadro de hemorragia, obstrucción de intestino delgado, diverticulitis o perforación intestinal, asociados a anomalías umbilicales o tumores.
- b) Diverticulitis aguda: supone del 10 al 20 % de los casos de dolor abdominal, manifestándose como abdomen agudo<sup>22-24</sup>.
- c) Pancreatitis aguda: cuando las enzimas digestivas pancreáticas empiezan a atacar y digerir su propias células<sup>25</sup> pueden causar abdomen agudo.
- d) Colecistitis aguda: es una inflamación aguda de la vesícula biliar que se acompaña de dolor y síntomas digestivos, siendo una

causa muy frecuente de demanda en urgencias en pacientes de edad avanzada<sup>26</sup>.

- e) Enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

2. Patologías urológicas: pielonefritis aguda, cólico renal complicado.

3. También deberemos realizar diagnóstico diferencial con patologías ginecológicas, como la salpingitis aguda, la enfermedad inflamatoria pélvica, por lo cuál, se hace necesario un método que nos aproxime al diagnóstico correcto y adecuar un protocolo terapéutico que garantice el mismo.

#### **2.4.1.2. DOLOR EN FID SIN PROCESO INFLAMATORIO**

También deberemos realizar diagnóstico diferencial con patologías que no suelen estar acompañadas de procesos inflamatorios. Entre ellas destacamos las siguientes:

1. Gastroenteritis aguda, donde los vómitos suelen presentarse junto a dolor abdominal y diarrea;
2. Patologías urológicas como cólico renal no complicado y la ITU o torsión testicular.
3. Patologías ginecológicas como quiste de ovario, embarazo ectópico y rotura de folículo ovárico.
4. Patologías gastrointestinales: adenitis mesentérica, patología abdominal en los ganglios linfáticos mesentéricos que se encuentran aumentados de volumen, causada por infecciones víricas intestinales<sup>27</sup>; estreñimiento, úlcera perforada, invaginación intestinal.

### **2.4.1.3. APENDICITIS AGUDA**

#### **2.4.1.3.1. DEFINICIÓN**

La apendicitis aguda es una inflamación del apéndice cecal, relacionada con la obstrucción de su luz por fecalitos, parásitos o hiperplasia folicular linfoide, con el factor determinante de la flora del colon<sup>28</sup>. La AA es la causa más común de dolor abdominal agudo que requiere intervención quirúrgica en los países occidentales<sup>29-31</sup> y que genera una gran demanda en los servicios de urgencia<sup>32</sup>. El diagnóstico de la AA es fundamentalmente clínico y a pesar de los grandes avances tecnológicos desarrollados en los últimos años, su diagnóstico preoperatorio sigue planteando, en muchos casos, serios problemas y complicaciones, ya que el 25,8% de las intervenciones se realizan con el apéndice ya perforado<sup>33</sup>. Además, sigue existiendo una dificultad diagnóstica nada despreciable, ya que entre 15% - 20% de las apendicectomías resultan “blancas”, según los estudios realizado en Francia<sup>34</sup> y EEUU<sup>35</sup>, y este porcentaje se eleva hasta el 48% de las apendicectomías “blancas” en mujeres en edad fértil<sup>35-36</sup>.

Esta patología es de elevada importancia, habida cuenta de su elevada frecuencia y las serias complicaciones que a menudo pueden producirse. Aunque pueden resultar afectadas personas de cualquier sexo y virtualmente de cualquier edad, la enfermedad es mucho más frecuente en niños y en jóvenes adultos.

#### **2.4.1.3.2. ANATOMÍA**

En 1521, el apéndice es mencionado por anatomistas (Da Carpi y Estienne). En los libros de anatomía aparece a partir de 1739<sup>38</sup>.

El apéndice tiene una forma vermicular y se implanta en el extremo distal del ciego sobre la cara interna o pósterointerna, a 2-3 cm por debajo de la unión ileocecal, en el punto de convergencia de las tres tenias musculares cólicas, anterior, pósteroexterna y pósterointerna, del que constituye una prolongación y forma un delgado tubo con un calibre 0,8 mm de ancho y

de 6 a 12 centímetros de largo, aunque son frecuentes las diferencias en longitud (extremos de 1 a 20 cm). Normalmente es permeable.

### **Estructura**

La mucosa del apéndice es continuación de la del ciego con escasos elementos glandulares. La submucosa es rica en folículos linfoides que aumentan en número hasta la adolescencia y luego involucionan. La importancia de este tejido linfoide ha hecho que el apéndice se conozca como la amígdala intestinal. En el adulto el apéndice es una estructura fibrosa con una luz apenas visible. La capa muscular circular puede faltar en algunos puntos. La capa longitudinal externa corresponde a la unión de las tres tenias del colon en la base del apéndice, constituyendo un dato anatómico de referencia constante para localizarlo. La serosa peritoneal está interrumpida en un borde del órgano donde asienta el meso apendicular.

El meso apendicular es normalmente ancho y desplegado, extendido entre el apéndice y la cara posterior del mesenterio de la última asa de delgado. Es el repliegue formado por los vasos nutricios y la arteria apendicular, lo que constituye este meso.

### **Vascularización (Figura 3)**

La arteria ileocólica o cólica derecha inferior se divide en dos ramas<sup>39</sup>, una cólica, que remonta a lo largo el colon ascendente, y otra ileal, que constituye, junto con la rama terminal de la arteria mesentérica superior, la arcada ileocólica.

De esta arcada nacen arterias terminales para el ciego y el apéndice:

- La arteria cecal anterior pasa por delante del íleon.
- La arteria cecal posterior pasa por detrás.
- La arteria apendicular, propiamente dicha, nace de la arteria cecal posterior o de la arcada ileocólica.

Desciende por detrás de íleon y gana el borde mesentérico del apéndice:

- Bien sea adhiriéndose a éste, junto a su base y continuando hasta su punta.
- O, más frecuentemente, acercándose paulatinamente al apéndice penetrándolo cerca de su punta.

Dando:

- Una arteria cecoapendicular para el fondo de saco cecal.
- Una arteria recurrente íleoapendicular inconstante en dirección al íleon.
- Ramales apendiculares.

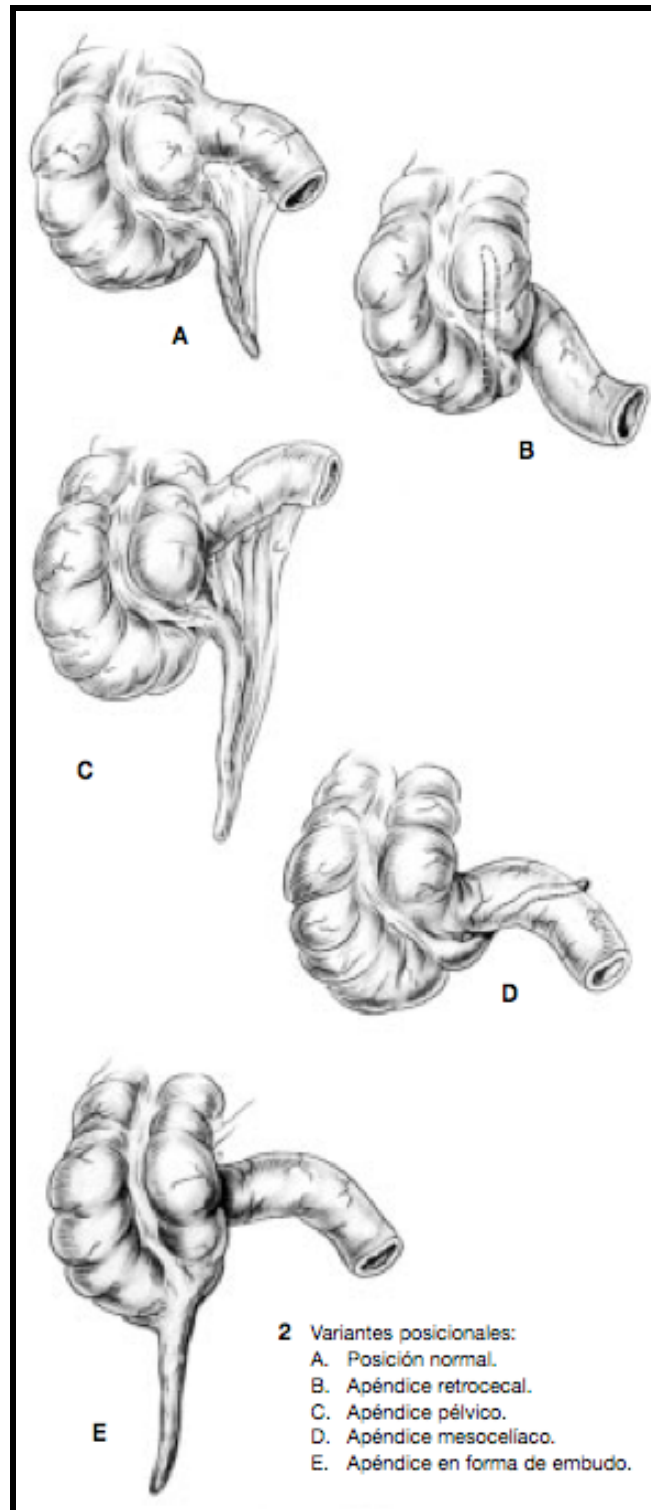
El tipo de vascularización apendicular es terminal (sin red anastomótica).



**Figura 3. Anatomía normal del apéndice. Vascularización, morfología e implantación<sup>38</sup>**

#### **Variantes posicionales (Figura 4)**

Aunque la base de implantación es constante, la dirección, las relaciones parietales y vasculares del apéndice son variables.



**Figura 4. Variantes posicionales del apéndice<sup>38</sup>**

La posición del ciego es el resultado de la evolución embriológica del intestino grueso, que va ocupando sucesivamente el hipocondrio izquierdo (3º mes de la vida fetal), hipocondrio derecho (4º mes) y finalmente la fosa ilíaca derecha. Esta posición habitualmente puede ser

subhepática en un 3% de adultos y prolongarse hasta la pelvis en el 20% de las mujeres.

Anomalías posicionales clásicas:

- Posición retrocecal (25%) (Figura 4B)

Se explica:

- por razones embriológicas de desarrollo asimétrico del brote cecal;
- Por adherencias peritoneales anormales durante descenso del ciego a la fosa ilíaca derecha.

Pueden ser varias variantes<sup>40</sup>:

- Apéndice retrocecal fijado por adherencias peritoneales detrás del ciego y que remontan por detrás del colon ascendente, incluso hasta el ángulo derecho;
- Apéndice retrocecal libre o fijado detrás de un ciego flotante o de un colon ascendente libre.

A partir de esta segunda disposición más libre, se puede explicar una fijación secundaria por fenómenos inflamatorios repetitivos.

El carácter intra o extraperitoneal de esta localización retrocecal (Figura 5) explica estas variantes y sus dificultades de exéresis quirúrgica.

- Posición pélvica (5%) (Figura 4C)

El ciego está en la fosa ilíaca derecha. El apéndice es largo como un meso estirado. Se sumerge en la cavidad pélvica y puede tener relación con la vejiga, el recto, el útero, el ovario y el ligamento ancho.

- Posición mesoceliaca (1%) (Figura 4D)

A partir de un ciego siempre en posición normal, el apéndice está orientado hacia dentro, pasa por detrás de la última asa de delgado hacia posterior del mesenterio.

- Disposición en forma de embudo (Figura 4E)

Anomalía banal pero no rara. El apéndice está libre pero no es laterocecal interno y su base de implantación a nivel de la convergencia de las tres tenias es terminal en el polo inferior del ciego.

#### Anomalías posicionales raras

- Posición intramural.

Corresponde a un apéndice localizado en la pared cecal extrínseca en relación con su serosa y él mismo recubierto de peritoneo.

Se han descrito casos rarísimos de apéndices totalmente incluidos en el grosor de la pared cecal sin serosa propia<sup>41</sup>. El descubrimiento del apéndice y su exéresis imponen una incisión de la serosa cecal a nivel de un espesamiento percibido en la cara posterior del ciego.

#### **Anomalías de posición del ciego**

Se explican por mecanismos embriológicos bien codificados. El asa intestinal inicial, unida al ombligo por el conducto vitelino, posee sobre su rama inferior una dilatación llamada brote cecal. Esta asa intestinal realizará una rotación durante la cuál el brote cecal emigrará progresivamente hacia la fosa ilíaca derecha.

Anomalías de rotación, un parto o un exceso de emigración del ciego, explican las diferentes localizaciones anatómicas halladas (Figura 6)

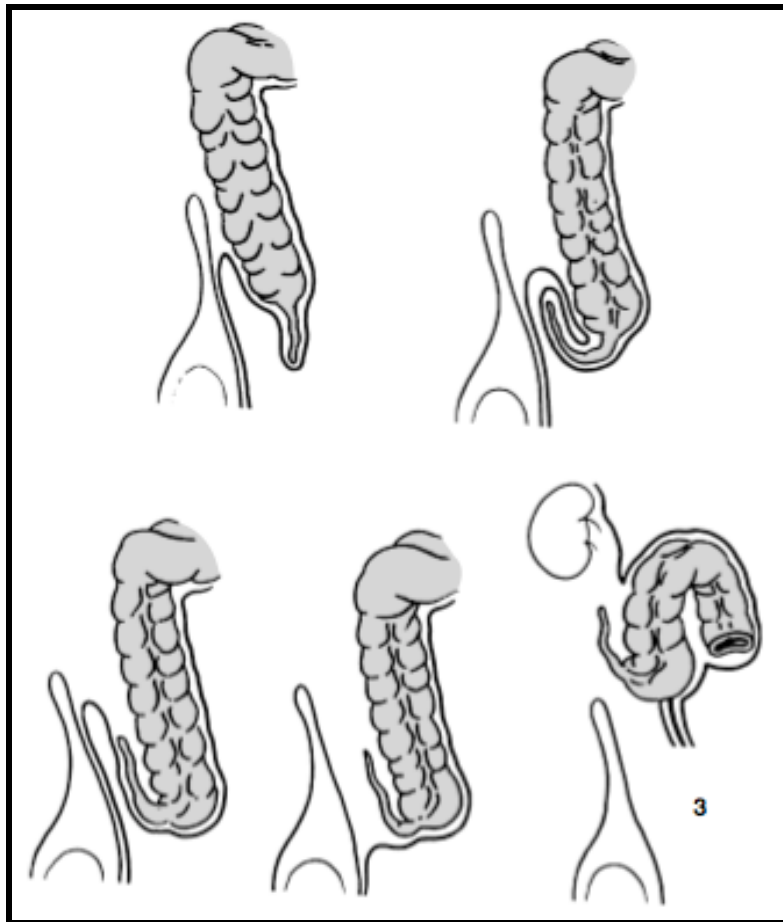
- La posición más frecuente es el ciego pélvico, especialmente en la mujer ( 20-40%), menos frecuente en el varón (15%);
- La posición subhepática (5% en el adulto) es clásica. El mesenterio común por defecto de adhesión completa es más raro con un ciego y un colon derecho totalmente libres en la cavidad abdominal mayor. El síndrome de Chilaiditi (posición interhepatodiafragmática del colon) es excepcional ( 0,025%)<sup>42</sup>.

Aún más excepcional es el apéndice en el interior de la cavidad torácica<sup>43</sup>.



La ausencia completa congénita del apéndice es rarísima, aunque conocida. La duplicación apendicular también es muy rara (0,004%)<sup>44</sup>. Se han descrito tres tipos anatómicos:

- Duplicación a partir de una base apendicular común;
- Dos apéndices salidos separadamente del ciego, sea de una u otra parte de la válvula ileocecal;
- Biloculación del ciego, cada parte con un apéndice.



**Figura 5. Posición retrocecal del apéndice. Variantes de adherencia peritoneal<sup>38</sup>**

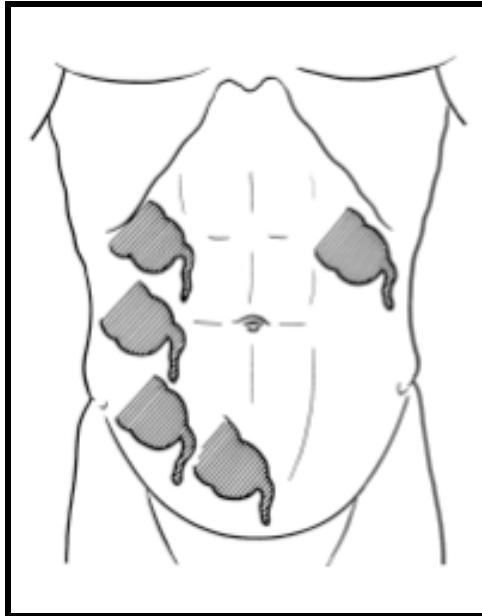


Figura 6. Localizaciones cecales ectópicas

#### 2.4.1.3.3. ETIOPATOGENIA

Aunque la infección del apéndice puede hacerse por vía hematógena - en el curso de una infección generalizada o localizada, en otro punto distante o por contigüidad, a partir de un proceso ginecológico o pelviano en el que, generalmente, existe un proceso inflamatorio previo - la mayoría de los casos parecen tener una causa obstructiva como mecanismo desencadenante. Las causas que producen esta obstrucción pueden ser variables, entre ellas, fecalitos o cuerpos extraños, bridas y acodamientos del apéndice, un tapón mucoso mezclado con restos alimenticios, hipertrofia del tejido linfoide o presencia de un carcinoma pequeño de ciego o un tumor carcinoide, se describen entre causas demostradas.

Una vez producida la obstrucción de la luz apendicular, van a ocurrir dos hechos importantes: una proliferación de los gérmenes y un aumento de la presión intraluminal.

El aumento de la presión inicial y la inflamación local describe el **apéndice catarral**, que cursa con dolor de tipo visceral, referido en el área epigástrica junto a náuseas y vómitos.

Con el tiempo, se origina una necrosis o ulceración de la mucosa, **apendicitis ulcerada**; y con el paso de los gérmenes a la pared del apéndice, que se extiende a toda ella, se origina la **apendicitis supurada**, que irrita la serosa visceral y desde aquí el peritoneo parietal, dando los síntomas de localización típica y contractura muscular.

La infección y el edema consiguiente así como el aumento de presión, suponen una dificultad del drenaje venoso y linfático primero y una posterior trombosis arterial con necrosis parietal, la denominada **apendicitis gangrenosa**, que rápidamente se perfora evolucionando a **apendicitis perforada**, que precede a la peritonitis.

#### **2.4.1.3.4. CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Se pueden distinguir varios tipos de apendicitis en función de los hallazgos histológicos y macroscópicos que se obtienen en la anatomía patológica. En la **apendicitis simple o catarral**, se observa un apéndice hiperémico, congestivo y con hipervascularización de la serosa. Microscópicamente, existe una inflamación submucosa y edema localizado, situación que puede resolverse espontáneamente. Si el proceso evoluciona, aparecen erosiones y exudados que pueden hacerse hemorrágicos y que constituyen la **apendicitis flemonosa**, en la que la pared del apéndice en el estudio histológico, demuestra la presencia de ulceraciones de la mucosa y una infiltración leucocitaria. Cuando el proceso flemonoso es muy intenso, la congestión y rémora local junto a la distensión del órgano, producen anoxia de los tejidos. A ello se agrega la mayor virulencia de las bacterias y a su vez el aumento de la flora anaeróbica, que llevan a una necrobiosis total, provocando que el exudado de la luz se vuelva purulento, lo cuál desemboca en **apendicitis purulenta**. Cuando la superficie del apéndice presenta ya áreas de color púrpura, verde gris o rojo oscuro, con microperforaciones, aumenta la cantidad del líquido peritoneal, que puede ser tenuamente purulento con un olor fecaloideo, definiendo así la **apendicitis gangrenosa o**

**necrótica**<sup>45,46</sup>, que, en ausencia de tratamiento quirúrgico, provocó la perforación del apéndice y la contaminación de la cavidad abdominal.

#### **2.4.1.3.5. BACTERIOLOGÍA**

La flora bacteriana que se encuentra en la apendicitis se deriva de los microorganismos que normalmente habitan en el colon del ser humano. El patógeno aislado más frecuente en AA es el *Bacteroides fragilis*<sup>47,48</sup>, bacteria anaeróbica, Gram negativa. En la flora intestinal de humanos sanos sin AA, *B.fragilis*<sup>47</sup> no se aísla de forma habitual.

Le sigue en importancia en pacientes con AA, una bacteria Gram negativa aeróbica, *Escherichia coli*<sup>48</sup>.

Otras especies aeróbicas y anaeróbicas se ven con menos frecuencia. En la apendicitis aguda congestiva los cultivos de líquido peritoneal son a menudo estériles. En los estados flemonosos hay un aumento en los cultivos aeróbicos positivos, pero los anaeróbicos raramente lo son. El porcentaje de complicaciones infecciosas es bajo.

La presencia de apéndice gangrenoso coincide con cambios clínicos y bacteriológicos dramáticos; el patógeno anaeróbico más comúnmente encontrado es el *Bacteroides fragilis*, que hace su aparición en la flora, comportando un incremento alarmante de complicaciones infecciosas tipo abscesos postoperatorios.

#### **2.4.1.3.6. EPIDEMIOLOGÍA**

##### **2.4.1.3.6.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA**

En el momento actual, no existen estudios que analicen la prevalencia de AA en España salvo un estudio en la Comunidad Valenciana<sup>49</sup>. Se han realizado estudios en otras áreas geográficas y en otros países, como Estados Unidos de América<sup>50</sup>, Suecia<sup>51</sup> y Corea del Sur<sup>52</sup>. Un grupo de investigadores del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia<sup>49</sup>, realizaron un estudio epidemiológico observacional de la AA y de las apendicectomías realizadas en el período comprendido entre 1998 -

2007, utilizando la información obtenida del Instituto Nacional de Estadística de España, en él incluyeron 26 hospitales públicos, donde se admitieron 4.576.226 pacientes de los cuales 42.742 tenían apendicitis, que era 9,7 y 9,3 casos por 1000 admisiones hospitalarias. Se encontraron los siguientes datos: AA es más frecuente en hombres (59,6%; OR 1,6 (95% CI = 1,6 - 1,7) que son 132,1 casos por 100.000 habitantes. Observaron que la apendicitis perforada representa el 12,1% de los casos de AA. Las apendectomías negativas constituían el 4,3%, de los cuales, el 2,4% fueron hombres y el 7% mujeres. La dificultad del diagnóstico de la AA en mujeres se desprende del siguiente dato: de las 1320 mujeres intervenidas que se clasificaron como “apendicectomías blancas”, 589 tenían patología ginecológica.

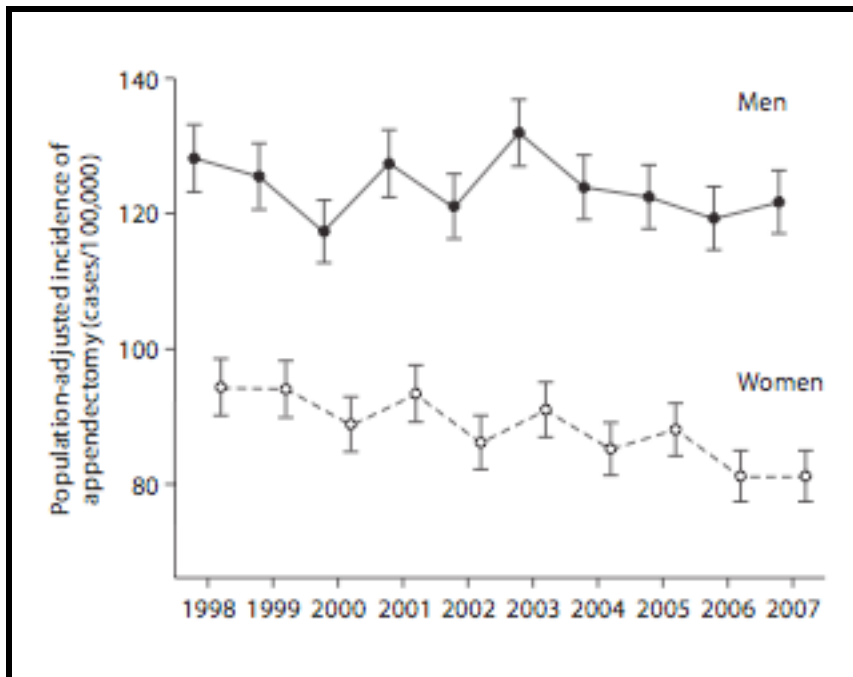


Figura 7. Población - incidencia ajustada de la apendicectomía, en función del sexo, en la Comunidad Valenciana, 1998-2007<sup>49</sup>

Siguiendo los resultados del estudio en Suecia<sup>51</sup> entre 1987 y 1996, con un tamaño muestral de 117.424 pacientes con antecedentes de apendicectomía, el 80,9% tenían AA, la edad media fue 23 años, 50,7% eran varones. En el 20,2% la AA estaba perforada. El estudio más reciente fue realizado en Corea de Sur<sup>52</sup>, entre 2005 y 2007 años, recogiendo

310.981 diagnósticos de AA en una población de 142 millones, observando una incidencia de 22,71/10.000, más frecuente en una población que tiene 10-14 años (47.52/10.000). La apendicitis perforada tuvo una incidencia de 2,9/10 000 con 3,27/10.000 en varones y 2,55/10.000 en mujeres.

AA es una de las causas más frecuentes de abdomen agudo seguido del dolor abdominal inespecífico(15,9 - 28,1% frente 24 - 44,3% de la población estudiada)<sup>49</sup>. En nuestro medio, 135.000 apendicectomías se realizan cada año en Alemania<sup>50</sup> y unas 300.000 en los Estados Unidos<sup>51</sup>. Habitualmente, la enfermedad suele aparecer en gente joven de 10 a 19 años, afectando una población de 100 por cada 100.000 habitantes<sup>52</sup>. La enfermedad es más frecuente entre los varones (varón/mujer 1,4:1)

#### **2.4.1.3.6.2. MORBIMORTALIDAD**

Dado que la AA se manifiesta en gente joven<sup>56</sup>, suele tener una morbimortalidad muy baja. Existen 2 estudios que recogen el porcentaje de mortalidad en pacientes con AA. Un estudio Sueco cuantificó la mortalidad en 287 fallecidos de 117.424 casos<sup>51</sup>. En nuestro medio un estudio realizado en la Comunidad de Valencia indentificó 171 muertes de 42.742 casos(0,38%) durante el período de estudio<sup>49</sup>. En este último, concluye que la morbimortalidad suele estar directamente relacionada con la edad y con la presencia de apendicitis perforada; y que la mortalidad aumenta dramáticamente a partir de los 75 años, llegando a ser de un 11% en la población mayor de 85 años.

#### **2.4.1.3.6.3. FACTORES DE RIESGO**

Pese que el origen de la AA es multifactorial, se destaca como causantes de la enfermedad la dieta pobre en fibra<sup>57-59</sup> y otros factores de riesgo como edad, sexo, grupos sociales y raza<sup>56</sup>, por lo cual se observa que la apendicitis, relativamente, es más común en los países industriales donde se consume la dieta pobre en fibra y la comida precocinada. Estos datos ponen de manifiesto las diferencias en la incidencia de la apendicitis aguda entre diferentes países y regiones<sup>57,60,61</sup>. Estudios, como el de

Korea<sup>52</sup>, observaron que la incidencia de AA aumenta en los meses de verano y disminuye en los de invierno. La misma relación entre la AA y las estaciones del año describe el estudio realizado con 1331 casos en Italia<sup>62</sup>.

#### **2.4.1.3.7. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de sospecha se realiza por medio de una correcta anamnesis y exploración física. Si la sospecha clínica es alta se realiza tratamiento mediante intervención quirúrgica y, si es dudosa, el paciente precisará observación de los síntomas y pruebas complementarias para confirmar la sospecha clínica o descartarla.

El síntoma capital de la apendicitis aguda es el dolor abdominal, siendo su localización de inicio la zona inferior del epigastrio o periumbilical independientemente de la situación del apéndice dentro de la cavidad abdominal. Esto ocurre debido a que el evento inicial en la apendicitis es la obstrucción y distensión del lumen; los impulsos dolorosos desde la pared del apéndice distendidos son llevados por las fibras simpáticas aferentes viscerales por mediación del ganglio celiaco a T10 y después referido al área umbilical en el dermatoma décimo.

El dolor, generalmente, se inicia de forma repentina en plena salud, algunos pacientes amanecen con un malestar epigástrico de inicio gradual y generalmente persistente, desagradable, un tanto angustioso pero soportable; este dolor dura aproximadamente 6 horas en que el dolor se localiza en la fosa ilíaca derecha, concomitantemente con esto se presentan náuseas que algunas veces llegan al vómito.

El cambio en la localización del dolor es un importante signo diagnóstico que indica la formación de exudado alrededor del apéndice inflamado. Como la irritación peritoneal aumenta, el dolor localizado se intensifica y suprime el dolor epigástrico referido.

El paciente refiere el dolor en la fosa ilíaca derecha en el sitio o vecindad del punto conocido con el nombre de McBurney. Se trata de un reflejo viscerosensitivo de intensidad mediana, sensación de distensión o

desgarro, más desagradable que insoportable y que hace que el paciente adopte una posición antiálgica de semiflexión, tratando de no realizar movimientos que acentúen el dolor.

A toda esta secuencia de sintomatología se le llama cronología apendicular de Murphy. Aunque la anorexia se encuentra en la mayoría de pacientes operados de apendicitis, en algunas ocasiones el paciente puede estar seriamente enfermo y tener hambre.

Las variaciones de los síntomas son, generalmente, causados por una localización anatómica inusual del apéndice o la presencia de otra enfermedad. Cuando el apéndice es retrocecal, el dolor puede ser en el flanco o posterior, si la punta inflamada reposa a nivel del uréter el dolor puede ser referido a la región inguinal o testicular y síntomas urinarios pueden estar presentes; similarmente, en la apendicitis pélvica, con la punta cerca de la vejiga, puede haber frecuencia urinaria o disuria, y si se desarrolla un absceso pélvico, los síntomas urinarios pueden ser más severos e incluso puede haber diarreas pese a que al inicio de la enfermedad el estreñimiento es la regla.

#### **2.4.1.3.7.1. ANAMNESIS**

En la anamnesis, se destaca la presencia de síntomas y signos, los más frecuentes son:

- Dolor a nivel de la fosa ilíaca derecha
- Fiebre
- Náuseas y vómitos
- Anorexia

Los síntomas, generalmente, aparecen según la cronología de Murphy: inicialmente tras la obstrucción de la luz apendicular aparece un dolor visceral en la línea media mal definido a nivel de mesogastrio. Este dolor abdominal es el síntoma más frecuente, que aparece en, prácticamente, todos casos confirmados. Durante la evolución, el dolor visceral se vuelve



constante irradiándose a la fosa ilíaca derecha (dolor somático, signo de irritación peritoneal).

Las náuseas, vómitos y la anorexia suelen aparecer posteriormente al dolor, que en muchas ocasiones nos ayudará a descartar gastroenteritis aguda. La fiebre, en caso de estar presente, suele ser inferior a 38 °C y si la temperatura es superior, deberá sospecharse una apendicitis complicada.

#### **2.4.1.3.7.2. EXPLORACIÓN FÍSICA**

El diagnóstico precoz y la apendicectomía temprana son esenciales en el tratamiento de la apendicitis aguda. Muchas veces esta agilidad diagnóstico-terapéutica es posible con una historia clínica breve y un examen clínico minucioso, sin embargo existen casos en los que el diagnóstico se hace muy difícil. De todas maneras, se acepta llegar a un diagnóstico correcto confirmado por cirugía en un 90% de casos.

El examen físico debe comprender todo el cuerpo para tratar de descartar cualquier otra patología que nos pueda confundir con una apendicitis aguda.

**Punto de McBurney.**- Se obtiene presionando la fosa ilíaca derecha en un punto que corresponde a la unión del 1/3 externo con los 2/3 internos de una línea trazada entre la espina ilíaca anterosuperior derecha y el ombligo. El dolor producido con esta maniobra es el encontrado con mayor regularidad.

**Signo de Blumberg.**- Se obtiene presionando la pared de la fosa ilíaca derecha con toda la mano y retirándola bruscamente, el dolor que se produce es la manifestación de la inflamación del peritoneo apendicular y vecino.

**El signo contralateral de Blumberg** se realiza de la misma manera, pero presionando la fosa ilíaca izquierda, despertando dolor en fosa ilíaca derecha.

**Signo de Gueneau de Mussy.**- Es un signo de peritonitis, se investiga descomprimiendo cualquier zona del abdomen, despertando dolor.

**Signo de Rovsing.**- Se despierta dolor en fosa ilíaca derecha al presionar la fosa ilíaca izquierda y flanco izquierdo, tratando de comprimir el sigmoideas y colon izquierdo para provocar la distensión del ciego y compresión indirecta del apéndice inflamado.

**Punto de Lanz.**- El dolor se puede obtener al presionar en un punto situado en la unión del 1/3 externo derecho con el 1/3 medio de la línea biespinosa. Se obtiene dolor cuando el apéndice tiene localización pélvica.

**Punto de Lecene.** - Se obtiene presionando la pared abdominal a dos traveses de dedo por encima y por detrás de la espina ilíaca anterosuperior derecha. Es casi patognomónico de las apendicitis retrocecales y ascendentes externas.

**Punto de Morris.**- Situado en el 1/3 interno de la línea espino-umbilical derecha. Se obtiene dolor en apendicitis ascendente interna.

Otras zonas dolorosas se pueden encontrar en casos de situación ectópica del ciego y del apéndice. De ellos los más frecuentes son los subhepáticos.

**Hiperestesia cutánea de Sherren.**- Hipersensibilidad superficial en la zona de pared abdominal correspondiente al apéndice.

**Prueba del Psoas.**- Se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo e hiperextendiendo la cadera se provoca dolor. Es positiva cuando el foco inflamatorio descansa sobre este músculo.

**Signo de la Roque.**- La presión continua en el punto de Mc Burney provoca, en el varón, el ascenso del testículo derecho por contracción del cremáster.

**Tacto rectal.**- Es un examen que debe realizarse de rutina. Aunque en muchas ocasiones éste puede ser negativo, en algunos casos, podemos encontrar un fondo de saco de Douglas sumamente doloroso, sobre todo cuando hay perforación del apéndice y derrame purulento, y en otros, se puede palpar una masa dolorosa que podría corresponder a un plastrón o

absceso apendicular. Aparte de esto, en muchas oportunidades, es útil en el diagnóstico diferencial con patología ginecológica.

### **2.4.1.3.7.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

#### **Pruebas de laboratorio:**

Tras realizar la anamnesis completa y la exploración física, en caso de sospecha de A.A., habrá que solicitar una analítica completa que incluya:

- **Hemograma:** el recuento leucocitario suele elevarse en el intervalo de 12.000 a 18.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Raramente presentan un recuento leucocitario y una fórmula normal.
- **Bioquímica:** la elevación de la proteína C reactiva, apoyará la existencia de un cuadro apendicular inflamado. La PCR > 8 mg/dl presenta mayor valor predictivo positivo en AA.
- **Hemostasia:** estará alterada en casos de apendicitis aguda complicada.
- **Análisis de orina:** puede informar de piuria, dada la proximidad de la apéndice al uréter.
- **Prueba de embarazo:** es obligatoria en mujeres en edad fértil con dolor en fosa ilíaca derecha.

#### **Pruebas de imagen.**

Las pruebas de imagen se recomiendan cuando el diagnóstico es dudoso. Se consideran muy útiles en casos que afectan a determinados grupos de pacientes, como mujeres en edad fértil, personas mayores, niños y pacientes inmunocomprometidos.

Destacamos las siguientes pruebas:

**Radiografía de tórax:** no para el diagnóstico, pero sí para descartar otros procesos inflamatorios en el parénquima pulmonar que pueden causar adenopatías intraabdominales.

**Radiografía de abdomen:** puede mostrar un fecalito (5-10%), “asa centinela” o pérdida de la franja adiposa retroperitoneal en la FID. De todas formas, la radiografía de abdomen no puede considerarse como una prueba sistemática en el estudio del dolor abdominal agudo, aunque puede ser útil.

**Ecografía abdominal:** se considera la prueba de elección, con un porcentaje de sensibilidad y especificidad que ronda el 90%. Su principal utilidad es la evaluación de las mujeres en edad fértil en las que existe duda diagnóstica con patología ginecológica.

**TAC abdominal:** en el caso de la AA, su porcentaje de sensibilidad y especificidad es del 95%. Esta prueba suele estar reservada para pacientes obesos, en los que la ecografía abdominal es menos eficaz, y para pacientes de edad avanzada, con sospecha de patología diverticular o tumoral. Cuando se sospecha apendicitis complicada con plastrón o absceso apendicular el TAC será a prueba fundamental en el diagnóstico y posterior marcaje del absceso para su drenaje percutáneo.

#### **2.4.1.3.8. TRATAMIENTO DE LA AA.**

La apendicitis aguda y su tratamiento quirúrgico ya fueron descritos a finales del siglo XIX. Fitz<sup>63</sup> en 1886, publicó un estudio con 247 pacientes, sobre apendicectomías como tratamiento de la AA perforada. Posteriormente, Morton, en 1887 y Mc Burney, en 1889<sup>64</sup>, confirmaron que la actitud diagnóstica y terapéutica frente a esta patología debía ser la apendicectomía precoz<sup>24</sup>. El estudio de las diversas novedades en su enfoque y la introducción de nuevos antibióticos en el tratamiento conservador de los casos complicados junto con la implantación, cada vez más consolidada, de la laparoscopia y la llegada de nuevos métodos diagnósticos por imagen, como la ecografía y el TAC<sup>65</sup>, permiten abordar esta patología de una manera muy distinta en la actualidad, otorgando al clínico la posibilidad de confirmar con fiabilidad tanto el diagnóstico de apendicitis como el grado de progresión de la inflamación apendicular. Con la aplicación de dichas novedades, la anamnesis y la observación

activa en los casos dudosos, se consiguen mejorar los resultados en el manejo de la apendicitis aguda<sup>66,67</sup> para, finalmente, aplicar un método adecuado de intervención quirúrgica. En caso de la AA no perforada, actualmente, el “gold estándar” sigue recomendando apendicectomía. Destacan la apendectomía abierta y la vía laparoscópica. Dado que muchos cirujanos suelen practicar cirugía abierta, últimamente, se han publicado muchos estudios comparando estos dos métodos, donde la mayoría defiende la laparoscopia como tratamiento quirúrgico de elección<sup>68-70</sup>. También se han realizado varios estudios de la antibioterapia aislada en el tratamiento de la AA, sin poder demostrar su superioridad sobre la cirugía. En caso de la AA perforada, además de la apendicectomía se debe incluir, inmediatamente, la antibioterapia intravenosa de amplio espectro con cobertura para gram negativos y anaerobios. En actualidad disponemos de las siguientes alternativas en terapia antimicrobiana:

- Cefotaxima 2g cada 12h, tinidazol 0,8 g cada 24 h vía endovenosa, durante las primeras 48 h y posteriormente ofloxacino 200 mg cada 12h y tinidazol 500mg cada 12 h durante 8 días vía oral<sup>71</sup>.
- Cefotaxima 2g cada 12h, tinidazol 0,8 g cada 24 h vía endovenosa durante las primeras 48 h y posteriormente ofloxacino 200 mg cada 12h y tinidazol 500mg cada 12 h durante 10 días administrando vía oral<sup>72</sup>.
- Ciprofloxacino 500 mg cada 12h, metronidazol 500 mg cada 8 h vía endovenosa y posteriormente ciprofloxacino 500 mg cada 12 h y tinidazole 600 mg cada 12 h vía oral durante 7 días<sup>73</sup>.
- cefatoximalg. cada 12 h, metronidazol 1,5 g. cada 24 vía endovenosa y posteriormente ciprofloxacino 500 mg cada 12 h y metronidazol 400 mg cada 8 h vía oral durante 10 días<sup>74</sup>.

Aplicando estas pauta de tratamiento, se ha observado reducción de las complicaciones, mejoría más rápida del dolor y disminución de los costes de ingreso; pero dado el elevado número de recurrencias de la AA, este tratamiento no está recomendado como alternativa a la

cirugía urgente<sup>75,76</sup>, y así lo demuestra un meta-análisis comparativo fundamentando el tratamiento conservador versus cirugía<sup>77</sup>.

Hasta el 5% de los pacientes con A.A. presentan plastrón apendicular, una masa palpable en la FID que suele corresponder con un absceso o un flemón, habitualmente, secundario a una apendicitis de más de 5 días de evolución. El tratamiento indicado cuando existe plastrón apendicular es la antibioterapia intravenosa de amplio espectro, con drenaje percutáneo en caso de la existencia de absceso. Para tratar estos casos, existen tendencias que apoyan la posibilidad de que tras el alta, se realice apendicectomía programada para evitar recidivas de su patología apendicular. De hecho, las pautas de tratamiento antibiótico están reflejadas en los estudios<sup>71-74</sup>.

## **2.5. MODELOS DE SCORE CLÁSICOS DE DIAGNOSTICO DE AA.**

1. En 1986, Alvarado<sup>78</sup> realizó un estudio retrospectivo con 305 pacientes con sospecha de apendicitis aguda, analizando signos, síntomas y datos de laboratorio, observando 8 variables útiles en el diagnóstico de apendicitis aguda. El “Alvarado score” es el mejor conocido y el mejor en validar los estudios<sup>34,79-81</sup>. (Tabla 4).

Síntomas	
Dolor migratorio en FID	1
Nauseas	1
Anorexia	1
Signos	
Defensa en FID	2
Fiebre > de 37°C	1
Descompresión dolorosa	1
Laboratorio	
Leucocitosis (>10 x 10 <sup>9</sup> )	2
Desviación a la izquierda de neutrófilos	1
<b>Total</b>	<b>10</b>

Tabla 4. Score Alvarado

Score inferior de 4: probabilidad baja;

Score 5-7 probabilidad intermedia. Se recomienda antibioticoterapia;

Score 8 - 10: probabilidad alta, tratamiento quirúrgico.

- Algunos autores como M Andersson y R.E. Andersson realizaron varios estudios mejorando<sup>34</sup> el Alvarado score, llamado "The appendicitis inflammatory response (AIR) o Alvarado - Andersson score, donde se cambian síntomas inespecíficos y subjetivos como anorexia, vómitos y relocalización del dolor, por más específicos como vómitos, Proteína C reactiva (PCR) y respuesta de defensa muscular. Este score es más conocido y utilizado en los países nórdicos<sup>34</sup>. (Tabla 5)

Vómitos		1
Dolor en fosa ilíaca derecha		1
Defensa muscular	Leve	1
	Mediana	2
	Importante	3
Temperatura (>38°C)		1
Neutrofilia	70 - 84%	1
	>85%	2
Leucocitosis	10.0-14,9x 10 <sup>9</sup> /L	1
	>15.0x10 <sup>9</sup> /L	2
PCR	10-49 g/L	1
	>50 g/L	2
Suma (0 - 12)		

Tabla 5. AIR Score

Score 0-4 = probabilidad baja;

Score 5-8 =probabilidad intermedia, se recomienda observación o realización de pruebas de imagen y laporoscopia;

Score 9-12 = probabilidad alta, tratamiento quirúrgico.

3. Fenyö - Lindberg score<sup>82,83</sup>, analiza variables como sexo, leucocitosis, duración de dolor, progresión y relocalización de dolor, vómitos, aumento de dolor con la tos, defensa muscular con irritación peritoneal y dolor fuera de fosa ilíaca derecha. Este score resulta útil para descartar apendicitis aguda en mujeres gestantes, donde la incidencia de esta patología es baja y donde no podemos utilizar el arsenal diagnóstico como Tomografía axial computarizada (TAC). (Tabla 6)



Constantes		- 10	
Sexo	Hombre		8
	Mujer	- 8	
Leucocitosis	<8.9	-15	
	9.0 - 13.9		2
	>14.0		10
Duración de dolor	<24 h		3
	24 - 48 h	0	0
	>48 h	-12	
Progresión de dolor	Si		3
	No	-4	
Cambio de localización de dolor	Si		7
	No	- 9	
Vómitos	Si		7
	No	-5	
Aumento de dolor con la tos	Si		4
	No	- 11	
Signo de Blumberg	Si		5
	No	- 10	
Contractura muscular	Si		15
	No	- 4	
Dolor fuera de la FID	Si	- 6	
	No		4
Total			
SUMA SCORE			

Tabla 6. Fenyö - Linberg score

Score -2 o mas = probabilidad alta, considerar tratamiento quirúrgico.

Score de -3 a -16 = se recomienda observación y revaloración.

Score -17 o menos = observación o valorar el alta.

- Ohmann score<sup>79</sup>, propuesto por el grupo de alemanes en 1999 divide a los pacientes como de baja, moderada y alta probabilidad de apendicitis, analizando la edad, defensa muscular en la FID, disuria, dolor localizado leucocitosis, migración de dolor hacia FID y rigidez abdominal. Con este estudio se ha conseguido reducir

significativamente las apendicectomías blancas y la hospitalización.

5. Eskelinen score<sup>84</sup>, analiza síntomas y signos asociados con apendicitis aguda, donde cada uno de ellos da uno o dos puntos, cuando el criterio respectivo se cumple, multiplicándolos por el factor correspondiente y realizando una suma final. El valor de corte para el diagnóstico de la apendicitis aguda es de 55.
6. RIPASA score<sup>85</sup>, el estudio que presentó sensibilidad, especificidad y precisión de diagnóstico más alta que Alvarado y AIR score en la población oriental. En este modelo se destaca 14 variables relacionadas con la clínica de la AA y 1 variable específica para la población oriental.
7. Lintula score<sup>86</sup>, es un modelo de diagnóstico de la AA utilizado por los servicios de urgencias pediátricas que fue comprobado y adaptado para los adultos. El estudio presentó valor predictivo positivo de 98%, valor predictivo negativo de 86%, sensibilidad de 87% y especificidad de 98%.

## **2.6. MODELOS PREDICTIVOS**

“Una de las mejores cosas que puede hacer un médico es pronosticar; éste llevará a cabo un mejor tratamiento si conoce de antemano y a partir de los síntomas presentes, lo que ocurrirá después”. Con estas palabras, Hipócrates establecía la primera aproximación conocida a un modelo predictivo. Diagnosticar pacientes, pronosticar su estado de salud y clasificarlos según signos y síntomas son claros ejemplos de lo que es realizar una predicción en el campo de la medicina. Un modelo predictivo en medicina sería un esquema teórico, formulado generalmente en términos matemáticos, de un sistema o de una realidad compleja (ej: enfermedad) con la intención de determinar la probabilidad de que ocurra a partir de unas variables predictivas (ej: factores de riesgo). Su utilidad es múltiple, destacando dos tipos en función de la intención del investigador; así, pueden ser empleados prospectivamente, como ayuda

en la toma de decisiones clínicas, o retrospectivamente, facilitando la evaluación de los sistemas de salud mediante la comparación de los mismos utilizándolos como sistemas de ajuste de riesgos<sup>87</sup>. El problema relacionado con el diagnóstico de apendicitis se puede asimilar a un problema de ajuste de riesgos<sup>88</sup>.

Las metodologías empleadas para la realización de modelos predictivos son variadas, y no puede saberse “a priori” cual funcionará mejor<sup>109</sup>. Este hecho nos obliga a utilizar varias técnicas cuando nos enfrentamos a un problema concreto<sup>89</sup>.

A continuación se presentan, de forma esquemática, algunas de las metodologías más empleadas:

- Modelos lineales generalizados (Regresión logística binaria)

Son las técnicas más frecuentemente empleadas (ya que está disponible en los programas estadísticos más utilizados). En el caso de la regresión logística (RL), describe la forma en que una variable dependiente dicotómica está asociada a un conjunto de variables predictivas. Trata de maximizar la probabilidad de que, para un paciente cualquiera con una combinación particular de variables de exposición, la odds de la variable de interés esté cerca de la real o de la observada en un conjunto de individuos con la misma combinación de variables independientes. Tiene unas condiciones específicas de utilización, y ciertas limitaciones en la interpretación de las conclusiones. Básicamente, la RL parte del supuesto de independencia de las variables, y considera un modelo específico de asignación de probabilidades (modelo logístico).<sup>90</sup> Cuando estas condiciones no se cumplen, especialmente debido a la dependencia entre las variables consideradas o a efectos no lineales no incluidos en el modelo, los resultados de la aplicación de esta técnica son discutibles y pueden estar alejados de la realidad. Otra limitación de las técnicas de regresión multivariable es que a veces hay variables predictoras que están presentes en muy baja frecuencia como para ser empleadas en un análisis de regresión, pero, aun así,

contribuyen significativamente al resultado<sup>90</sup>. Este tipo de limitaciones pueden ser solventadas, al menos parcialmente, con otras técnicas, como las que se detallan a continuación.

Técnicas basadas en inteligencia artificial.

- Redes neuronales artificiales (RNA):

Es la única aplicación de inteligencia artificial que trata de mimetizar la forma de actuar del cerebro humano. La idea general consiste en emular la capacidad de aprendizaje del sistema nervioso, de manera que la RNA aprenda a identificar un patrón de asociación entre los valores de un conjunto de variables predictoras (entradas) y los estados que se consideran dependientes de dichos valores (salidas)<sup>91</sup>. Desde un punto de vista técnico, la RNA consiste en un grupo de unidades de proceso (nodos) que se asemejan a las neuronas al estar interconectadas por medio de un entramado de relaciones (pesos) análogas al concepto de conexiones sinápticas en el sistema nervioso. A partir de los nodos de entrada, la señal progresa a través de la red hasta proporcionar una respuesta en forma de nivel de activación de los nodos de salida. Los valores de salida proporcionan una predicción del resultado en función de las variables de entrada. Desde el punto de vista de implementación práctica, los nodos son elementos computacionales simples que emulan la respuesta de una neurona a un determinado estímulo. Estos elementos, como la neuronas en el sistema nervioso, funcionan como interruptores: Cuando la suma de señales de entrada es suficientemente alta (en el caso de la neurona diríamos que se acumula suficiente neurotransmisor), la neurona manda una señal a las neuronas con las que mantiene contacto (se genera así el potencial de acción). Esta situación se modela matemáticamente como una suma de pesos de todas las señales de llegada al nodo que se compara con un umbral característico. Si el umbral se supera, el nodo se dispara, mandando una señal a otros nodos. Si no se supera el umbral el nodo permanecerá inactivo<sup>92</sup>.

Existen muchos tipos de RNA, clasificándose clásicamente según dos criterios básicos: el modo de aprendizaje y el flujo de información. En una red, el modo de aprendizaje puede ser supervisado, es decir, la red recibe los patrones de entrada y la respuesta observada que debe aprender; o no supervisado, si la red reconoce automáticamente en los datos el patrón que debe aprender. Por otra parte, el flujo de información que manejan puede ser unidireccional, cuando la información sigue una dirección única desde los nodos de entrada a los de salida, o retroalimentado, cuando el flujo de información no es único al incorporar circuitos de retroalimentación entre capas de la red. Desde un punto de vista práctico, las más utilizadas en medicina son las redes unidireccionales con aprendizaje supervisado<sup>93</sup>.

Las RNA han sido utilizadas en aspectos médicos desde hace más de dos décadas.<sup>94,95</sup> Algunos ejemplos de aplicación en aspectos de diagnóstico en Oncología<sup>96,97</sup> o en predicción de mortalidad hospitalaria<sup>98</sup>. También se han empleado para el diagnóstico de apendicitis<sup>98</sup>.

Dentro de las ventajas de las RNA, la incorporación en el modelo de las posibles interrelaciones de las variables y la posibilidad de trabajar con variable de resultado con más de dos opciones, son dos de las más importantes<sup>99</sup>.

La principal desventaja, del modelo de RNA, es que la interpretación del modelo se asemeja a una “caja negra” donde es difícil establecer reglas generalizables a otras bases de datos. La disponibilidad de los programas de RNA es más difícil, aunque se van incorporando a los programas estadísticos habituales<sup>99</sup>.

- **Árbol de Clasificación y Regresión (AC)**

Es una técnica no paramétrica que permite la construcción de modelos predictivos teniendo en consideración relaciones complejas entre las variables, presentándolas de una forma intuitiva y clínicamente útil en forma de diagramas tipo árbol.

Permite seleccionar de un conjunto de variables aquellas que, junto con sus interacciones, son importantes para determinar el resultado de una variable dependiente<sup>100</sup>.

Técnicamente un AC es una forma de representar el conocimiento obtenido por un proceso de aprendizaje inductivo. Sería la estructura resultante de la participación binaria recursiva del espacio de representación a partir del conjunto de registros utilizados, es decir, en el campo de la medicina se trata de un proceso genérico que divide una población progresivamente en subgrupos que están basados en variables predictoras independientes. Las variables escogidas, la capacidad discriminatoria de la variable, y el orden en el que ocurre la división están basados en algoritmos matemáticos que tratan de maximizar la capacidad predictiva del AC. Cada registro está formado por el conjunto de valores de las variables predictoras y el valor de la variable resultado que corresponde a cada caso. Esta partición binaria recursiva se traduce en una organización jerárquica del espacio de representación que se modela mediante una estructura tipo árbol. Cada nodo interior contiene una pregunta sobre la variable predictora concreta, (con un hijo para cada una de las dos posibles respuestas), y cada nodo hija se refiere a un resultado o clasificación. El resultado final de un análisis tipo AC es una estructura tipo árbol, fácil de interpretar, compuesta por un conjunto de reglas de decisión sencillas de comprender<sup>101</sup>.

Existen varios tipos de AC según los algoritmos utilizados en el método de optimización, selección de puntos de corte para variables continuas y establecimiento de la jerarquía de las variables. Los más utilizados en medicina han sido los árboles tipo CART (Classification and Regression Trees), pero también se utilizan los de tipo CHAID (Chi-Square Automatic Interaction Detection) y los C4.5 y otros<sup>102,103</sup>.

La interpretación inmediata de las reglas de clasificación que generan los hacen muy atractivos para los médicos asistenciales<sup>104</sup>.

Como principal desventaja de los AC se encuentra su menor disponibilidad, ya que precisan de programas específicos para su desarrollo<sup>105</sup>.

- Otros modelos

Hay muchos otros tipos de modelos para cálculo de riesgo. Modelos que van desde los análisis discriminantes, conglomerados jerárquicos, algoritmos genéticos, etc<sup>106</sup>.

También se han ido desarrollando técnicas híbridas (que utilizan modelos que emplean dos metodologías distintas)<sup>107</sup>.

Los distintos modelos de cálculo de riesgo, lo que consiguen es asignar una probabilidad individual de presentar el evento (que puede ser por cada diagnóstico posible). Con esta probabilidad asignada se puede valorar la diferencia entre los valores observados y aquellos esperados según los modelos. Esta comparación puede valorarse midiendo la propiedad de discriminación mediante el análisis de las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC)<sup>108</sup>.

## **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.1. HIPÓTESIS**

El dolor en fosa iliaca derecha es un motivo habitual de consulta en el Servicio de Urgencias. Un modelo diagnóstico de dolor en FID que incorpore más de dos posibilidades diagnósticas (no solo AA vs NO AA) se acerca más a la realidad del trabajo en un Servicio de Urgencias.

La utilización de los niveles plasmáticos de PCR puede diferenciar grupos diagnósticos de dolor en FID con evolución y tratamiento distinto.

La metodología de RNA (red neuronal artificial) puede conseguir un modelo de diagnóstico de dolor en FID con buena capacidad de discriminación.

La metodología de árboles de clasificación tipo CHAID puede generar un modelo de diagnóstico de dolor en FID con utilidad para los facultativos que trabajen en un Servicio de Urgencias.



## **3.2. OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Desarrollar, con los datos disponibles, un modelo de diagnóstico diferencial de dolor en fosa iliaca derecha basado en metodología de árboles de clasificación, y, comparar este modelo con los scores clásicos y el generado por una red neuronal artificial (RNA)

### **SECUNDARIOS (Necesarios para obtener el objetivo principal)**

Realizar un análisis descriptivo de los pacientes que acuden al servicio de urgencias hospitalario con dolor en fosa iliaca derecha de más de 6 horas de evolución.

Utilizando la determinación de proteína C reactiva (PCR), establecer grupos diagnósticos (diferenciando procesos inflamatorios y no inflamatorios) que incluyan todas las posibles etiológicas de dolor en FID.

Analizar las diferencias clínicas y analíticas de los grupos diagnósticos de dolor en FID.

## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realiza un estudio prospectivo durante un período de 18 meses en el cuál investigamos a todos los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Arnau de Vilanova por dolor en fosa ilíaca derecha. El hospital dispone de 500 camas y es el centro de referencia de 400.000 habitantes pertenecientes a la región sanitaria de Lleida. En el Servicio de urgencias se atiende un volumen de 90.000 urgencias anuales.

### **4.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

#### **4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Durante el periodo de 18 meses, se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que solicitaron demanda por dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha
- Dolor en FID de más de 6 horas de evolución.
- Edad mayor de 14 años
- Aceptación de su inclusión en el estudio mediante consentimiento informado. ( Anexo 1)

#### **4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Apendicectomizados
- Falta de seguimiento
- Embarazadas

### **4.3 PARÁMETROS DEL ESTUDIO (Anexo 2)**

Se recogieron de forma prospectiva los siguientes parámetros de cada paciente, que fueron obtenidos de otros modelos diagnósticos y también

añadimos algunas variables que pensábamos podrían ser interesantes en la valoración del paciente con dolor en FID:

#### **4.3.1. PARÁMETROS PREVIOS**

- Número de asignación
- Sexo<sup>83</sup>
- Edad
- Peso
- Altura
- Antecedentes quirúrgicos

#### **4.3.2. PARÁMETROS RECOGIDOS EN URGENCIAS**

##### **4.3.2.1. CLÍNICOS**

- Horas de la evolución de dolor<sup>82-84,110</sup>. El tiempo desde el inicio de los síntomas de dolor en FID hasta el momento de la evaluación clínica por un facultativo.
- Presencia de dolor en el cuadrante inferior derecho de abdomen<sup>84,85,110-113</sup>.
- Antecedentes de dolor previo similar. Refiere antecedentes de dolor en FID, de parecidas características a la clínica actual.
- Presencia del signo de Blumberg. Signo que se obtiene presionando la pared de la fosa ilíaca derecha con toda la mano y retirándola bruscamente. El paciente refiere aumento de dolor en el nivel de FID<sup>34,78,83-85,110,112-114</sup>.
- Presencia de dolor migratorio. El dolor que en principio se presenta en otra región del abdomen y posteriormente se concentra en FID<sup>83-85,110,113</sup>.
- Presencia de incremento de dolor. El dolor que durante el tiempo de la evolución presenta aumento de su intensidad<sup>85</sup>.

- Presencia de aumento de dolor al movimiento. Dolor en FID que aumenta con la movilización del cuerpo.
- Presencia de aumento de dolor con la tos. Dolor en FID que aumenta con la producción de la tos<sup>83</sup>.
- Presencia de náuseas o vómitos. Síntomas que se presenta como sensación de tener emesis, que es la expulsión espasmódica de contenido gástrico<sup>34,78,83-85,110-112,114</sup>.
- Presencia de anorexia. Síntoma que refiere falta de apetito<sup>78,84,110-112,114</sup>.
- Presencia de diarreas. Es un aumento de la frecuencia de las deposiciones (al menos de tres al día) acompañada de una disminución de la consistencia de las mismas <sup>115</sup>.
- Presencia de estreñimiento. El síntoma que se considera como menos de 3 deposiciones semanales<sup>112</sup>.
- Presencia de fiebre termometrada mayor de 38°C. Aumento de la temperatura axilar por encima de 38°C<sup>34,84,85,110,112,113</sup>.

#### **4.3.2.2. ANALÍTICOS**

- Hemograma . Se recogió número de leucocitos y porcentaje de neutrófilos en la fórmula leucocitaria<sup>78,115</sup>.
- PCR.

#### **4.3.2.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

- Realización de ecografía abdominal<sup>110,113</sup>.
- Realización de la TAC abdominal<sup>113,116</sup>.
- Realización del test de embarazo. Esta prueba se determinó en las mujeres en edad fértil para aplicar criterios de exclusión.
- Realización del sedimento de orina que se hizo en todos los pacientes con síntomas urinarios.

#### **4.4. SEGUIMIENTO**

Tras la valoración de la clínica y pruebas complementarias se decidirá el alta, ingreso en el servicio de urgencias o ingreso en el servicio de cirugía general para observación o tratamiento quirúrgico.

Se realizará un seguimiento del periodo de ingreso hospitalario:

- 1- Necesidad de tratamiento quirúrgico del dolor en FID.
- 2- A todos los intervenidos quirúrgicamente se les realiza estudio anatomopatológico del apéndice, que se clasificará como: catarral, flemonosa, ulcero-flemonosa, supurada o gangrenosa.
- 3- Se reflejarán en el estudio, los falsos positivos de apendicitis aguda, (adenitis, patología ginecológica, urológica, Crohn, ileítis, etc.).
- 4- Se recogerán otras variables como estancia hospitalaria y complicaciones.

#### **4.5. TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE LA PCR**

Durante el ingreso se obtuvo del paciente una muestra de 5 ml de sangre venosa en tubo Vacutainer® con heparina de litio, para determinar los niveles de PCR mediante inmunturbidimetría.

La inmunturbidimetría está basada en la determinación óptica de pequeñas partículas suspendidas en líquido. Cuando un anticuerpo y la muestra (antígeno) se mezclan, se forman inmunocomplejos, que dan lugar a una turbidez en el medio proporcional a la cantidad de antígeno. El formato inmunocinético está basado en una inmunodosificación en "sándwich". Se utiliza un anticuerpo monoclonal anti-PCR conjugado con peroxidasa como generador de señal. El rango de medida es 2.5 mg/l - 950 mg/l. Se consideran normales valores hasta 8 mg/l<sup>15</sup>.

#### **4.6. TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA SANGUÍNEA PARA ESTUDIO BIOQUÍMICO Y HEMOGRAMA**

Se obtuvo la muestra de 4 ml de sangre venosa en tubo Vacutainer® con EDTA como anticoagulante para hemograma. Mientras tanto, ofrece una protección completa para células de la sangre, especialmente para protección de las plaquetas, de modo que puede efectivamente detener la coacción de las mismas en la sangre y garantiza que la forma y volumen de la célula de sangre no sea influenciada en un largo tiempo. Para el estudio de hemograma se utilizó analizador hematológico Sysmex XT-2000, que utiliza el poder de las tecnologías de citometría de flujo fluorescente y enfoque hidrodinámico. Utilizando en exclusivo diodo láser con tecnología de vanguardia, la citometría de flujo fluorescente de Sysmex proporciona la sensibilidad necesaria para medir y diferenciar tipos celulares en muestra sangre total, diferenciando consistentemente poblaciones normales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas de las anormales<sup>117</sup>. Se consideran normales los valores  $[4,8 - 10,8] \times 10^9$  leucocitos/L.

#### **4.7. CALCULO DE LOS ALGORITMOS CLÁSICOS.**

Se recogieron los datos demográficos, clínicos, exploración física y variables analíticas: fórmula (leucocitos), bioquímica, y proteína C reactiva (PCR). En el anexo 2 se especifican las variables de ALS y FLS que se representan en estos modelos. Se calcularon los sistemas ALS y FLS que están descritas en la Tabla 4 y la Tabla 6. Se realizó evaluación y validación de los distintos modelos según ABC (ROC) para los grupos diagnósticos de dolor en FID.

#### **4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, como mediana (intervalo intercuartil) o como porcentaje. Para la comparación entre grupos (4 categorías) se utilizó la prueba de chi-cuadrado para

variables cualitativas y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para las variables continuas. Se estableció un valor de significación estadística con  $p < 0,05$ .

#### Modelo de Red Neuronal Artificial

Utilizamos el programa Alyuda<sup>®</sup> (Neurointelligence) que incorpora la metodología de perceptron multicapas con retro-propagación del error. El programa trabaja en pasos sucesivos<sup>95</sup>:

- 1- Análisis de datos: Con verificación de datos “missing” y asignación de grupo de entrenamiento y validación (asignación 70:30 %).
- 2- Preprocesamiento: Los datos cuantitativos se estandarizan y se verifican los rangos de las variables cualitativas.
- 3- Diseño: Sistema automático de búsqueda de arquitectura óptima (número de capas y nodos en las capas ocultas). Utilizamos sistema de búsqueda exhaustivo. El parámetro de selección de mejor arquitectura según reducción del error (Inverse test error).
- 4- Entrenamiento (Training): Usamos el algoritmo mejorado Quick propagation (optimiza al perceptron multicapa con retropropagación del error). Con parámetros de entrenamiento:
  - a. Funciones de activación input y output – Función logística
  - b. Coeficiente de propagación – 1,75
  - c. Coeficiente de aprendizaje – 0,1 (Learning rate)
  - d. Criterios de parada de crecimiento del árbol – Disminución error
  - e. Número máximo de iteraciones – 500-1000
- 5- Validación interna: Validación interna con utilización aleatoria de 3 grupos: Entrenamiento (Training), validación (Validation) y verificación (Test).
- 6- Valoración propiedades del modelo: Mediante generación de curvas ROC, matrices de confusión y análisis de probabilidades individuales.

## Modelo de árbol de clasificación

Utilizamos el módulo AnswerTree del programa SPSS (versión 18.0) con posibilidad de modelo de árbol de clasificación tipo CHAID (Chi Square Automatic Interaction Detection). Parámetros del modelo<sup>104</sup>:

- 1- Reglas de partición: Utiliza el test de chi-cuadrado (con la corrección de Bonferroni) para determinar la significación estadística en las particiones recursivas que va generando. Nivel de significación de división de nodos y de fusión de categorías de 0,05.
- 2- Selección automática de variables. Jerarquía de variables (orden de incorporación) automática.
- 3- Búsqueda de puntos de cortes de variables cuantitativas - búsqueda automática
- 4- Sistema de validación cruzada interna (Cross validation con 10 particiones) para verificar capacidad de generalización del modelo.
- 5- Criterios de parada de crecimiento del árbol con disminución del error total y número mínimo de casos en los nodos terminales (10 casos).
- 6- Resultados con asignación de probabilidades individuales y de pertenencia a nodo terminal.

## Comparación de modelos

Se valoró la capacidad discriminatoria de los modelos según cálculo del área bajo la curva ROC (curvas de rendimiento diagnóstico) y la realización de matrices de confusión (valores observados frente a los observados) y porcentajes de correcta clasificación (CCR-Correct Classification Rate).<sup>108</sup>





## 5. RESULTADOS

### 5.1. GRUPOS

#### 5.1.1. POBLACIÓN ANALIZADA

Fueron evaluados 295 pacientes para ser incluidos en el estudio. De éstos, 43 cumplían criterios de exclusión. Al final, se incluyeron en el estudio 252 pacientes (Figura 8).

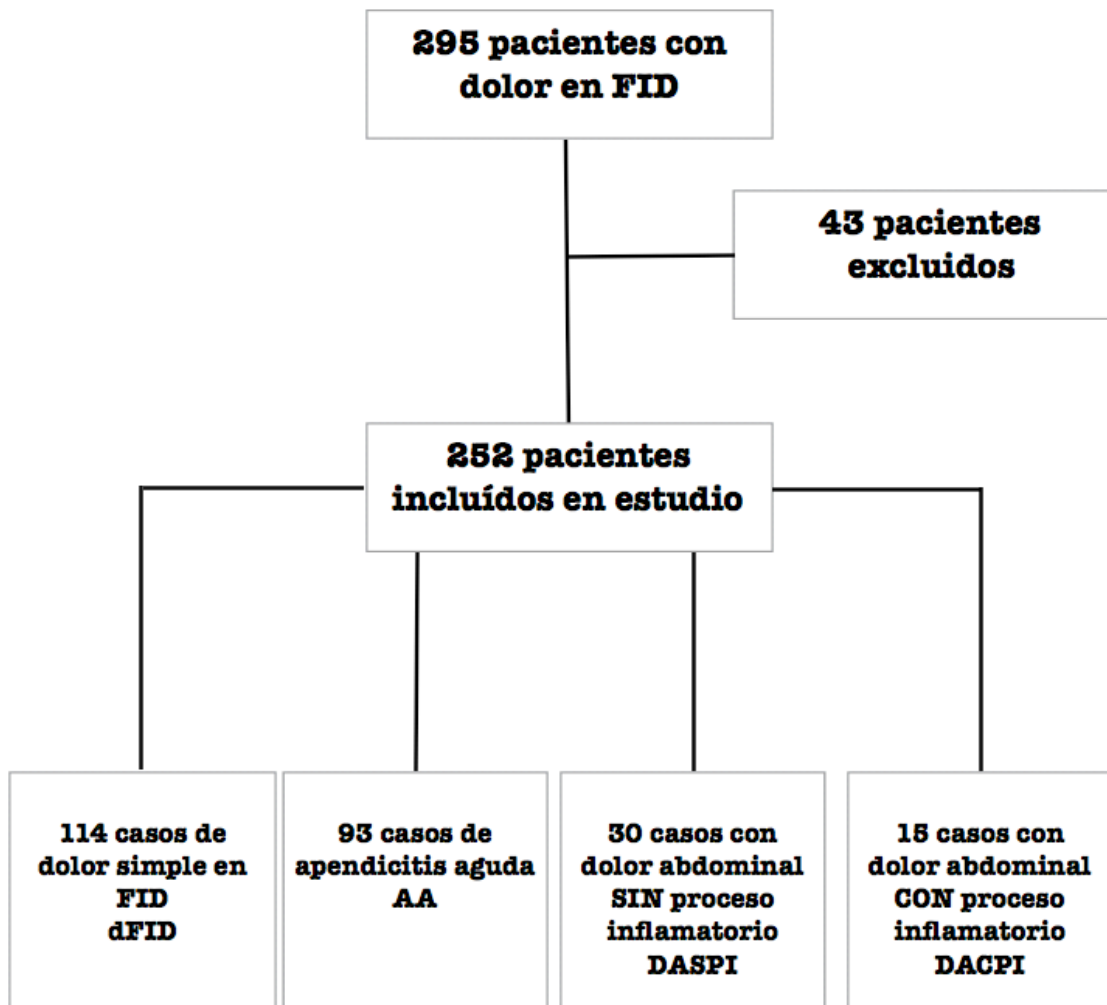


Figura 8. Distribución de pacientes de estudio

Se han establecido los siguientes grupos diagnósticos: 114 casos con dolor simple en FID, 93 casos de apendicitis aguda, 30 casos con dolor en FID

sin proceso inflamatorio asociado y 15 casos con dolor en FID con proceso inflamatorio asociado.

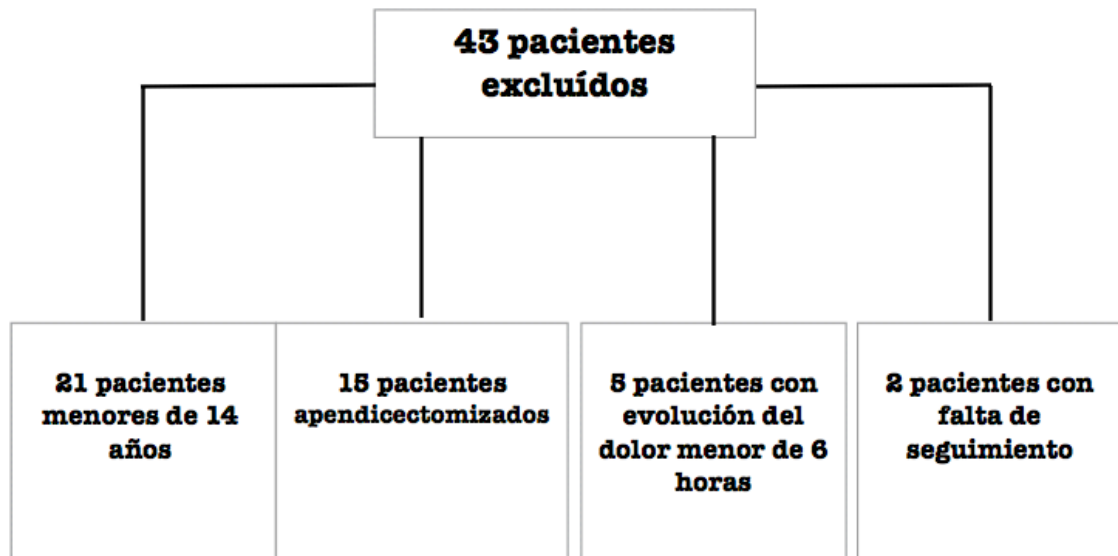


Figura 9. Distribución de pacientes excluidos de estudio

Se excluyeron 43 pacientes, de los cuales 21 pacientes eran menores de 14 años, 15 eran apendicectomizados, 5 pacientes tenían dolor de menos de 6 h de evolución y 2 pacientes presentaban falta de seguimiento.

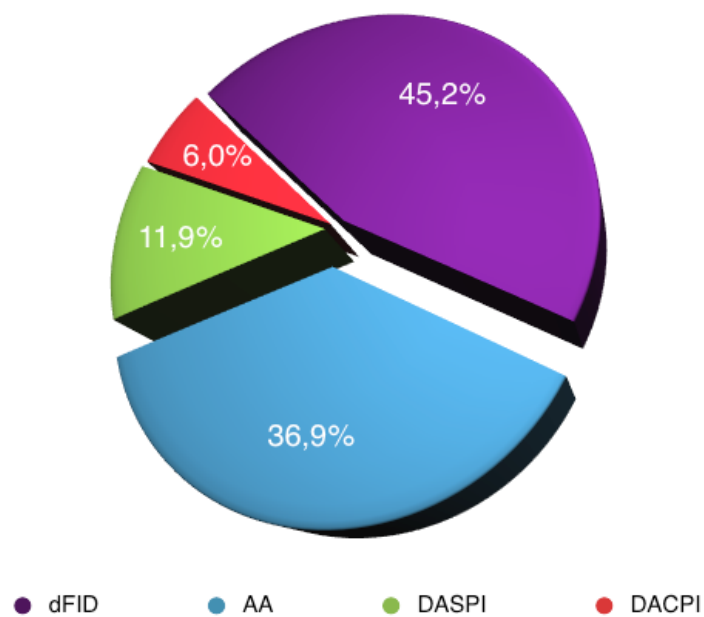
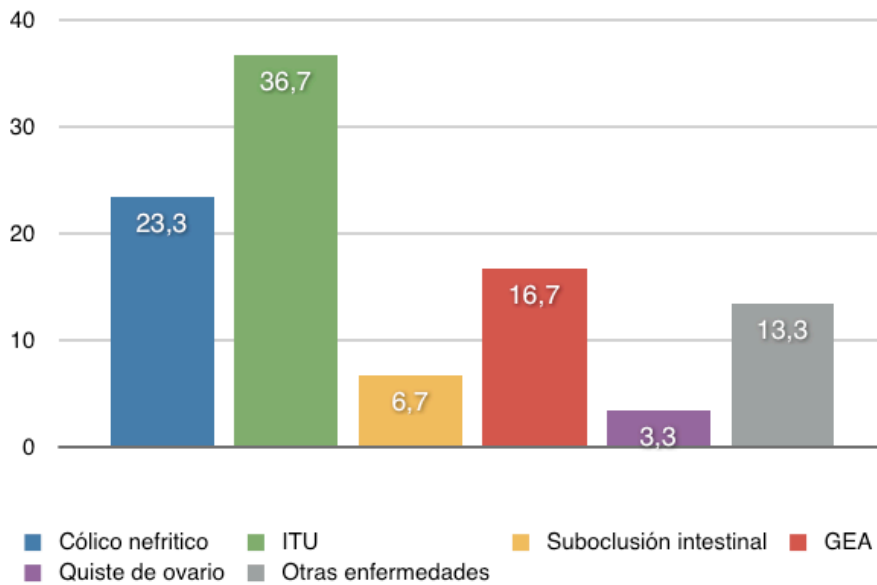


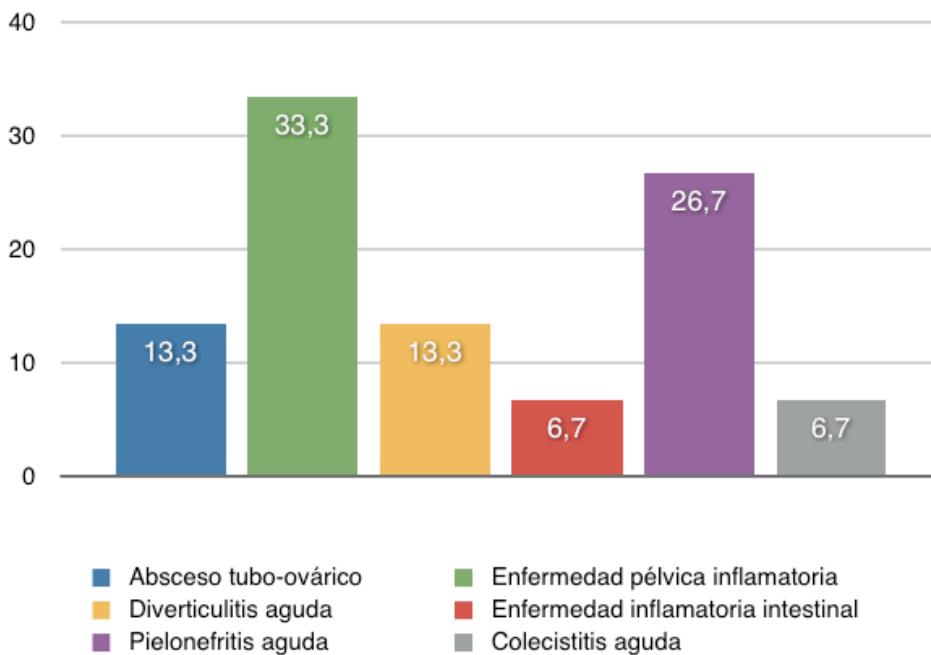
Figura 10. Distribución de los grupos diagnósticos

La distribución observada de patologías que cursaron con dolor en FID sin proceso inflamatorio (Figura 11).



**Figura 11. Patologías observadas en el grupo de dolor FID sin proceso inflamatorio (porcentajes)**

La distribución observada de las patologías que cursaron en el grupo de dolor FID con proceso inflamatorio (Figura 12).



**Figura 12. Patologías observadas en el grupo de dolor FID con proceso inflamatorio (porcentajes)**

### 5.1.2. EVOLUCIÓN DE LOS GRUPOS

A 52 % de pacientes se les dió el alta hospitalaria y 48 % ingresaron. De éstos, 88,4 % fueron intervenidos quirúrgicamente. (Figura 13)

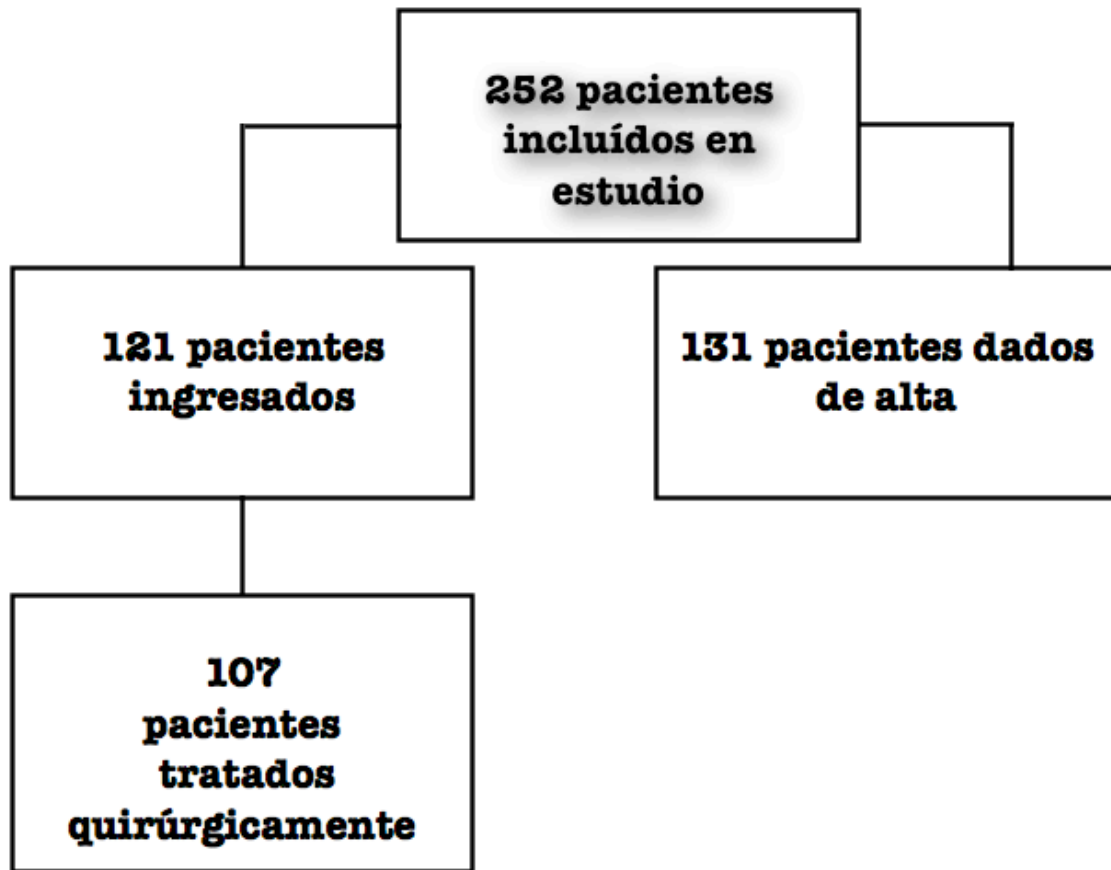


Figura 13. Evolución de los pacientes

En el 86,9 % de los pacientes el diagnóstico de AA fue confirmado tras intervención quirúrgica. (Figura 14)

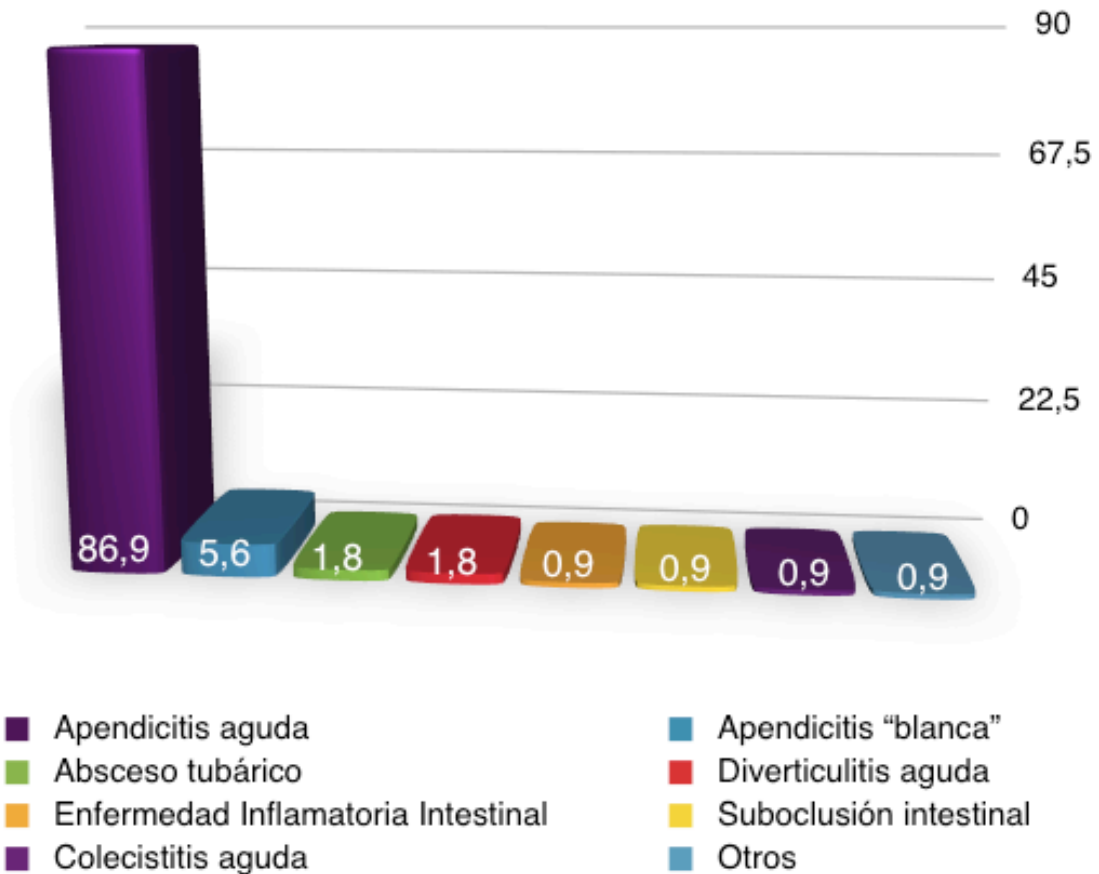


Figura 14. Diagnósticos de los pacientes tratados quirúrgicamente (porcentajes)

### 5.1.3. DIAGNÓSTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

De las 93 intervenciones quirúrgicas por apendicitis aguda se han objetivado los siguientes resultados según la anatomía patológica obtenida: apendicitis catarral 16 casos, apendicitis flemonosa 33 casos, apendicitis purulenta 14 casos, apendicitis gangrenosa 30 casos. (Figura 15) (Tabla 7, página siguiente)

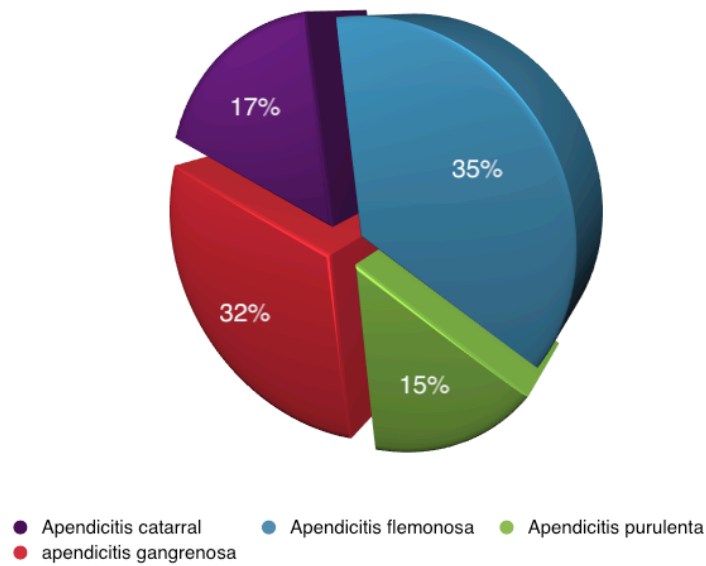


Figura 15. Distribución de la AA según anatomía patológica

VARIABLES	Apendicitis catarral	Apendicitis flemonosa	Apendicitis purulenta	Apendicitis gangrenosa	P
Anatomía patológica (%)	17%	36%	15%	32%	-
Horas de evolución (h)	36±20	26±18	22±12	38±35	0,108
Temperatura objetivados °C	37,3±0,6	37±0,7	36,8±0,9	37,1±0,8	0,274
Leucocitosis (10 <sup>9</sup> /L)	15.4±4.6	15.8±3.9	16.4±4.2	17.4±4.5	0,385
PCR (mg/L)	83±80	89±101	97±88	114±77	0,602

Tabla 7. Características de los resultados de la anatomía patológica de la AA

Algunas variables fueron relacionadas con los resultados de la anatomía patológica, pero no tiene ningún valor estadístico.

## 5.2. ESTUDIO DE VARIABLES

### 5.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las variables elegidas para describir las características demográficas de la población fueron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y antecedentes quirúrgicos que están reflejados en la Tabla 8.

Variables	Todos	dFID	AA	DASPI	DACPI	p
Edad (años)	33,3±16	30,0±13	37,3±17	34,5±18	30,9±16	0,010
Sexo ♂	52,8%	41,2%	74,2%	36,7%	40,0%	0,000
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±4	24,4±4	25,4±3	24,6±3	23,2±4	0,286
Antecedentes quirúrgicos	22,2%	18,4%	26,9%	16,7%	33,3%	0,292

Tabla 8. Características demográficas del grupo de estudio

La edad media de la población fue  $33,3 \pm 15,7$  años (Figura 16).

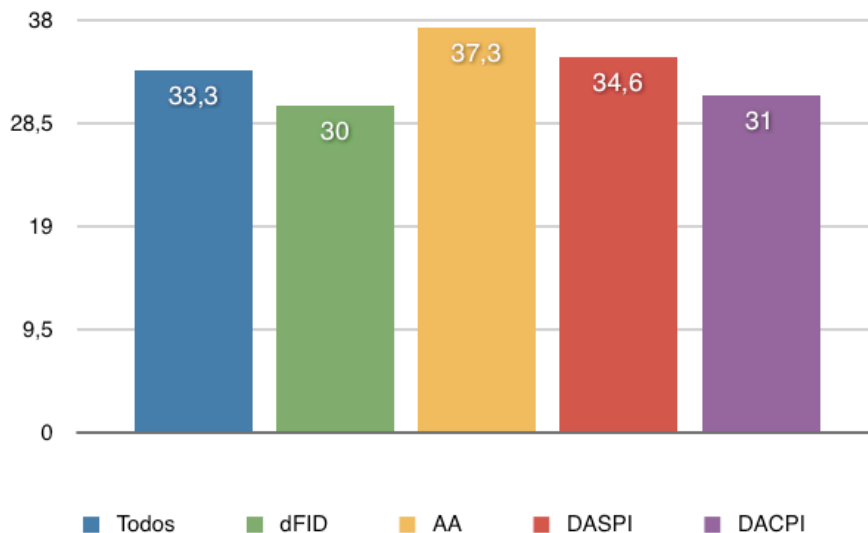


Figura 16. Distribución de grupos diagnósticos por edad (años)



La distribución por sexos resultó ser de 133 varones (52,8%) y 119 mujeres (47,2%)(Figura 17).

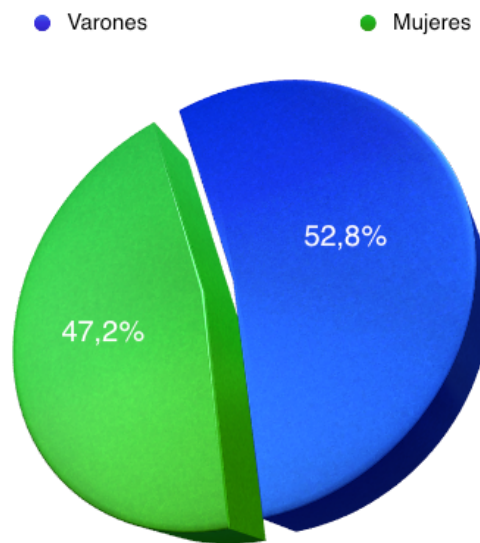


Figura 17. Distribución de porcentajes por sexo

El IMC medio de la población fue  $24,7 \pm 4$ . En Figura 18 se muestra distribución de grupos diagnósticos de IMC por encima y debajo de 25.

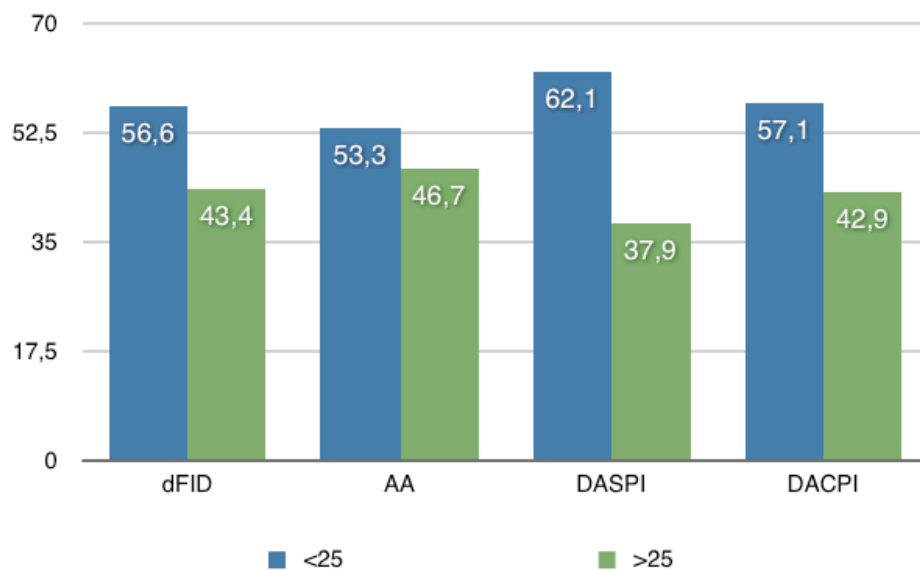


Figura 18. Distribución de los grupos por IMC (porcentajes)

El 22,2% de la población tenía antecedentes de cirugía abdominal (Figura 19).

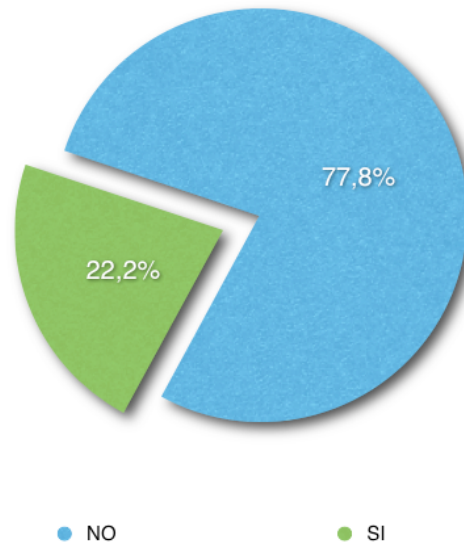


Figura 19. Distribución de porcentajes de antecedentes quirúrgicos

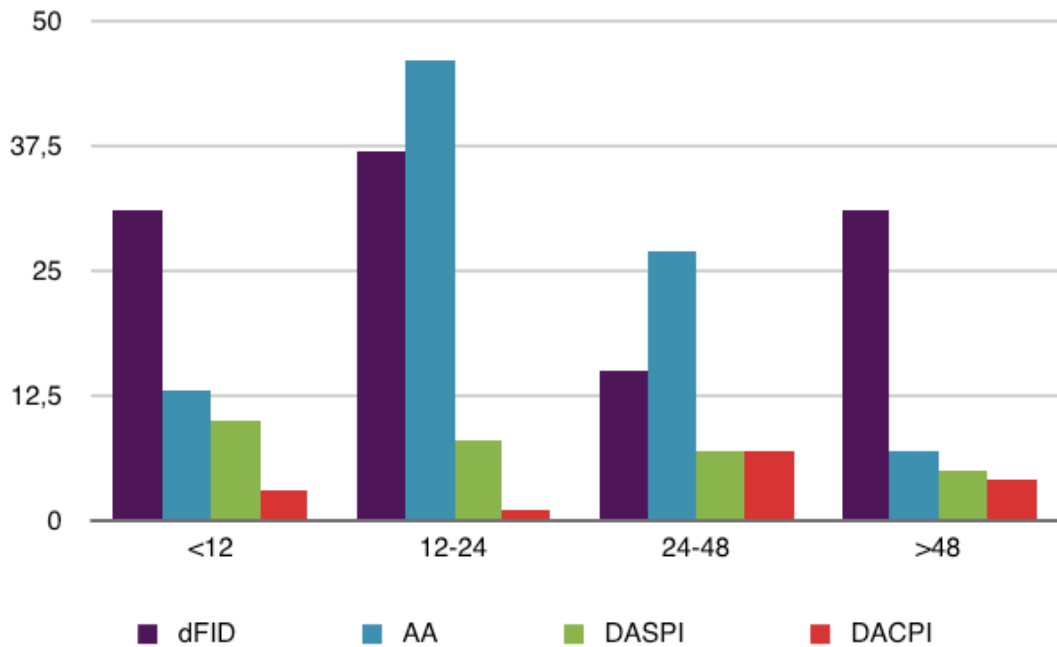
### 5.2.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las variables elegidas para describir la clínica de la población fueron: horas de evolución, presencia de fiebre  $> 37,8^{\circ}\text{C}$  y antecedentes de toma de analgésicos (Tabla 9).

Variables	Todos	dFID	AA	DASPI	DACPI	p
Horas de evolución (h)	36,6±32	39,3±36	31±25	36±33	51,3±33	0,182
Presencia de fiebre	34,9%	24,6%	50,5%	13,3%	60,0%	<0,001
Toma de la analgesia	40,9%	41,2%	37,6%	43,3%	53,3%	0,694

Tabla 9. Características clínicas

El tiempo medio de evolución clínica hasta el diagnóstico fueron 36,6 h y la Figura 20 representa distribución de tiempo de evolución clínica en los grupos diagnósticos.



**Figura 20. Distribución de tiempo de evolución en los grupos diagnósticos (horas)**

Generalmente en la mayoría de los casos de dolor FID cursan con una fiebre inferior de 37,8 °C (Figura 21).

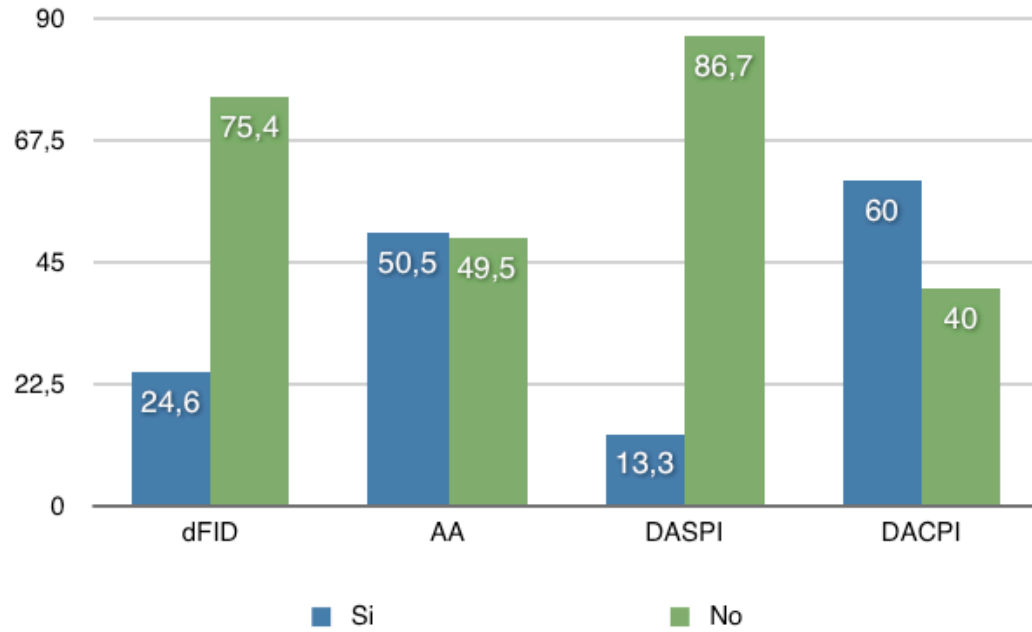


Figura 21. Distribución de la temperatura mayor de 37,8° C entre los grupos (porcentajes)

El 40,9% de la población tomó analgésicos. La Figura 22 describe toma de analgésicos entre los grupos diagnósticos.

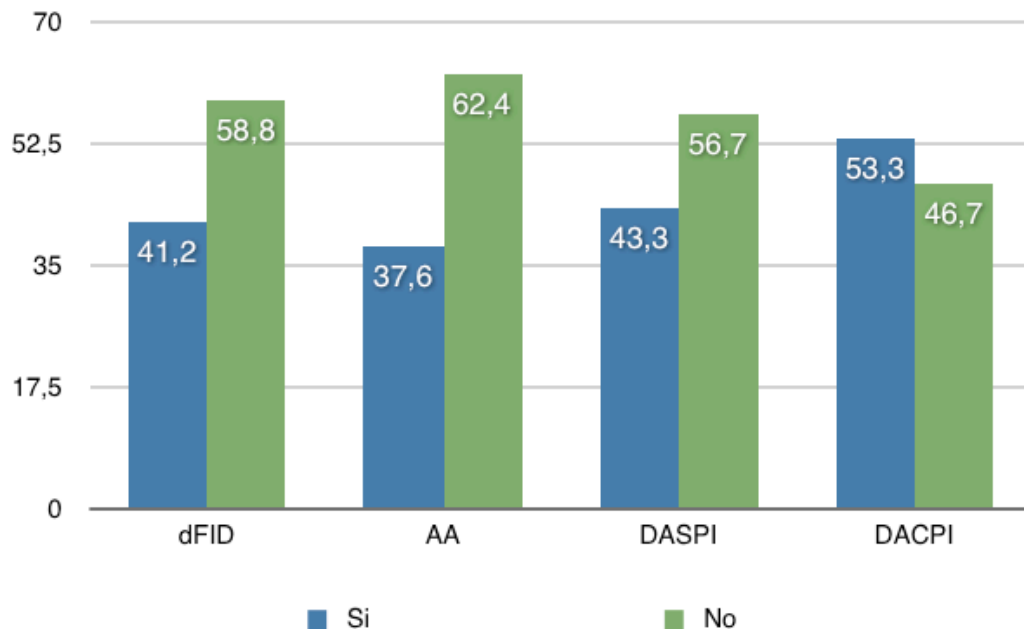


Figura 22. Distribución de toma de analgésicos entre los grupos diagnósticos (porcentajes)

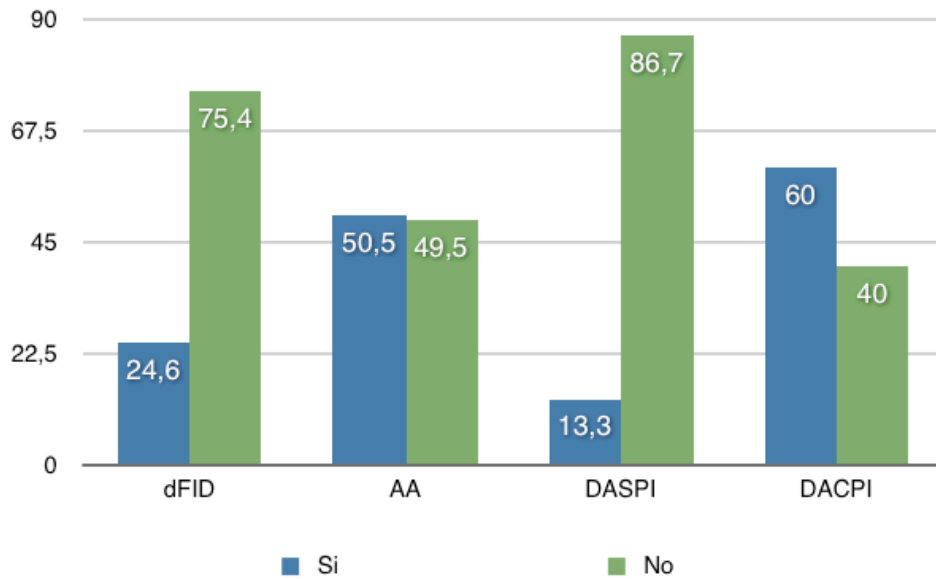
### 5.2.3. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

Especificando el dolor en FID, fueron elegidas 5 variables que eran importantes en el estudio donde especialmente destacaron el signo de Blumberg y la migración del dolor (Tabla 10).

<b>Variables</b>	<b>Todos</b>	<b>dFID</b>	<b>AA</b>	<b>DASPI</b>	<b>DACPI</b>	<b>p</b>
Dolor previo similar	28,6%	27,2%	28,0%	33,3%	33,3%	0,891
Signo de Blumberg	65,9%	54,4%	87,1%	43,3%	66,7%	<0,001
Migración de dolor	53,6%	36,0%	72,0%	43,3%	93,3%	<0,001
Incremento de dolor con la tos	68,3%	63,2%	82,8%	40,0%	73,3%	<0,001
Aumento de dolor con la movilización	65,9%	57,9%	80,6%	40,0%	86,7%	<0,001

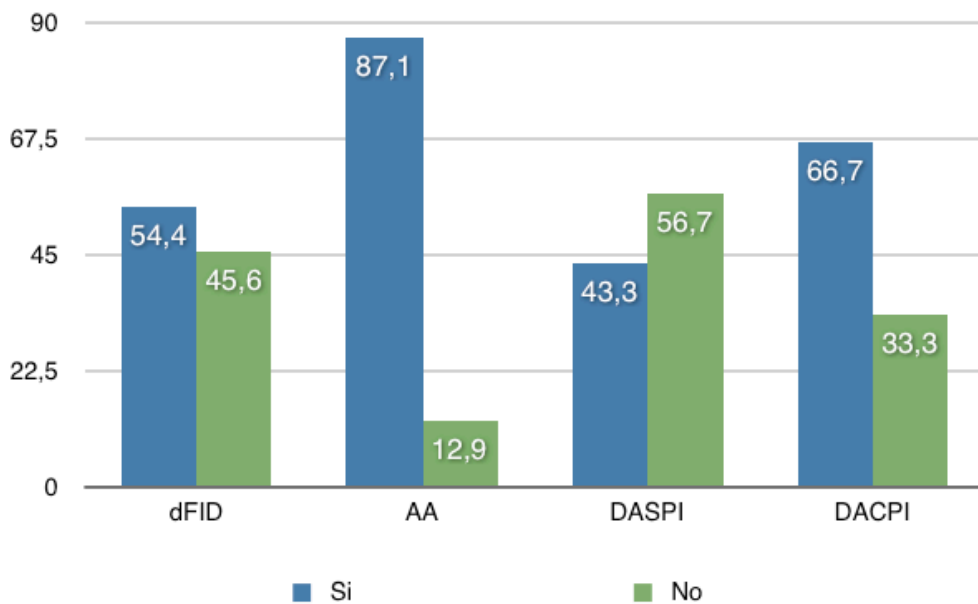
**Tabla 10. Características de dolor en FID**

En la población analizada, el 28,6 % tenían antecedentes de dolor previo similar a dolor FID y la Figura 23 representa la distribución de dolor previo, similar entre los grupos.



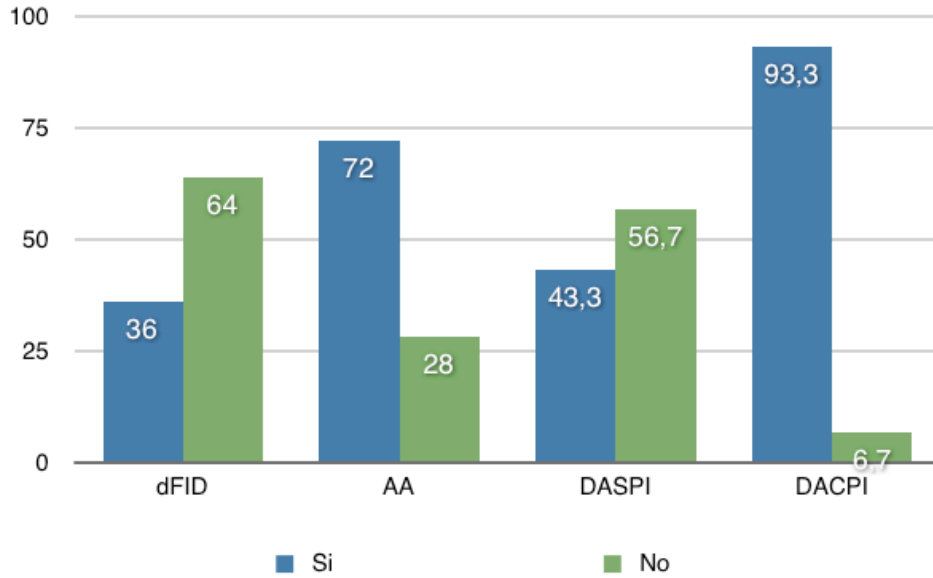
**Figura 23. Distribución de dolor previo similar al actual entre los grupos diagnósticos (porcentajes)**

La mayoría de los pacientes presentaron signo de Blumberg positivo (65,9%) y la Figura 24 describe la distribución del signo de Blumberg entre los grupos diagnósticos.



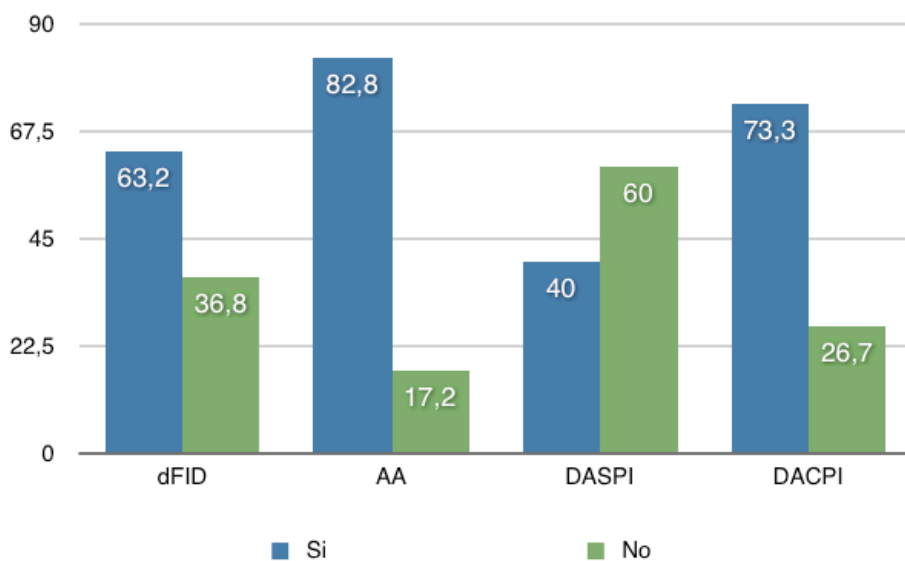
**Figura 24. Distribución del signo de Blumberg entre los grupos diagnósticos (porcentajes)**

Presentaba migración de dolor el 53,6% de la población estudiada. En la Figura 25 se observa distribución de la migración de dolor entre los grupos (página siguiente).



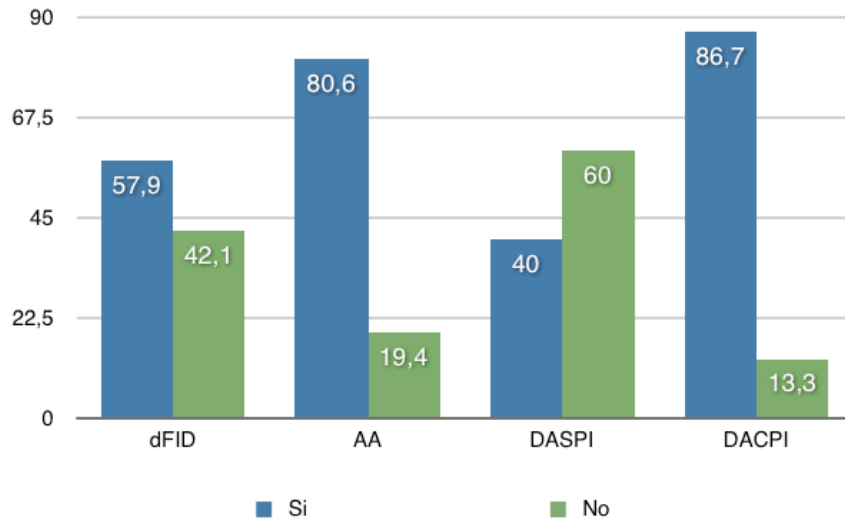
**Figura 25. Distribución de la migración de dolor entre los grupos diagnósticos (porcentajes)**

El 68,3% de los pacientes presentaron aumento de dolor desde el inicio de la clínica hasta la evaluación en urgencias. La Figura 26 representa la distribución del incremento de dolor entre lo grupos.



**Figura 26. Distribución de la variable “incremento de dolor con la tos” entre los grupos diagnósticos (porcentajes)**

Respecto al dolor con la movilización, un total de 65.9% de los pacientes referían un aumento del mismo y la Figura 27 describe el aumento de dolor a la movilización entre los grupos.



**Figura 27. Distribución de dolor que aumenta con la movilización entre los grupos diagnósticos (porcentajes)**



### 5.2.4. CLÍNICA ACOMPAÑANTE

Para describir mejor el dolor FID, fueron escogidas las siguientes variables de clínica acompañante: náuseas con vómitos, anorexia, diarreas y estreñimiento (Tabla 11).

VARIABLES	Todos	dFID	AA	DASPI	DACPI	p
Náuseas/vómitos	63,9%	50,9%	76,3%	66,7%	80,0%	0,001
Anorexia	42,1%	35,1%	53,8%	33,3%	40,0%	0,037
Diarreas	11,1%	14,0%	3,2%	23,3%	13,3%	0,010
Estreñimiento	11,9%	12,3%	9,7%	13,3%	20,0%	0,694

Tabla 11. Características de la clínica acompañante

La mayoría de los pacientes presentó náuseas o vómitos, (63,9%) y la Figura 28 describe distribución de los síntomas entre los grupos.

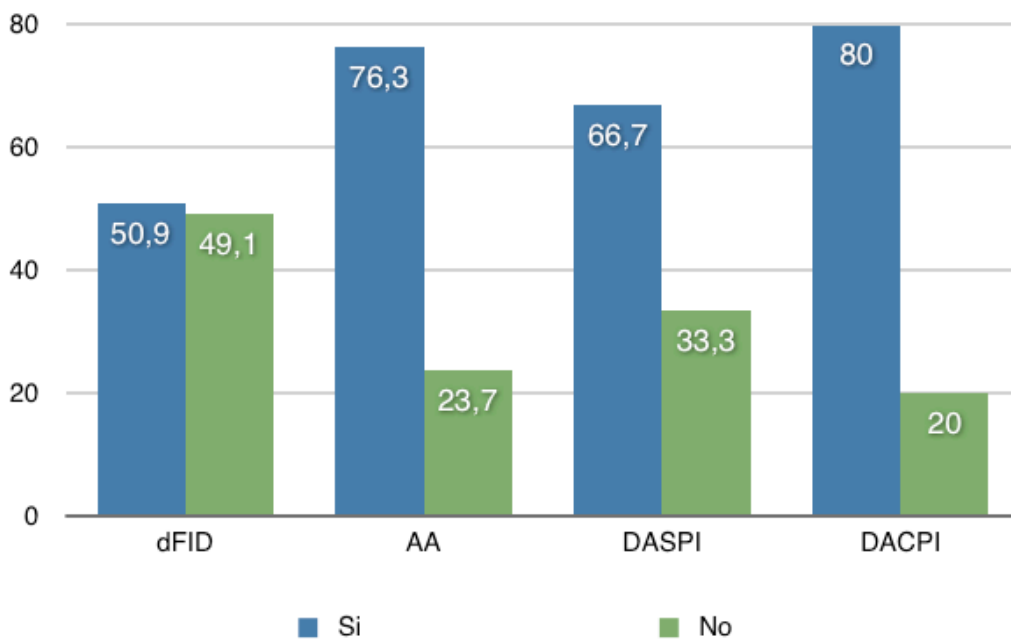
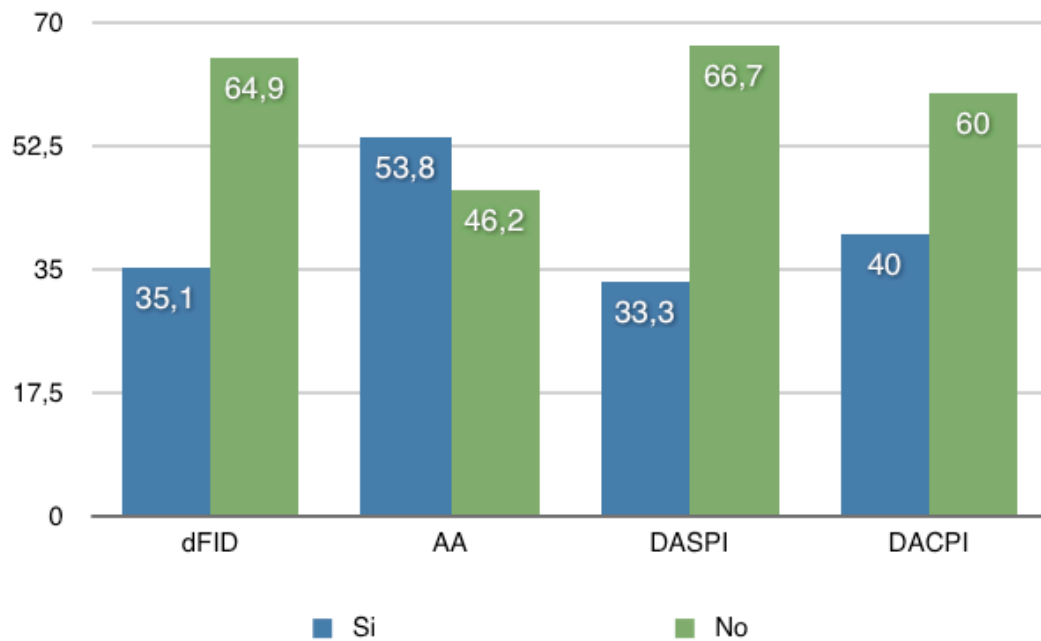


Figura 28. Distribución de las náuseas/vómitos entre los grupos diagnósticos (porcentajes)

Comparando los grupos diagnósticos, la anorexia fue el síntoma más frecuente en la apendicitis aguda (Figura 29).



**Figura 29. Distribución de porcentajes de anorexia entre los grupos diagnósticos (porcentajes)**

Las diarreas (11,1%) y el estreñimiento (11,9%) fueron los síntomas menos frecuentes en la población estudiada (Figura 30).

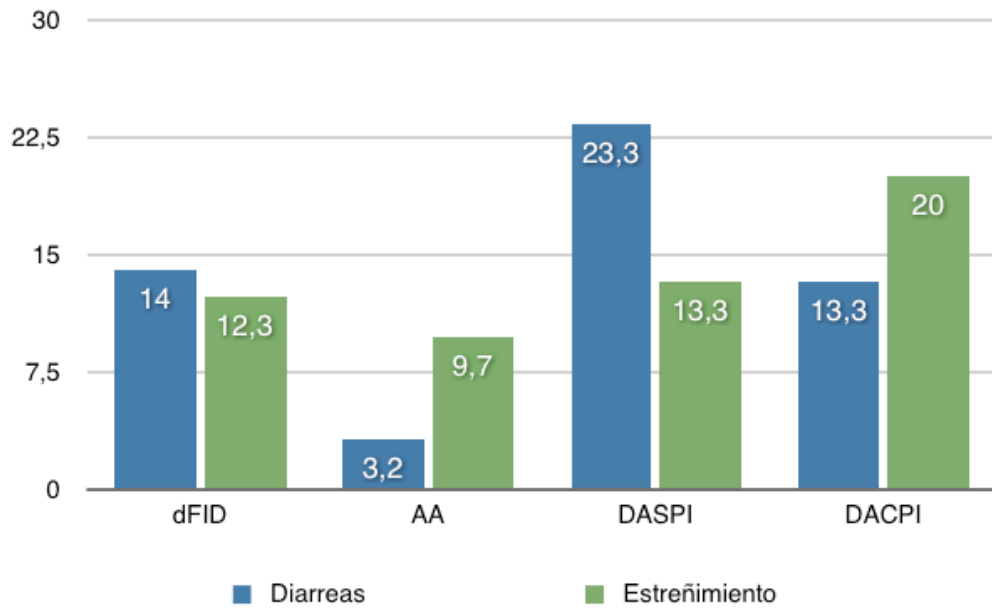


Figura 30. Distribución de diarreas y estreñimiento entre los grupos (porcentajes)

### 5.2.5. CONSTANTES VITALES

Se recogieron las constantes vitales de la población y resultaron ser siguientes: frecuencia cardiaca  $83 \pm 16$  latidos por minuto, tensión arterial media  $90 \pm 12$  mmHg, temperatura  $36,7 \pm 0,8$  °C (Tabla 12).

Variables	Todos	dFID	AA	DASPI	DACPI	p
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	$83,6 \pm 16$	$81 \pm 14$	$85 \pm 16$	$83,4 \pm 19$	$94,7 \pm 12$	<0,001
Tensión arterial media (mm Hg)	$90 \pm 12$	$90 \pm 12$	$90 \pm 13$	$90 \pm 12$	$84 \pm 10$	<0,001
Temperatura °C	$36,7 \pm 0,8$	$36,5 \pm 0,8$	$37 \pm 0,7$	$36,2 \pm 0,8$	$37,2 \pm 1$	<0,001

Tabla 12. Distribución de las variables clínicas

### 5.2.6. DATOS ANALÍTICOS

Se realizó una extracción de sangre periférica para su análisis a cada paciente incluido en nuestro estudio obteniendo bioquímica completa con ionograma, PCR, hemograma y estudio de coagulación. La media de los parámetros (Tabla 13) más relevantes fue: Leucocitosis de  $12.4 \pm 5 \times 10^9/L$  (Figura 31), neutrofilia  $74,6 \pm 12,2\%$  (Figura 32), PCR  $60 \pm 74 \text{ mg/l}$  (Figura 33).

Variables	Todos	dFID	AA	DASPI	DACPI	p
Leucocitosis ( $10^9/L$ )	$12,4 \pm 5,1$	$9,6 \pm 3,6$	$16,4 \pm 4,3$	$9,8 \pm 4,3$	$14,2 \pm 4,1$	<0,001
Porcentaje de neutrófilos (%)	$74,6 \pm 12,2$	$68,7 \pm 12,7$	$82,3 \pm 6,5$	$71,5 \pm 12,7$	$78,1 \pm 6,9$	<0,001
PCR (mg/L)	$60 \pm 74$	$25 \pm 35$	$98 \pm 88$	$38 \pm 53$	$129 \pm 91$	<0,001

Tabla 13. Distribución de las variables analíticas

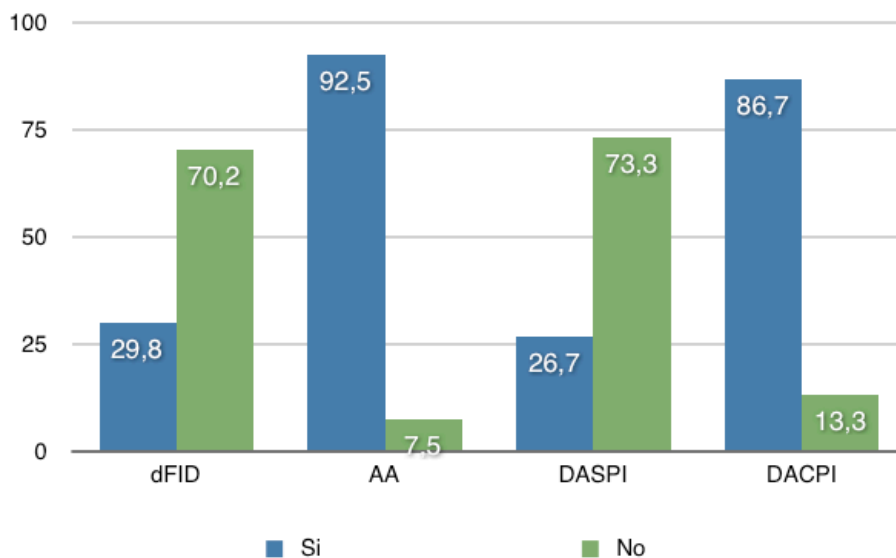


Figura 31. Distribución de leucocitosis superior a  $11 \times 10^9/L$  entre los grupos diagnósticos (porcentajes)

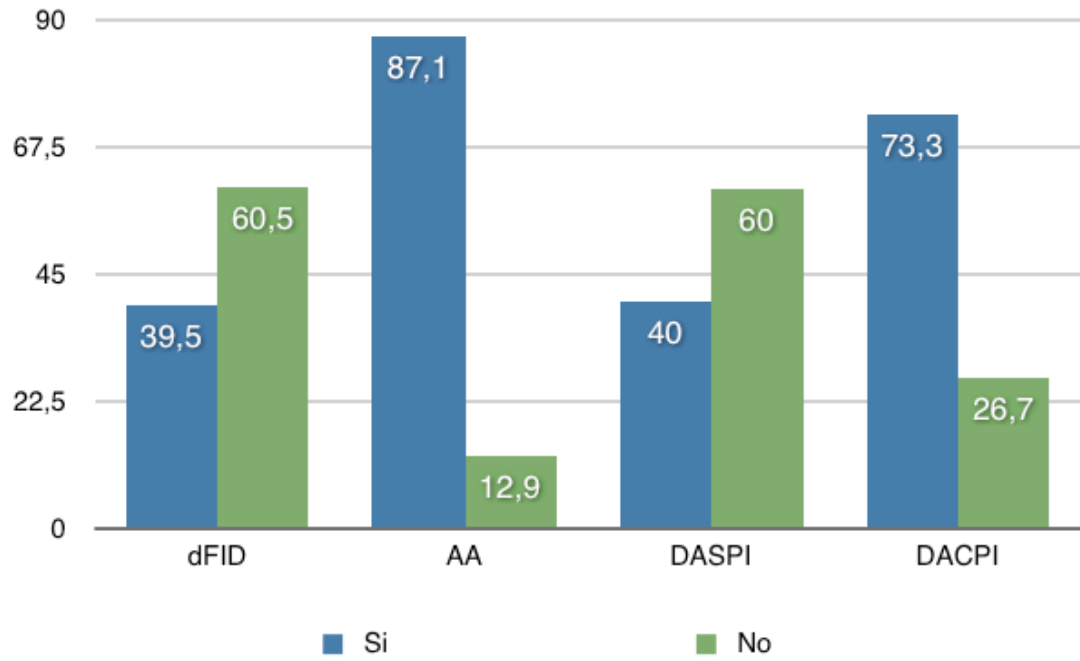


Figura 32. Distribución de neutrofilia > 75% entre los grupos (porcentajes)

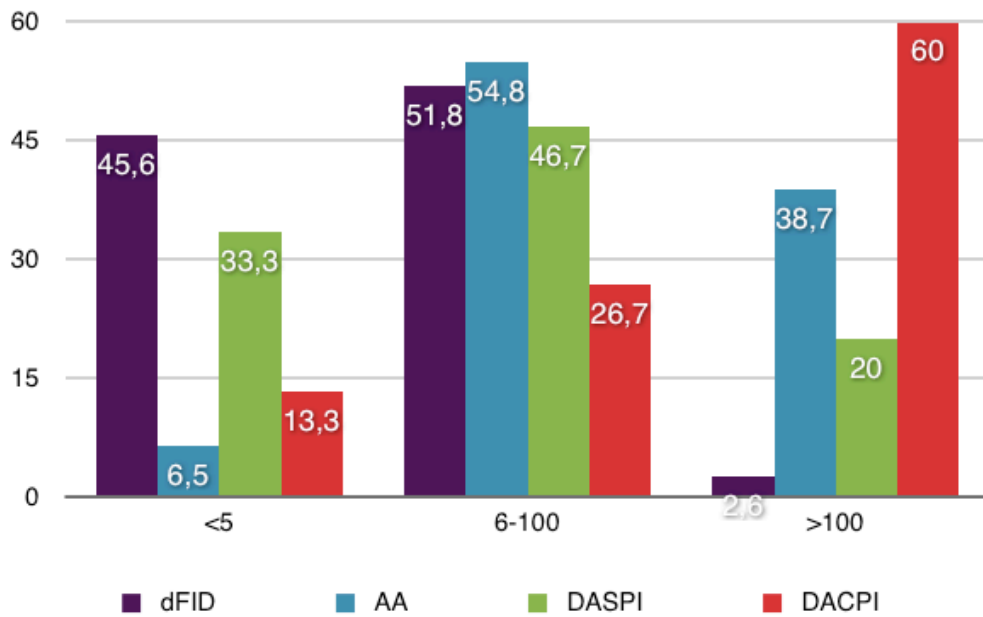


Figura 33. Distribución de PCR entre los grupos diagnósticos (porcentajes)

## 5.3. MODELOS

### 5.3.1. MODELOS CLÁSICOS

Variables	Total	dFID	AA	DASPI	DACPI	p
Alvarado Score	5,1±1,7	4,3±1,5	6,3±1,2	4,2±1,6	6,1±1,2	<0,001
Alvarado Score y PCR	5,5±1,9	4,5±1,7	6,9±1,3	4,5±1,8	6,8±1,2	<0,001
Fenyö - Linberg score	7±30	-9±25	31±18	-13±27	19±17	<0,001

Tabla 14. Comportamiento de los scores clásicos

La Figura 34 muestra la gráfica de cajas de valores con la puntuación de Alvarado score: dFID 4.3, AA 6.3, DASPI 4.2, DACPI 6.1.

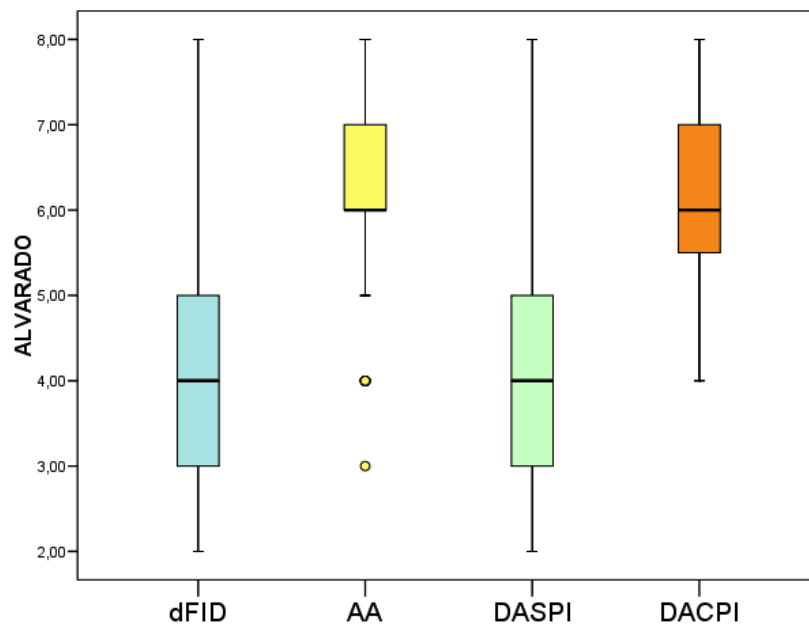
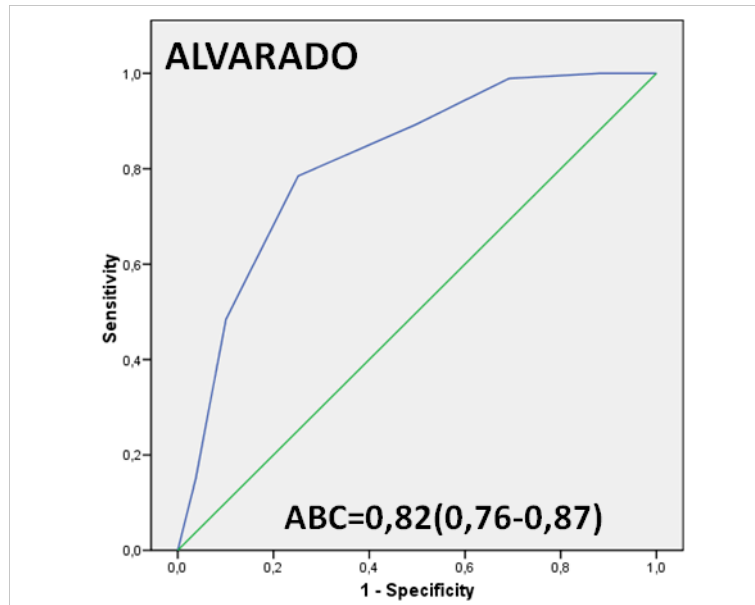


Figura 34. Gráfico de cajas de los valores de las puntuaciones Alvarado según grupos de estudio

La Figura 35 muestra la curva ROC del modelo de regresión logística de Alvarado score con área bajo la curva de 0,82 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0.76-0.87)



**Figura 35. Curva ROC de las puntuaciones Alvarado score (AA versus otros grupos).  
ABC: Área bajo la curva**

La Figura 36 muestra la gráfica de cajas de valores con la puntuación de Alvarado score más PCR: dFID 4.5, AA 6.9, DASPI 4.5, DACPI 6.8.

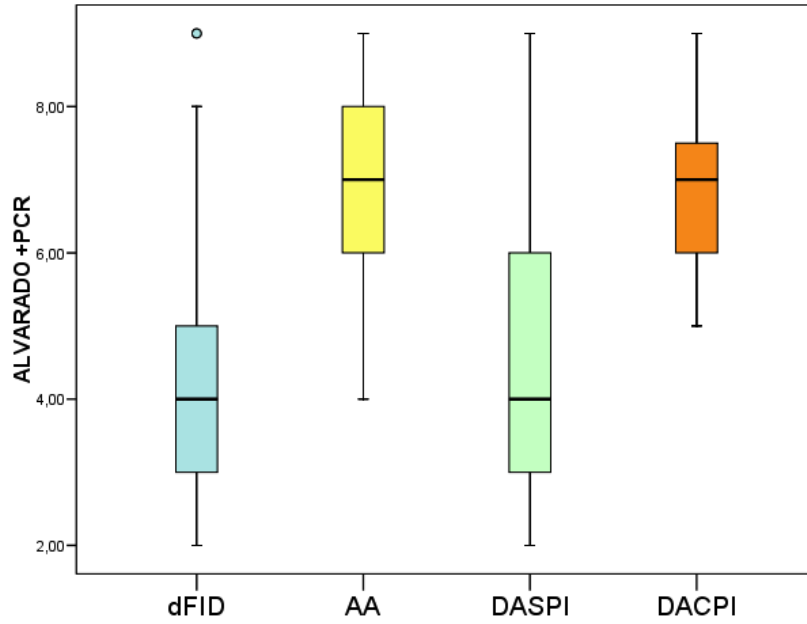


Figura 36. Gráfico de cajas de los valores de las puntuaciones Alvarado+PCR según grupos de estudio

La Figura 37 muestra curva ROC del modelo de regresión logística de Alvarado score mas PCR con área bajo la curva de 0,83 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,77-0,88)

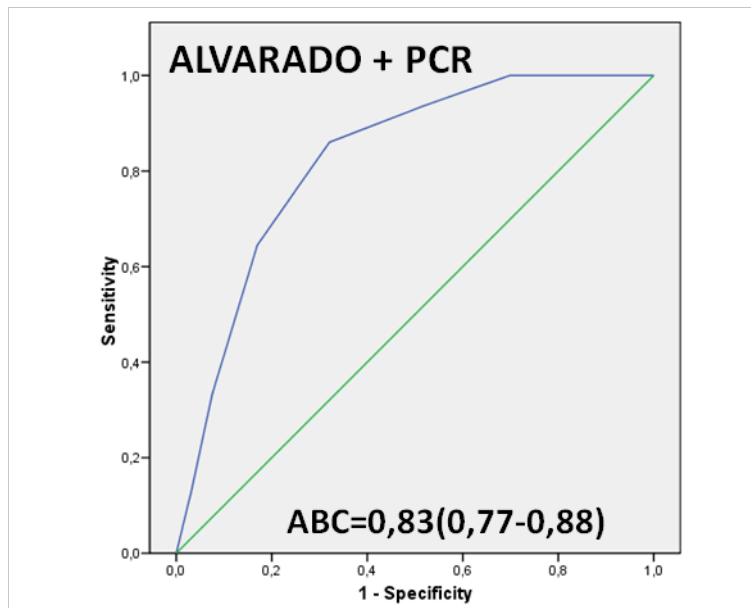
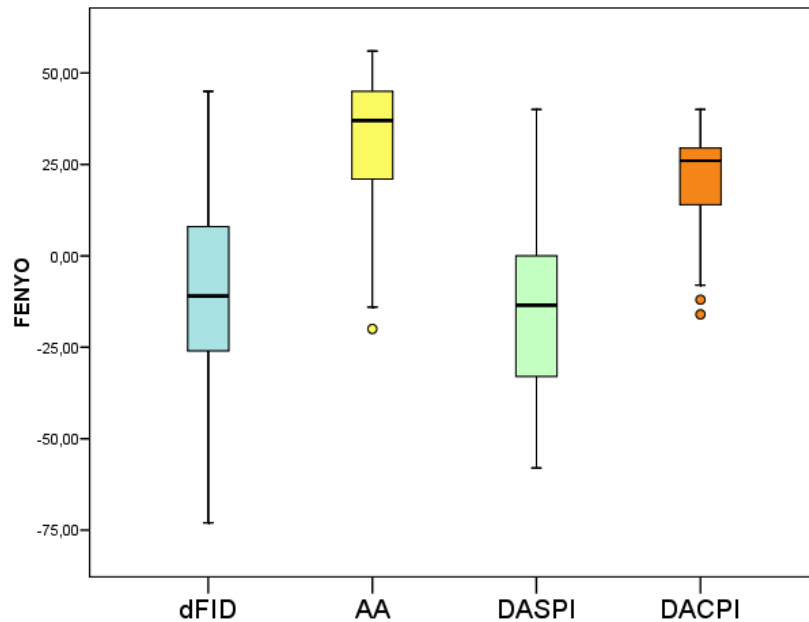


Figura 37. Curva ROC de las puntuaciones Alvarado+PCR (AA versus otros grupos).  
ABC: Área bajo la curva



La Figura 38 muestra la grafica de cajas de valores con la puntuación de Fenyö - Linberg score: dFID -9, AA 31, DASPI -13, DACPI 19.



**Figura 38. Gráfico de cajas de los valores de las puntuaciones Fenyö - Linberg según grupos de estudio**

La Figura 39 muestra curva ROC del modelo de regresión logística de Fenyö - Linberg score con área bajo la curva de 0,88 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0.84-0.92)

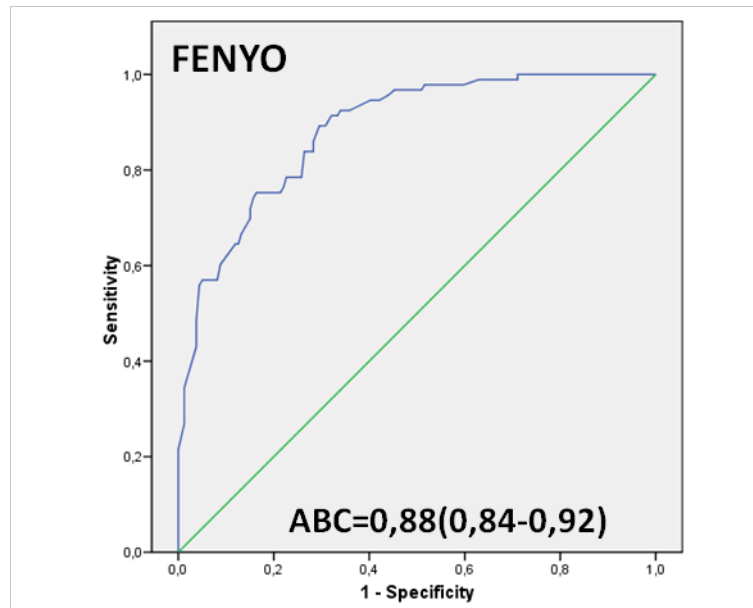


Figura 39. Curva ROC de las puntuaciones Fenyö - Linberg (AA versus otros grupos). ABC: Área bajo la curva

### 5.3.2. MODELO DE RED NEURONAL ARTIFICIAL

El sistema automático de selección de variables del programa NeuroIntelligence determinó que las variables utilizadas por el modelo fueran:

Signo de Blumberg
Migración del dolor
Incremento del dolor
Aumento de dolor movilizar
Dolor con tos
Anorexia
Temperatura
Numero de leucocitos
Horas de evolución
PCR
Grupos diagnósticos

Figura 40. Variables utilizadas por el programa NeuroIntelligence

### 10-12-4

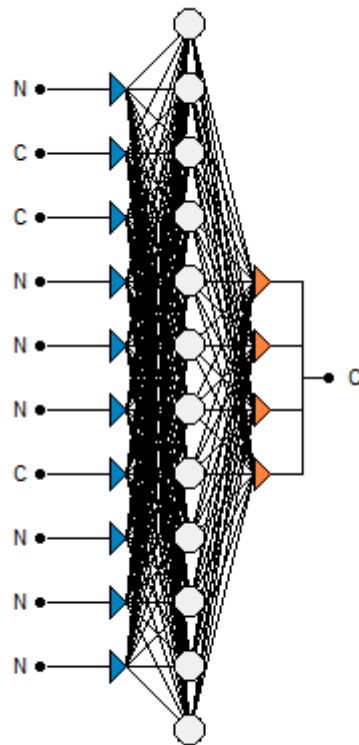


Figura 41. **Arquitectura óptima. Configuración con 12 nodos en la capa oculta. Con 4 nodos de salida (probabilidad asignada para cada grupo de estudio)**

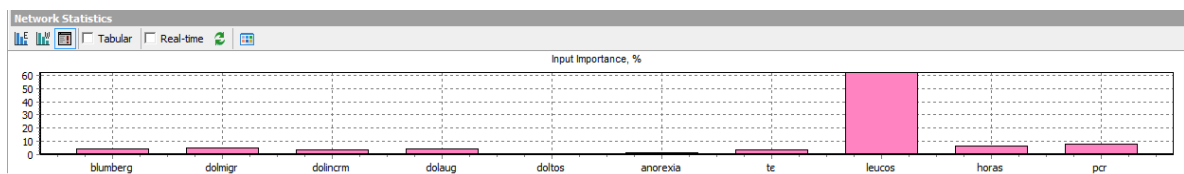


Figura 42. **Gráfico de la importancia de las variables utilizadas en el modelo de RNA. La cifra de leucocitos alcanza la mayor importancia**

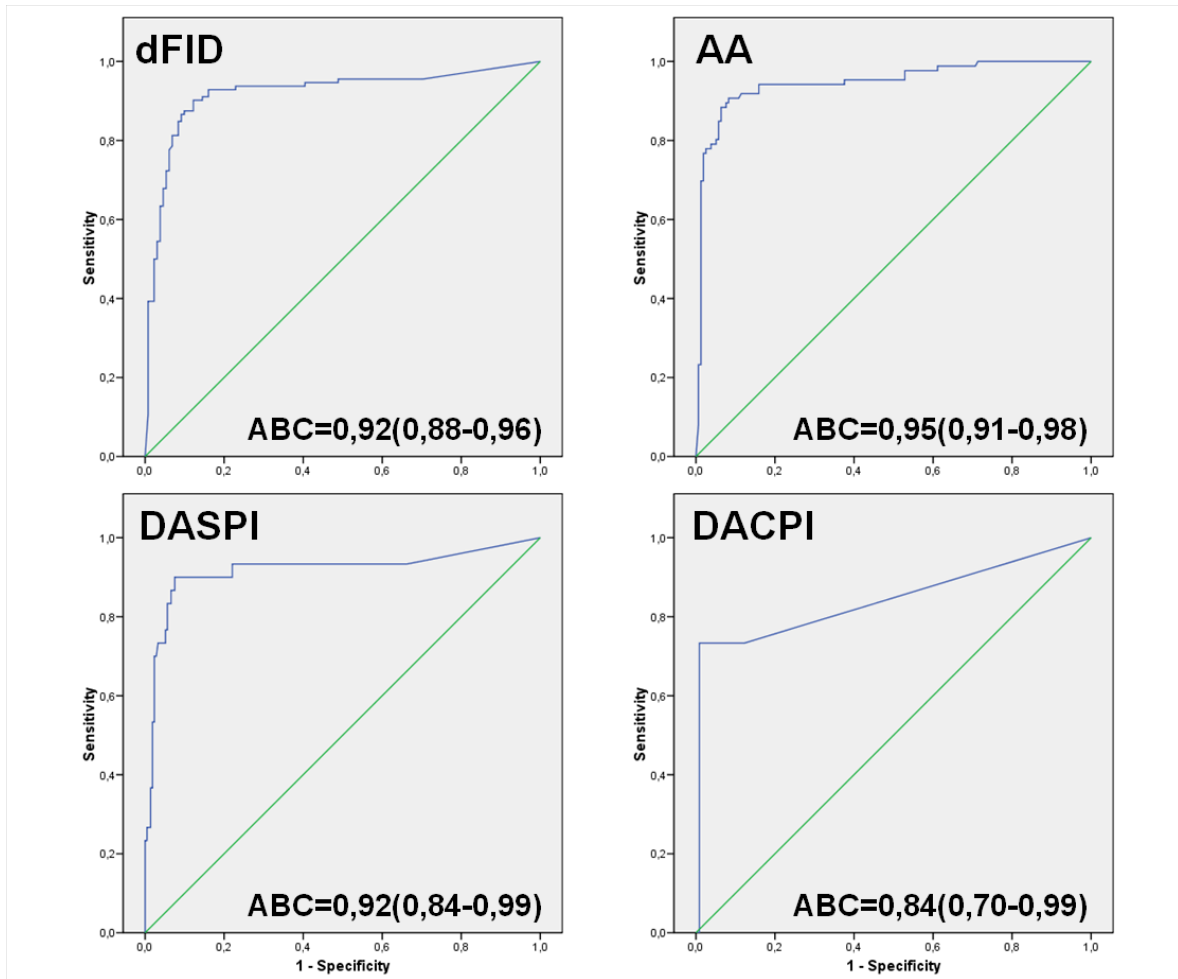
Manual Query									
blumberg	dolmigr	dolincrm	dolaug	doltos	anorexia	tº	leucos	horas	pcr
1	1	1	1	1	0	1	12000	12	78
max: n/a	max: n/a	max: n/a	max: n/a	max: n/a	max: n/a	max: n/a	max: 26200	max: 136	max: 306
min: n/a	min: n/a	min: n/a	min: n/a	min: n/a	min: n/a	min: n/a	min: 4800	min: 0	min: 1

Results Table										
blumberg	dolmigr	dolincrm	dolaug	doltos	anorexia	tº	leucos	horas	pcr	grupos
1	1	0	0	0	0	1	12000	12	23	1
1	1	1	1	1	0	1	12000	12	78	2

**Figura 43. Formato de presentación del módulo de explotación de la RNA. Se introducen los valores de las variables empleadas y el sistema determina el grupo más probable. En este caso el valor 1 corresponde a dFID y el 2 a AA**

La Figura 44 muestra la curva ROC del modelo de regresión logística de los 4 grupos diagnósticos calculados por la RNA con un área bajo la curva de 0,92 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,88–0,96) de dFID, 0,95 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,91–0,98) de AA, 0,92 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,84–0,99) de DASPI y 0,84 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,70–0,99) de DACPI.



**Figura 44. Curvas ROC de las probabilidades de pertenencia a los 4 grupos de estudio calculadas por la RNA**

En la Tabla 16 está reflejado el Porcentaje de acierto entre valores esperados según el modelo de RNA y los observados. Porcentaje global de correcta clasificación del 74,2 %.

	<b>ESPERADO</b>				
dFID	104	9	1	0	91,2
AA	12	76	1	4	81,7
DASPI	22	4	4	0	13,3
DACPI	4	8	0	3	20,0
<b>Total</b>					<b>74,2%</b>

Tabla 15. Matriz de confusión

### 5.3.3. MODELO DE ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN TIPO CHAID

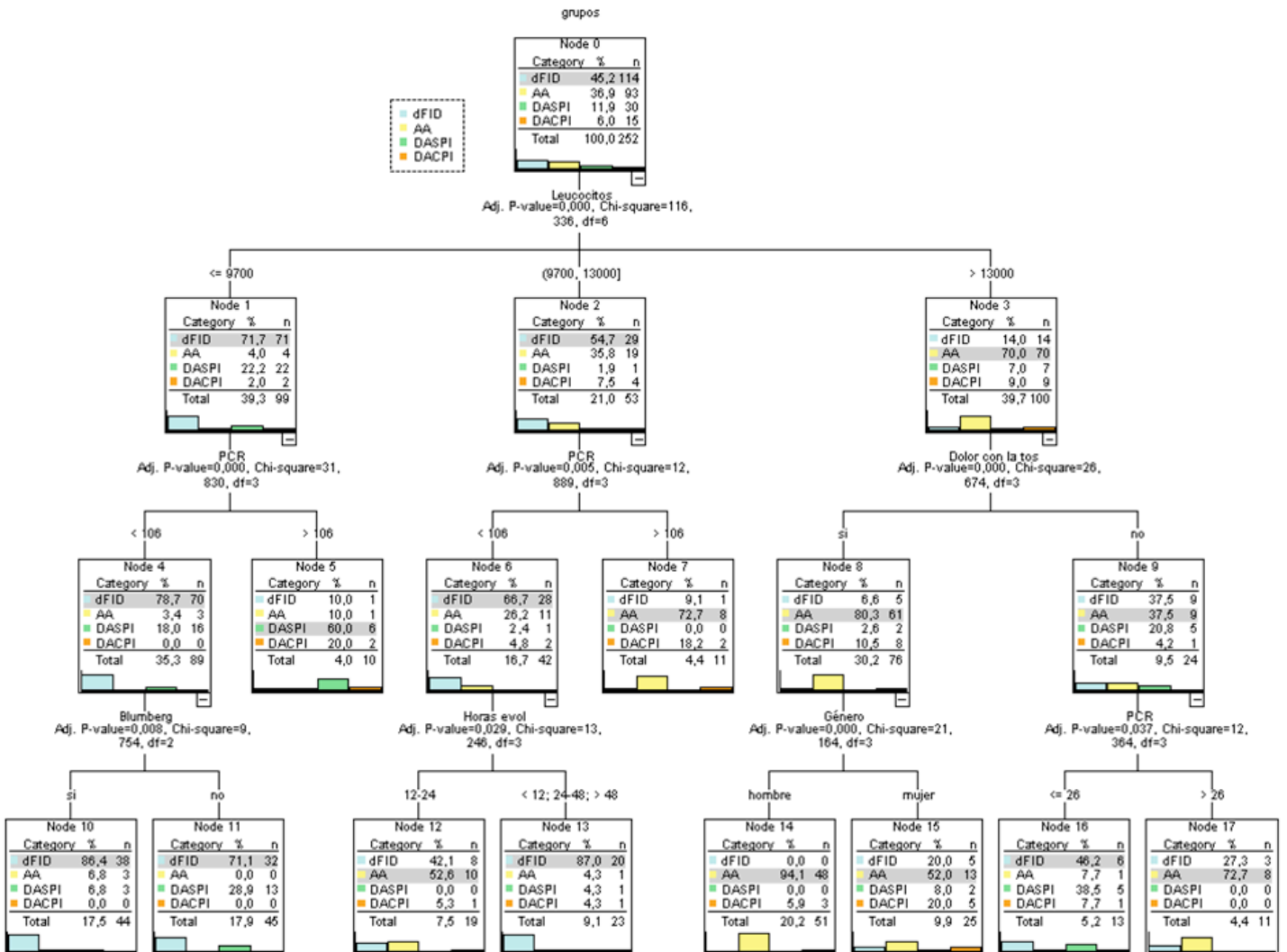
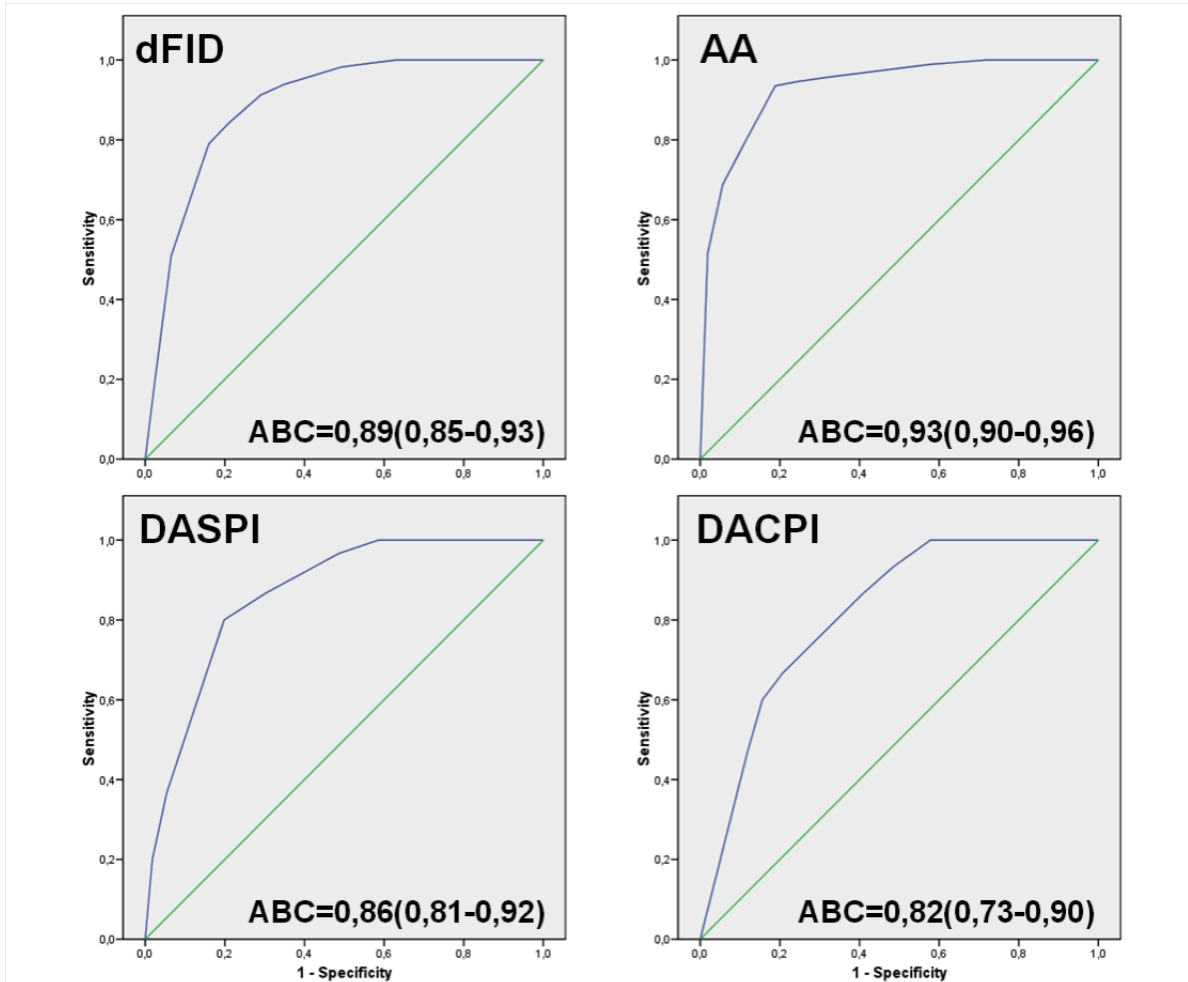


Figura 45. Gráfico de árbol de clasificación tipo CHAID. Con 10 reglas de clasificación

El método de árbol de clasificación CHAID identifica 10 grupos: 4 grupos con probabilidad de la AA (72,7%-52,6%-94,1%-52%-72,7%), 3 grupos de dFID(86,4%-71,1%-87%), 1 grupo de DASPI (60%) y 1 grupo sin ningún diagnóstico con la probabilidad superior de 50%.

La Figura 46 muestra la curva ROC del modelo de regresión logística de los 4 grupos diagnósticos calculados por el AC con un área bajo la curva de 0,89 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,85–0,93) de dFID, 0,93 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,90–0,96) de AA, 0,86 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,81–0,92) de DASPI y 0,82 ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,73–0,90) de DACPI.



**Figura 46. Curvas ROC de las probabilidades de pertenencia a los 4 grupos de estudio calculadas por el árbol de clasificación tipo CHAID**



En la Tabla 16 está reflejado el porcentaje de acierto entre valores esperados según el modelo de árbol de clasificación tipo CHAID y los observados. Porcentaje global de correcta clasificación del 75,0 %.

	<b>ESPERADO</b>				
dFID	96	17	1	0	91,2
AA	5	87	1	0	81,7
DASPI	22	2	6	0	13,3
DACPI	2	11	2	3	20,0
<b>Total</b>					<b>75,0%</b>

Tabla 16. Matriz de confusión

### 5.3.4. UTILIDAD DE LAS REGLAS DE CLASIFICACIÓN

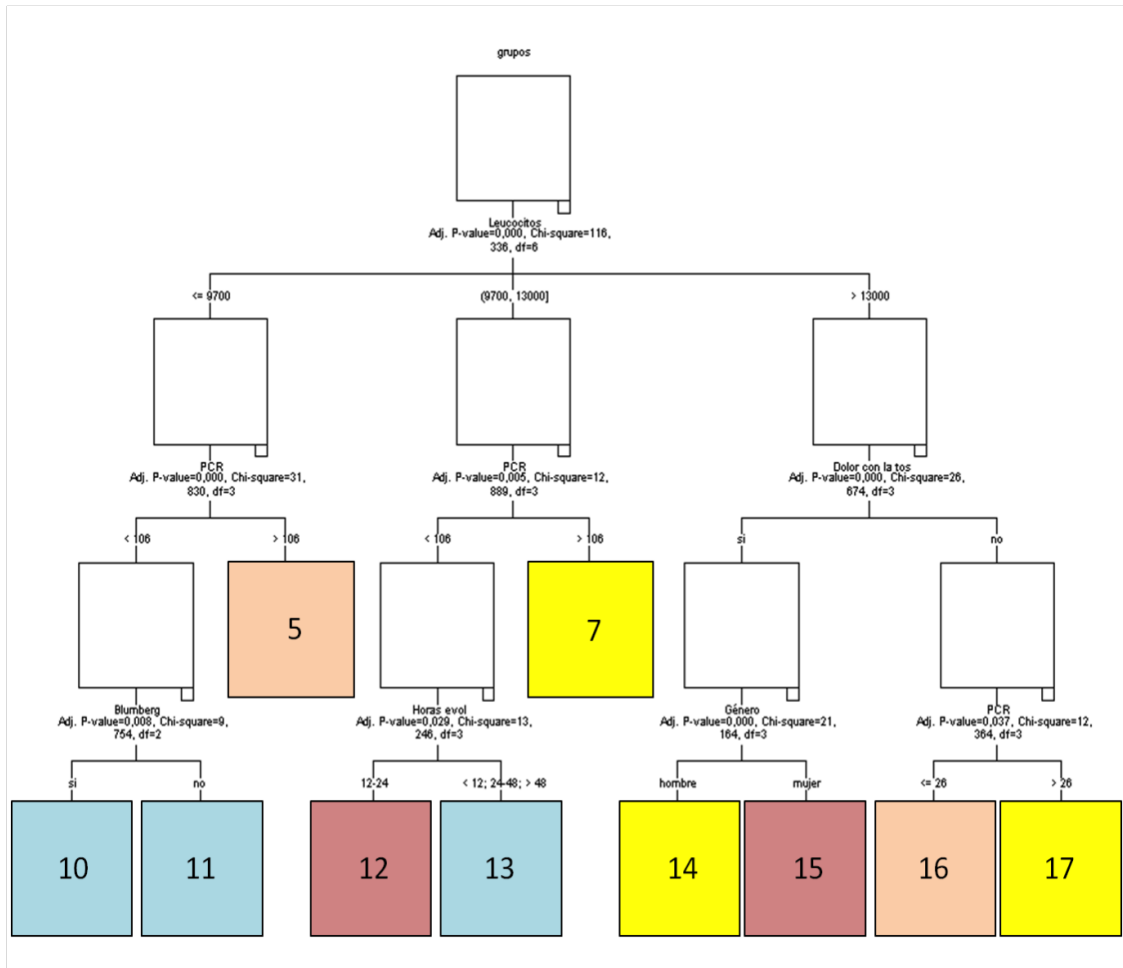
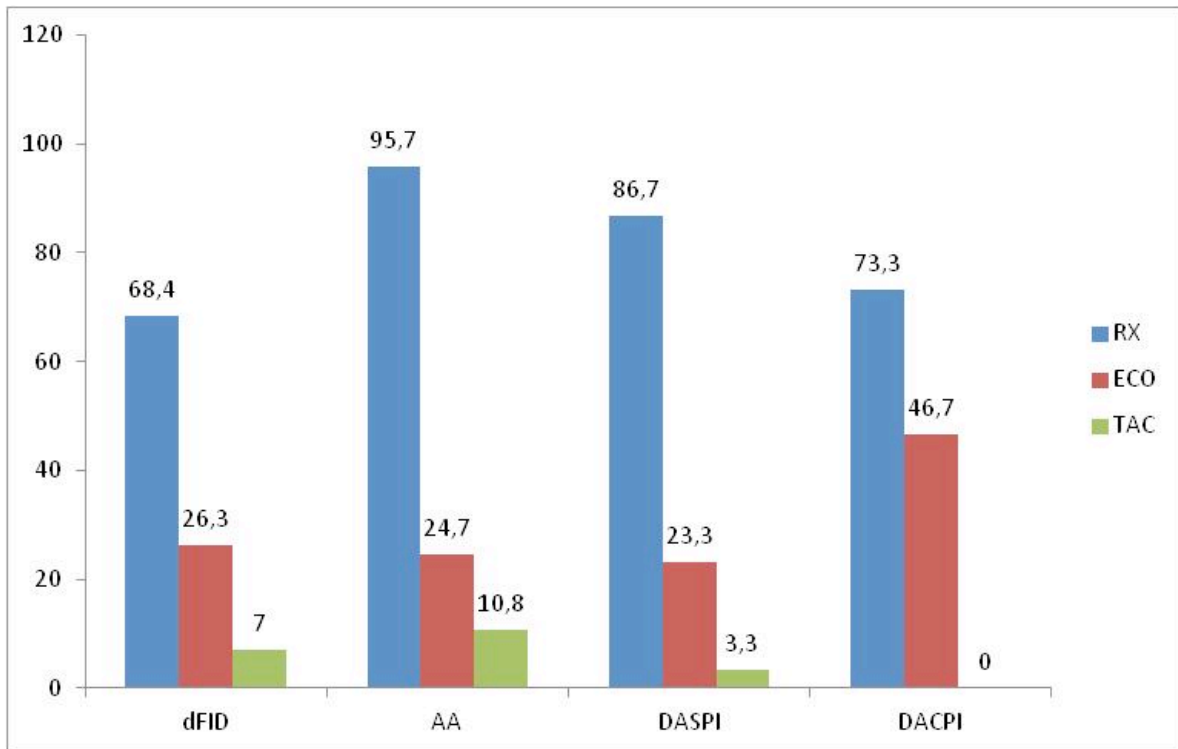


Figura 47. Gráfico de árbol de clasificación tipo CHAID. Con 10 reglas de clasificación

Los grupos 10,11,13 tienen probabilidad más alta de dFID, los grupos 7,14,17 tienen probabilidad más alta de AA y el resto de grupos 5,12,15,16 que son más conflictivos, probablemente necesitarán más tiempo de observación o más pruebas complementarias como ECO o TAC abdominal que se refleja en la figura 48.

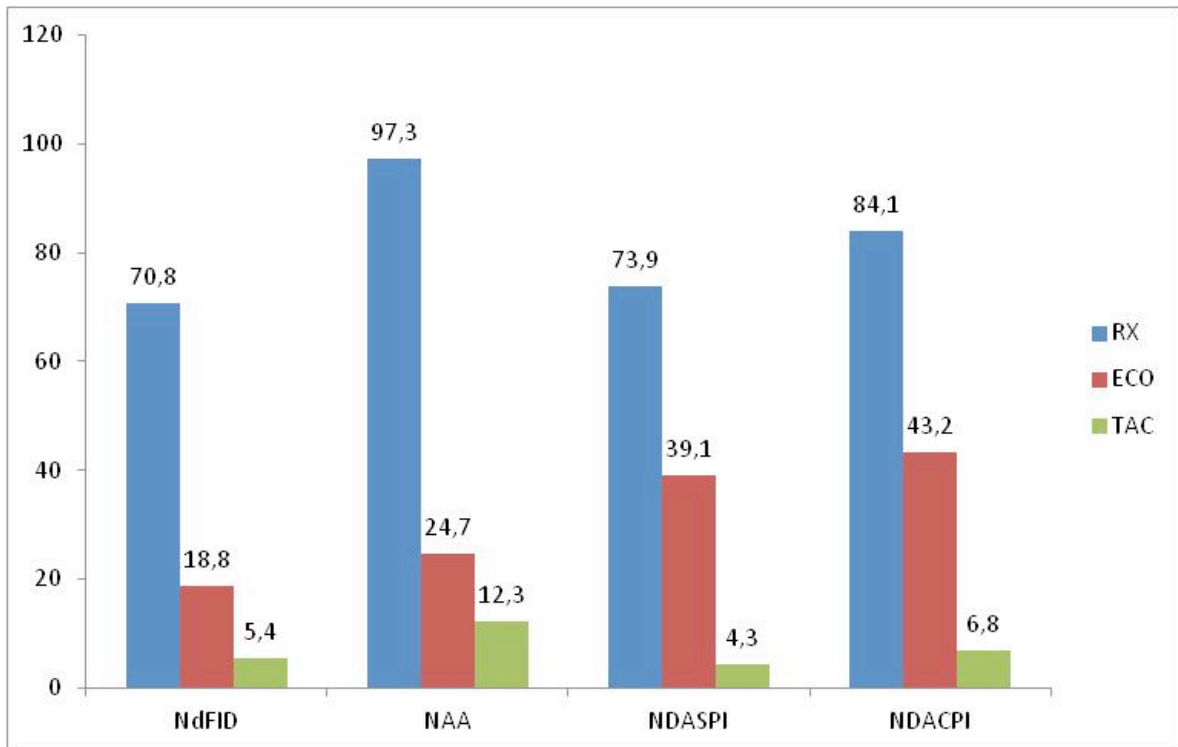
	NODO	ECO	TAC	
NdFID	11	2	0	<p>TIEMPO</p> <p>GÉNERO</p>
	13	17	17	
	10	36	5	
NDASPI	16	23	8	
	5	60	0	
NDACPI	15	48	4	
	12	37	11	
NAA	7	36	27	
	17	55	0	
	14	16	12	

Figura 48. Utilización de pruebas complementarias de imagen según las reglas de clasificación



**Figura 49. Porcentaje de utilización de pruebas de imagen según grupo diagnóstico final**

En la Figura 49 puede observarse que el grupo que precisó más ecografía fue el DACPI (no de forma significativa con  $p=0,330$ ). También vemos que los otros grupos tienen el mismo porcentaje de utilización de la ecografía.



**Figura 50. Porcentaje de utilización de pruebas de imagen según grupos asignados según las reglas de clasificación del modelo CHAID**

En la figura 50 puede observarse que los grupos que precisaron más ecografía fueron los de NDASPI Y NDACPI ( $p=0,01$ ). También vemos que el grupo que tuvo menos utilización de ecografía fue el NdFid.

## **6.DISCUSION**

### **6.1. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS**

En el presente estudio prospectivo se incluyeron 252 pacientes con clínica de dolor en FID, que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

Para comparar nuestros resultados con los de otros trabajos publicados se elaboraron las siguientes tabla 17 y 18 con los más representativos, en las que vienen reflejadas las principales características de cada uno de ellos:

Nombre de estudio	Año Lugar	N	Diseño Servicio	Metodología	Población	Utilidad
Alvarado <sup>78</sup>	1986 EUA	305	R Cirugía	DES ALVARADO	SOSP AA HOSP	DIAG AA
Fenyö-Limberg <sup>85</sup>	1997 Suecia	1167	P Cirugía	DES Fenyö- Limberg	SOSP AA HOSP	DIAG AA
Fenyö-Limberg <sup>82</sup>	2004 Suecia	455	P Cirugía	VAL Fenyö- Limberg MUJERES	SOSP AA MUJERES - HOSP	DIAG AA CIRUGÍA
Tzanakis et al. <sup>110</sup>	2005 Grecia	504	P Cirugía y Radiología	DES SCORE VAL ALVARADO	SOSP AA HOSP	DIAG AA ECOGRAFIA
Rennie et al. <sup>111</sup>	2006 G. Breaña	300	P Cirugía	ESTUDIO MUJERES	SOSP AA MUJERES - HOSP	DIAG AA
Antevil et al. <sup>116</sup>	2006 EUA	383 609	P-R Cirugía	VAL TAC	SOSP AA HOSP	DIAG AA TAC
Andersson et al. <sup>34</sup>	2008 Suecia	545	P Cirugía	ALVARADO DES SCORE RL	SOSP AA HOSP	DIAG AA
McCartan et al. <sup>114</sup>	2010 Irlanda	302	P Cirugía	REVISION AA	SOSP AA HOSP	DIAG AA
Lintula <sup>86</sup>	2010 Finlandia	181	P Cirugía	VAL SCORE PEDIATRIA	SOSP AA HOSP	DIAG AA
Poletti et al. <sup>113</sup>	2011 Suiza	183	P Radiología	VAL ECO-TAC	SOSP AA HOSP	DIAG AA ECO - TAC
RIPASA <sup>85</sup>	2011 Singapur	192	P Cirugía Urgencias	VAL RIPASA URGENCIAS	DOLOR FID HOSP	DIAG AA
De Castro et al. <sup>112</sup>	2012 Holanda	941	P Urgencias	VAL SCORES	SOSP AA HOSP	DIAG AA
Gudelis (Tesis)	2013 España	252	P Urgencias	DES SCORE	DOLOR FID URG	DIAG DOLOR FID

R: Retrospectivo. P: Prospectivo. DES: Desarrollo. SOSP AA: Sospecha de AA. DIAG: Diagnóstico. VAL Validación

**Tabla 17. Comparación descriptiva de nuestro estudio con otros trabajos publicados de dolor en FID**

Revisamos los tamaños muestrales y observamos que destaca la diversidad de los mismos (la mayoría oscila entre los 139 y 545 pacientes, siendo el más grande con 941 pacientes<sup>112</sup>). Creemos que sería interesante disponer de estudios con tamaños muestrales más grandes que nos permitieran obtener resultados más generalizables<sup>34,113</sup>.

También hemos podido analizar el comportamiento de la enfermedad en distintas zonas geográficas del planeta gracias a los múltiples estudios publicados en la literatura debido al interés que sigue despertando para los investigadores el objeto de nuestro estudio. Pero hemos podido observar que la práctica totalidad de los trabajos publicados se basan en la aplicación de diferentes métodos para diagnosticar AA. Para nosotros es básico el diagnóstico diferencial de dolor en FID que es mucho más amplio, y creemos que los algoritmos que proponen, dada su rigidez, tienen problemas cuando se aplican en los servicios de urgencias y no son demasiado prácticos para el clínico.

### **6.1.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN (PACIENTES EN URGENCIAS)**

Desde el punto de vista del médico de urgencias, los pacientes que acuden por dolor en FID, pueden presentar multitud de patologías, pero, en la mayoría de estudios - ver tabla 17 - realizados bajo el prisma de los servicios de cirugía, sólo se focalizan en la presencia o no de AA<sup>118</sup>. En nuestro algoritmo proponemos un árbol de clasificación en grupos diagnósticos en el que también analizamos distintos subgrupos de pacientes como ancianos, niños y mujeres, en los cuáles las patologías tienen consideraciones especiales)<sup>123,124</sup>.

Además, como la gran mayoría de estos trabajos están realizados por los servicios de cirugía y el paciente ya ha pasado el filtro del médico de urgencias, el método que utilizan de puntuación correspondiente a los síntomas y al resultado de las pruebas complementarias para saber si el paciente tiene o no AA, no incluye otras patologías<sup>119,120</sup>. Para nosotros no sólo es importante hablar de patologías quirúrgicas<sup>85,113</sup> que pueden ser



diagnosticadas durante el ingreso en planta de cirugía o en la intervención quirúrgica (laparotomía exploradora) sino también de patologías médicas que posteriormente se pueden convertir en apendicitis “blancas”. Una forma de intentar mejorar el diagnóstico podría ser ampliando los posibles grupos diagnósticos.

### **6.1.2 GRUPOS DIAGNÓSTICOS**

Nosotros dirigimos nuestra investigación a encontrar, por lo menos, 4 categorías diagnósticas. Los pacientes se clasificaron en 4 grupos: dFID (simple dolor en FID), AA (apendicitis aguda), DASPI (dolor en FID sin proceso inflamatorio) y DACPI (dolor en FID con proceso inflamatorio).

Nombre de estudio	INTERV BLANCAS	OTROS DIAGN	Variables				
			Clínica			RX	ECO
				LEUC	PCR		
Alvarado <sup>78</sup>	254 (83%) 27 (11%)	SI	AN, NV, MCB, DDESC	Si	No	No	No
Fenyö-Limberg <sup>85</sup>	475(40,7%) 204(17,5%)	SI	CONC, DURAC, MIGRA, NV, DTOS, MUSC	Si	No	No	No
Fenyö-Linberg <sup>82</sup>	455 (100%) 95 (21%)	NO	CONC, DURAC, MIGRA, NV, DTOS, MUSC	Si	No	No	No
Tzanakis et al. <sup>110</sup>	270 (53%) 53 (19%)	NO	CONC, DURAC, MIGRA, NV DTOS, MUSC, DRECTAL, FIEBRE	Si	Si	No	Si
Rennie et al. <sup>111</sup>	154 (0,51%) 21 (14%)	SI	AN, NV	Si	No	No	No
Antevil et al. <sup>116</sup>	196 (51%) 31 (16%)	NO	NO	Si	No	No	No
Andersson et al. <sup>34</sup>	250 (46%) 25 (10%)	NO	NV, DDESC, FIEBRE	Si	Si	No	No
McCartan et al. <sup>114</sup>	184 (61%) 40 (22%)	SI	NV, AN, DDESC, TAQUIC	Si	No	Si	Si
Lintula <sup>86</sup>	103 (57%) 15 (15%)	SI	NV, DDESC, MUSC, FIEBRE, MIGRA	No	No	No	No
Poletti et al. <sup>113</sup>	86 (47%) -----	SI	DDESC, FIEBRE, MUSC, PSOAS	Si	No	No	Si
RIPASA <sup>85</sup>	131 (68%) 30 (23%)	NO	AN, NV, MIGRA, MUSC, DDESC, FIEBRE, DURAC	Si	No	No	Si
De Castro et al. <sup>112</sup>	435 (46%) 89 (21%)	SI	NV, DDESC, AN, FIEBRE	Si	Si	No	No
Gudelis (Tesis)	107 (42%) 6 (5,6%)	SI	DTOS, BLUMBERG, DURAC	Si	Si	No	Si

OTROS: Otras patologías estudiadas. AN: Anorexia, NV: Náuseas-vómitos, MCB: Dolor McBurney, DDESC: Dolor descompresión. CONC: Alteración conciencia. DURAC: Duración del dolor. MIGRA: Dolor migratorio. DTOS: Dolor aumenta con la tos. MUSC: Contractura muscular. DRECTAL: Dolor rectal. FIEBRE: Fiebre. TAQUIC: Taquicardia. PSOAS: Signo del psosas. DTOS: Dolor con la tos. BLUMBERG: Signo de Blumberg. LEUC: Leucocitosis.

**Tabla 18. Comparación resultados de nuestro estudio con otros trabajos publicados de dolor en FID**

Podemos ver en la tabla 18 que otros estudios también describen otros diagnósticos (columna de OTROS DIAGN) acompañando al de AA, pero sólo identificándolos y no considerándolos como otras categorías diagnósticas<sup>34,85,111-114</sup>.

Este estudio está orientado a buscar un nuevo modelo diagnóstico pensando en el paciente que acude a urgencias por dolor en FID, incorporando todas aquellas patologías que pueden ocurrir, entre ellas un simple dolor, que podrá ser dado de alta con seguridad desde Urgencias y otros procesos más complicados como inflamación intraabdominal que pueden necesitar tratamiento quirúrgico.

La mayoría de los anteriores estudios que revisamos, están basados en el diagnóstico de AA, intentando desarrollar nuevos modelos o validar modelos clásicos<sup>84</sup>.

En nuestra serie, el grupo más numeroso de pacientes es el de dFID, que son los pacientes que, tras realizar su valoración en urgencias, con exploración, pruebas complementarias y observación, fueron dados de alta del servicio y no volvieron a acudir por empeoramiento de su estado general u otra clínica compatible con abdomen agudo. En los trabajos que se realizan con pacientes filtrados (desde el punto de vista de cirugía) este grupo es más reducido<sup>112,114</sup>. Dado que nuestro estudio empieza desde que el paciente entra por la puerta de urgencias y tras cumplir los criterios de inclusión de estudio, es lógico que este grupo aumente y se transforme en un grupo más grande, porque en nuestra práctica profesional se observa que la mayoría de los pacientes con dolor en FID no suelen tener ninguna patología grave que precise ingreso u otros tratamientos hospitalarios.

El grupo de AA, agrupaba a todos los pacientes que fueron ingresados en el servicio de cirugía e intervenidos por sospecha de AA y cuyo diagnóstico fue confirmado por anatomía patológica. El porcentaje de estos pacientes oscila según los criterios de inclusión de los distintos trabajos publicados<sup>112</sup>.

El número de pacientes que se operaron con resultado de laparotomía blanca sirve como indicador de calidad hospitalario. Las series publicadas oscilan entre el 10 y el 23 %<sup>34</sup>. En nuestro estudio, cuando se refiere sólo al grupo de AA, vemos que el 13% no eran AA, pero cuando hablamos de apendicitis “blancas” confirmadas por anatomía patológica de 107 intervenidos es solo el 5,6% que es un porcentaje muy inferior al de los otros trabajos<sup>82,114</sup>.

La utilización de otras dos categorías diagnósticas DASPI y DACPI creemos que aporta una visión más amplia del problema y una clasificación con distinto comportamiento tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento y pronóstico.

Así en el grupo de DASPI se descartó abdomen agudo y los pacientes, según la clínica o patología, fueron dados de alta o ingresados en el servicio que correspondió con la patología diagnosticada en urgencias. Algunas de estas enfermedades necesitaron algún tratamiento domiciliario y otras ingreso hospitalario para ser tratadas pero en ningún momento tratamiento quirúrgico. Estas patologías cursaban sin proceso inflamatorio asociado ni elevación de marcadores inflamatorios.

Y en el de DACPI se incluyeron otras patologías relacionadas con abdomen agudo, como absceso tubo-ovárico, diverticulitis aguda, pielonefritis aguda, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal y colecistitis aguda. Como observamos, este grupo intentó agrupar patologías que precisaron ingreso hospitalario y en la mayoría de los casos tratamiento quirúrgico. Todos ellos con clínica inflamatoria y elevación de marcadores inflamatorios y su diagnóstico podría ser confundido con AA.

Este fue el propósito de nuestro trabajo, utilizando diferentes grupos diagnósticos relacionados con dolor en FID, y basándonos en diferentes variables clínicas y datos del laboratorio, desarrollar un modelo de diagnóstico. Este algoritmo podría ayudar al clínico a estratificar el riesgo para mejorar el diagnóstico de dolor en FID en los servicios de urgencias. El modelo que debe incluir variables fáciles de conseguir para la mayoría

de servicios de urgencias e independientemente de la posibilidad de utilizar otros métodos diagnósticos basados en pruebas de imagen más o menos sofisticadas.

### **6.1.3 VARIABLES INCLUIDAS**

Las variables incluidas se agrupan en clínicas, analíticas y dependientes del tipo de paciente.

Las variables clínicas siguen siendo muy importantes para el diagnóstico diferencial del dolor de FID. Las variables clínicas que utilizamos son las clásicas empleadas en otros estudios<sup>78,82</sup>. Una de las variables destacadas<sup>34,84,85,110-113</sup> ha sido la fiebre, que se presenta con mayor frecuencia en el grupo de AA. También se recogieron características de dolor como signo de Blumberg<sup>34,78,82,84,85,110,112,113</sup>, dolor migratorio<sup>82,84,85,110,113</sup>, incremento de dolor con la tos<sup>82</sup> y aumento de dolor con la movilización. Todas ellas fueron variables útiles para llegar al diagnóstico en urgencias. Otras de las variables importantes son la presencia de náuseas, vómitos<sup>34,78,82,84,85,110-112,114</sup> y anorexia, que ya se mencionan en la mayoría de los estudios<sup>78,84,110-112,114</sup>, pero que no tuvieron tanto valor en el modelo multivariable en nuestro trabajo.

Las variables analíticas agrupan los posibles diagnósticos según la presencia de expresión sistémica inflamatoria<sup>126,127</sup>. Como en todos los estudios, representados en la tabla 18, salvo en el estudio LINTULA<sup>85</sup> se emplean la cifra de leucocitos y la de neutrofilia.

Y también hemos añadido la PCR, ya que es un marcador de inflamación sistémica ampliamente empleado en los estudios de procesos inflamatorios (de cualquier localización) por los servicios de urgencias<sup>21</sup> y especialmente relacionados con patología compatible con AA<sup>15-19</sup> y también presente en los trabajos<sup>34,110,112</sup> de la tabla 18.

Las variables dependientes del tipo de paciente también son muy importantes. La edad determina una gran variabilidad en la expresión clínica y en el diagnóstico diferencial, los grupos extremos (niños y ancianos) son los estudiados de forma más específica. El género debe

tenerse en cuenta, sobre todo en el caso de las mujeres, donde se exige ampliar el espectro del diagnóstico diferencial<sup>128</sup>. También la raza se ha utilizado como variable que explica algunas diferencias en el diagnóstico diferencial de AA<sup>121</sup>. Se observa, en algunos estudios, que la raza blanca o asiática tiene más probabilidades presentar AA que la negra<sup>85</sup>.

También hay distintos estudios que evalúan la posibilidad de encontrar “marcadores” que nos ayuden en el proceso diagnóstico. Por ejemplo, la utilización de la procalcitonina (demostrando menor capacidad que la cifra de leucocitos)<sup>125</sup>.

## **6.2. COMPORTAMIENTO DE SCORES CLÁSICOS**

Como vemos en la tabla 17, los estudios anteriores que intentan desarrollar un algoritmo sólo han sido desarrollados para descartar AA y trabajan sólo con dos grupos, que expresan si tienen o no AA. Sin embargo, no nos sirven de forma eficaz cuando el diagnóstico diferencial es más confuso. Por esta razón, hemos comparado nuestro algoritmo con otros modelos para el diagnóstico de AA, como Alvarado<sup>78</sup>, Alvarado con PCR y Fenyö<sup>83</sup>. La mayoría de estudios suelen utilizar unas 5 - 10 variables. Las que suelen repetirse en diferentes algoritmos son: dolor en FID, migración de dolor, náuseas o vómitos, signo de Blumberg y leucocitosis. Como podemos observar en la hoja de recogida de datos, estas variables están presentes en los algoritmos de Alvarado y Fenyö salvo alguna que eran más específicas para los estudios mencionados. En cada uno de estos estudios la importancia de cada variable suele variar según el autor. Por ejemplo, en el algoritmo de Alvarado<sup>78</sup> la variable con más peso es la leucocitosis en sí, y en el caso del estudio de Anderson<sup>34</sup> la leucocitosis es más importante que otras variables sólo cuando tiene una cifra superior a  $15 \times 10^9/L$ .

Nuestro estudio también confirmó la utilidad de estos algoritmos (con buena capacidad discriminatoria medida con la curva ROC) en el diagnóstico de la AA y que la PCR aumenta el valor predictivo del modelo

de Alvarado<sup>122</sup>. Pero en el servicio de urgencias no nos conformamos sólo con diferenciar si el paciente tiene o no AA. Dada la amplitud del diagnóstico diferencial de dolor en FID, estos modelos presentan carencias para profundizar en el estudio de otras patologías, por lo cuál tenemos que buscar otros algoritmos que nos aporten información para descodificar el diagnóstico de dolor en FID en el servicio de urgencias.

Hay algunos algoritmos que fueron adoptados para poblaciones específicas como el de Fenyö<sup>83</sup>. En el año 2004, un grupo de investigadores suecos, comprobaron su funcionalidad en las mujeres embarazadas para decidir adoptar un procedimiento quirúrgico. Y hay otros como el LINTULA<sup>86</sup>, que era un algoritmo para diagnóstico de AA en los niños pero que posteriormente confirmó su validez en adultos.

### **6.3. MODELO BASADO EN REDES NEURONALES ARTIFICIALES**

El modelo de RNA empleado (perceptron multicapa con retropropagación del error) consigue mejores valores de capacidad discriminatoria de los cuatro grupos diagnósticos empleados. La ventaja de la RNA es que trabaja con todas las interrelaciones de las variables empleadas (en nuestro caso son más de 150 parámetros que hay que valorar).

El programa empleado en la construcción de la RNA tiene un algoritmo de selección automática de variables. La RNA ha identificado 10 variables (Leucocitos, PCR, anorexia, temperatura, horas evolución, incremento del dolor, dolor con tos, migración del dolor y dolor a la movilización). El programa también muestra la jerarquía de las variables (ponderando su importancia en el modelo) y hemos visto que la cifra de leucocitos se muestra como la más importante (coincidiendo con el modelo CHAID).

Hay otros estudios que han empleado RNA para el diagnóstico de AA (focalizando solo sobre AA y no AA). Se han utilizado tipos de redes similares a las que empleamos (perceptron multicapa)<sup>129,130</sup> o

comparando con redes bayesianas<sup>131</sup>. Las RNA suelen conseguir resultados algo mejores en su capacidad de discriminación.

En nuestro modelo el nodo de salida no es binario (AA versus no AA) sino que utilizamos una salida con las 4 posibilidades diagnósticas (multinomial).

El principal inconveniente de las RNA es su nula interpretación del modelo. La gran cantidad de parámetros a considerar dificultan su comprensión y convierten el modelo en una “caja negra”. También es un inconveniente la necesidad de trabajar con el programa informático específico para poder utilizarlo en clínica (y poder establecer una asignación de probabilidades individuales, para un paciente concreto, de cada uno de los 4 grupos diagnósticos definidos)<sup>130</sup>.

#### **6.4. MODELO BASADO EN EL ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN (CHAID)**

La principal ventaja del modelo basado en árboles de clasificación (en nuestro caso tipo CHAID) es la fácil interpretación del modelo. No precisa de fórmulas matemáticas ni de disponer del programa (software) para poder asignar probabilidades diagnósticas a un nuevo paciente. Las reglas de clasificación que se generan incluyen a todos los pacientes que queramos analizar. También permite una evaluación multinomial (en nuestro caso permite trabajar con los 4 grupos diagnósticos)<sup>132</sup>.

El programa informático también dispone de algoritmos de selección de variables de forma automática y genera (por la propia estructura de árbol) una jerarquía de variables. En nuestro caso la variable más importante (la que coge en primer lugar) es la cifra de leucocitos (coincidiendo con el modelo RNA). El modelo crea 3 ramas con los distintos puntos de corte del valor de leucocitos.

El CHAID incluye en segunda línea la cifra de PCR (con sus distintos puntos de corte obtenidos en el modelo) que sirve para determinar pacientes con distintas asignaciones de probabilidades diagnósticas.



También es interesante observar que la variable clínica que incluye (en la rama de cifra alta de leucocitos) el modelo es la de dolor con la tos. Dentro de la exploración clínica este dolor no depende del explorador sino de una maniobra alejada de la exploración abdominal directa.

Las 10 reglas de clasificación generadas se han podido agrupar según la posibilidad diagnóstica principal. Podemos encontrar reglas para el diagnóstico de dFID y de AA de forma más clara y otras reglas de decisión (que nombramos como problemáticas) donde el diagnóstico diferencial alcanza un mayor protagonismo (los grupos DACPI y DASPI están más presentes).

Se han publicado otras series que han empleado la metodología de árboles de clasificación (utilizando tipos de árboles distintos como el CART). Se han hecho modelos con variables clínicas y analíticas<sup>134</sup>, utilizando la combinación con Alvarado<sup>132</sup> y añadiendo pruebas de imagen <sup>135</sup>.

Cuando se utilice el modelo CHAID en un paciente concreto, la asignación de las diferentes probabilidades para cada uno de los 4 grupos diagnósticos puede ayudar, en el diagnóstico diferencial, al médico de Urgencias.

Pero es la creación de grupos de pacientes (según las reglas de clasificación) la mayor aportación de estos modelos. El seguimiento y análisis de estos grupos de pacientes puede mejorar los criterios de calidad asistencial (se pueden generar indicadores), pudiendo comparar entre distintos servicios de Urgencias o entre varios períodos de tiempo.

## **6.5. EJEMPLO DE APLICACIÓN DEL MODELO CHAID SOBRE PRUEBAS DE IMAGEN**

En nuestro estudio la utilización de pruebas de imagen diagnósticas se realizó según el criterio del médico de Urgencias. Podemos ver que el grupo diagnóstico DACPI necesitó, por ejemplo, más porcentaje de Ecografía abdominal para su diagnóstico.

Nosotros no disponemos de una guía de actuación que recoja el algoritmo de utilización de las pruebas de imagen (es el criterio médico el que indica su realización). Se han publicado guías que tratan de establecer la prioridad y tipo de pruebas a utilizar<sup>140</sup>. Características del tipo de hospital, marco social o económico pueden hacer que la disponibilidad de las pruebas de imagen sea diferente.

En los últimos años la ecografía (tanto realizada por Radiología o por los médicos de Urgencias) se ha posicionado como la prueba principal. Hay una mayor disponibilidad (los equipos son más asequibles) y puede hacerse a pie de cama del enfermo<sup>141-143</sup>. La TAC abdominal se ha estudiado en grupos de pacientes con diagnóstico diferencial más problemático<sup>144,145</sup>.

Nosotros no incluimos las pruebas de imagen en los modelos generados (tanto RNA como CHAID). Sí que estudiamos la utilización que se hizo de estas pruebas y buscamos el comportamiento de los subgrupos de pacientes generados por el modelo CHAID.

Si utilizamos la clasificación en grupos de pacientes según las reglas de clasificación del CHAID (que es un modelo con variables disponibles a la llegada del paciente a Urgencias), observamos que los grupos considerados como problemáticos (menos asignación pura a un grupo diagnóstico) han utilizado más pruebas de imagen. Sería interesante la comparación con otros servicios de Urgencias para ver si se sigue el mismo patrón de utilización de pruebas de imagen. Y, a la hora de tener una guía de actuación frente al dolor en FID, establecer la correcta utilización de las pruebas de imagen según la clasificación de los pacientes en grupos más claros o problemáticos en el diagnóstico.

## **6.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este estudio también tiene diversas limitaciones. Por ejemplo el tamaño muestral que es sólo de 252 pacientes. Obteniendo una muestra más grande podríamos dar más poder a este algoritmo. Otro problema es que

el estudio es de un solo servicio de Urgencias (un solo hospital). También sabemos que hay otros métodos que podrían ser útiles en el desarrollo del algoritmo, pero nosotros optamos por el modelo CHAID y RNA como alternativa a los modelos clásicos y pensando desde punto de vista de urgencias, que es donde se atiende a casi todos los pacientes con dolor en FID<sup>136</sup>.

Otras metodologías que se han empleado son los Random Forest, algoritmos híbridos, u otros tipos de árboles de clasificación como el CART.<sup>137,138</sup> También podríamos haber utilizado otros scores (que siguen centrados en diferenciar AA versus no AA)<sup>84,139</sup>.

Haría falta un grupo de validación externa para valorar las propiedades del modelo y su capacidad de generalización de resultados.

Las variables que utiliza el modelo CHAID son de uso habitual en los servicios de Urgencias de nuestro entorno socio-económico. La posibilidad de determinar PCR puede ser un inconveniente para su exportación a otros servicios donde la técnica analítica no estuviera disponible.

En conclusión, el modelo CHAID es un algoritmo que puede ayudar al clínico en el servicio de urgencias a tomar una decisión. Las principales aportaciones de esta tesis son el enfoque del problema diagnóstico desde el punto de vista de Urgencias, aumentar los grupos diagnósticos (no conformarnos con AA y no AA) y la posibilidades de detectar grupos de pacientes más problemáticos y que precisaran más procedimientos diagnósticos.

## 7. CONCLUSIONES

- El perfil de los pacientes incluidos en esta tesis coincide con el publicado en series de nuestro entorno.
- La utilización de 4 categorías diagnósticas aproxima el diagnóstico de dolor de FID al punto de vista del médico de Urgencias. La mayoría de los pacientes (45%) acabaron su episodio en Urgencias y fueron dados de alta a domicilio (dFID). El 37 % se diagnosticaron y trataron de AA, un 12 % tuvieron un proceso no inflamatorio (DASPI) y un 6 % inflamatorio (DACPI).
- De los 48 % de pacientes ingresados en el Hospital, el 88,4 % de ellos fueron intervenidos con un solo 5,6 % de apendicectomías blancas.
- Los modelos clásicos Alvarado, Alvarado+PCR y Fenyő obtuvieron una buena discriminación entre los pacientes con AA frente a los que no la tuvieron. Pero presentaron como desventaja la no diferenciación de otros posibles diagnósticos.
- El modelo de red neuronal artificial (RNA) consigue clasificar a los pacientes en las 4 categorías diagnósticas empleadas. La desventaja es la nula interpretación de la red obtenida.
- El modelo de árbol de tipo CHAID utiliza 6 variables (Leucocitos, PCR, Dolor con la tos, signo de Blumberg, horas de evolución y género) y encuentra 10 reglas de clasificación. La asignación de probabilidades diagnósticas es directa.
- El modelo CHAID diferencia dos grupos de pacientes. Los pacientes con asignación clara a un grupo diagnóstico (dFID y AA) y los grupos de pacientes problemáticos.
- Como ejemplo de esta clasificación, los pacientes definidos como incluidos en los grupos problemáticos han utilizado más pruebas de imagen (ecografía) para establecer el diagnóstico definitivo.



## 8. MÉRITOS CIENTÍFICOS DE LA TESIS

- Póster expuesto “DIAGNÓSTICO DE DOLOR EN FOSA ILIACA DERECHA EN URGENCIAS. MODELOS CLÁSICOS Y PCR, BASADOS EN METODOLOGÍA DE ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN” XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 15-17 de Junio. 2011. Murcia. España.
- Presentación oral “The Model in Emergency Department, Base don Clasification Tree Methods to Stratify the Diagnosis Related Groups of patients with Right Iliac Fossa Pain. Sixth Mediterranean Emergency Medicine Congress (MEMC VI), 10-14 September 2011. KOS, Greece.
- Póster expuesto “MODELOS DE CÁLCULO DE PROBABILIDAD DE PRESENTAR APENDICITIS AGUDA EN PACIENTES CON DOLOR EN FOSA ILIACA DERECHA”. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 13-15 de Junio. 2012. Oviedo. España.
- Exposed poster “VALIDATION OF MEDICAL IMAGINE PROCEDURES, LIKE ABDOMINAL ULTRASONOGRAPHY AND COMPUTED AXIAL TOMOGRAPHY SCAN FOR THE MODEL IN EMERGENCY DEPARTMENT, BASED ON CLASSIFICATION TREE, OF DIAGNOSIS RELATED GROUPS OF PATIENTS WITH RIGHT ILIAC FOSSA PAIN”. Seventh Mediterranean Emergency Medicine Congress (MEMC VII), 8-11 September 2013. Marsella, France.



## 9. ANEXOS

CODIGO DE PACIENTE

### HOJA DE RECOJIDA DE DATOS

#### 1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

1.1. Sexo:  1.2. Edad  1.3. Peso  1.4. Altura   
0 hombre, 1 mujer

1.5. Si es mujer FUR  1.6. NHC

#### 2. DIAGNOSTICO DE DOLOR EN FOSA ILIACA DERECHA

2.1. Dolor en el cuadrante inferior derecho  
0. No 1. Si

2.2. Dolor previo similar  
0. No 1. Si

2.3. Blumberg  
0. No 1. si

2.4. Migración del dolor  
0. No 1. Si

2.5. Incremento del dolor  
0. No 1. Si

2.6. Aumento del dolor al movimiento  
0. No 1. Si

2.7. Aumento del dolor con la tos  
0. No 1. Si

2.4. Náusea /Vomito  
0. No 1. Si

2.5. Anorexia  
0. No 1. Si

2.6. Temperatura oral >37,2  
0. No 1. Si

2.7. Leucocitosis  
0. No 1. Si

2.8. Neutrofilia > 75%  
0. No 1. Si

2.9. Horas de evolución.....

2.10. Medicación  
0. No 1. Si

2.11. Diarrea  
0. No 1. Si

2.12. Estreñimiento  
0. No 1. Si

2.13. Antecedentes de IQ  
0. No 1. Si

2.13.1. Que antecedentes quirurgicos  
0. No 1. Si



CODIGO DE PACIENTE

**3. EXPLORACIÓN FÍSICA INICIAL**

3.1 FC  lpm    3.2 Tas/TAd  /     3.3 T°

**4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

4.1. ECG  
0. No                      1. Si  
4.2. Rx abdomen  
0. No                      1. Si  
4.3. TAC abdominal  
0. No                      1. Si  
4.4. Ecografía abdominal  
0. No                      1. Si  
4.5. Test de embarazo  
0. No                      1. Si  
4.6. Sedimento de orina  
0. No                      1. Si

**5. MARCADORES INFLAMATORIOS**

5.1 Proteína C Reactiva.....

5.2 Otro marcador .....

**6. CIRUGIA**

6.1. Días de estancia .....

6.2. Anatomía patológica.....

6.3. Diagnostico final .....

Anexo 1. Hoja de recogida de datos

Carta de consentimiento informado

Yo: \_\_\_\_\_,  
estoy de acuerdo en participar en el estudio " Nuevo algoritmo de diagnóstico de dolor en fosa iliaca derecha en el servicio de urgencias y validación de algoritmos clásicos de diagnóstico de la apendicitis aguda" Se me explicado minuciosamente los objetivos y procedimientos del estudio y mi incorporación será voluntaria. Por tanto al firmar este documento autorizo me incluyan en esta investigación.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del Tutor autorizado si el paciente tiene menos de 18 años

Anexo 2. Carta de consentimiento informado



## 10. ABREVIATURAS

AA -	Apendicitis aguda
ALS -	Albarado score
AMS -	Arteria Mesentérica Superior
AN -	Anorexia
BLUMBERG-	Signo de Blumberg
CART -	Classification and Regression tree
CI -	Colitis isquémica
CONC -	Alteración conciencia
CHAID -	Chi Square Automatic Interection Detection
DACPI -	Dolor abdominal con proceso inflamatorio
DASPI -	Dolor abdominal sin proceso inflamatorio
DDESC -	Dolor descompresión
DES -	Desarrollo
dFID -	Dolor simple en fosa iliaca derecha
DIAG -	Diagnóstico
DRECTAL -	Dolor rectal
DTOS -	Dolor aumenta con la tos
DTOS -	Dolor con la tos
DURAC -	Duración del dolor
ECO -	Ecografía
EPI -	Enfermedad pélvica inflamatoria
FID -	Fosa iliaca derecha
FIEBRE -	Fiebre
FII -	Fosa iliaca izquierda
FLS -	Fenyö - Linberg score
IL 6 -	Interleuquina 6
ITU -	Infección vías urinarias bajas
LEUC -	Leucocitosis
MCB -	Dolor McBurney
MIGRA -	Dolor migratorio
MUSC -	Contractura muscular
NAA-	Nodo de apendicitis aguda

NDACPI -	Nodo de dolor abdominal sin proceso inflamatorio
NDASPI -	Nodo de dolor abdominal con proceso inflamatorio
NdFID -	Nodo de dolor simple en fosa iliaca derecha
NV -	Nauseas-vómitos
OTROS -	Otras patologías estudiadas
P -	Prospectivo
PCR -	Proteína C reactiva
PNA -	Pielonefritis aguda
PSOAS -	Signo del psoas
R -	Retrospectivo
RL -	Regresión logística
RNA -	Red Neuronal Artificial
ROC -	Receiver Operating Characteristic
Rx -	Radiografía
SOSP AA -	Sospecha de AA
T10 -	Vértebra torácica no 10
TAC -	Tomografía Axilar Computarizada
TAQUIC -	Taquicardia
VAL -	Validación

# 11. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Presentación de dolor en FID en el Servicio de Urgencias .....	16
Tabla 2. Enfermedades relacionadas con dolor en FID .....	18
Tabla 3. Enfermedades que cursan con elevación de la PCR en plasma.....	31
Tabla 4. Score Alvarado .....	54
Tabla 5. AIR Score .....	55
Tabla 6. Fenyö – Linberg score .....	56
Tabla 7. Características de los resultados de la anatomía patológica de la AA .....	78
Tabla 8. Características demográficas del grupo de estudio .....	79
Tabla 9. Características clínicas .....	81
Tabla 10. Características de dolor en FID .....	84
Tabla 11. Características de la clínica acompañante .....	88
Tabla 12. Distribución de las variables clínicas .....	90
Tabla 13. Distribución de las variables analíticas .....	91
Tabla 14. Comportamiento de los scores clásicos .....	93
Tabla 15. Matriz de confusión .....	101
Tabla 16. Matriz de confusión .....	104
Tabla 17. Comparación descriptiva de nuestro estudio con otros trabajos publicados de dolor en FID .....	110
Tabla 18. Comparación resultados de nuestro estudio con otros trabajos publicados de dolor en FID .....	113



## 12. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. División anatómica y clínica de las regiones del abdomen, basado en “Anatomía de Gray” <sup>6</sup> .....	19
Figura 2. Anatomía de la FID <sup>7</sup> .....	20
Figura 3. Anatomía normal del apéndice. Vascularización,.....	36
Figura 4. Variantes posicionales del apéndice <sup>38</sup> .....	36
Figura 5. Posición retrocecal del apéndice. Variantes de adherencia peritoneal <sup>38</sup> .....	40
Figura 6. Localizaciones cecales ectópicas .....	41
Figura 7. Población – incidencia ajustada de la apendicectomía, en función del sexo, .....	44
Figura 8. Distribución de pacientes de estudio .....	73
Figura 9. Distribución de pacientes excluidos de estudio.....	74
Figura 10. Distribución de los grupos diagnósticos.....	74
Figura 11. Patologías observadas en el grupo de dolor FID sin proceso inflamatorio (porcentajes).....	75
Figura 12. Patologías observadas en el grupo de dolor FID con proceso inflamatorio (porcentajes).....	75
Figura 13. Evolución de los pacientes .....	76
Figura 14. Diagnósticos de los pacientes tratados quirúrgicamente (porcentajes).....	77
Figura 15. Distribución de la AA según anatomía patológica.....	78
Figura 16. Distribución de grupos diagnósticos por edad (años) .....	79
Figura 17. Distribución de porcentajes por sexo .....	80
Figura 18. Distribución de los grupos por IMC (porcentajes).....	80
Figura 19. Distribución de porcentajes de antecedentes quirúrgicos.....	81



Figura 20. Distribución de tiempo de evolución en los grupos diagnósticos (horas).....	82
Figura 21. Distribución de la temperatura mayor de 37,8° C entre los grupos (porcentajes).....	83
Figura 22. Distribución de toma de analgésicos entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	83
Figura 23. Distribución de dolor previo similar al actual entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	85
Figura 24. Distribución del signo de Blumberg entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	85
Figura 25. Distribución de la migración de dolor entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	86
Figura 26. Distribución de la variable “incremento de dolor con la tos” entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	86
Figura 27. Distribución de dolor que aumenta con la movilización entre los grupos diagnósticos (porcentajes) .....	87
Figura 28. Distribución de las náuseas/vómitos entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	88
Figura 29. Distribución de porcentajes de anorexia entre los grupos diagnósticos (porcentajes).....	89
Figura 30. Distribución de diarreas y estreñimiento entre los grupos (porcentajes).....	90
Figura 31. Distribución de leucocitosis superior a $11 \times 10^9/L$ entre los grupos diagnósticos (porcentajes) .....	91
Figura 32. Distribución de neutrofilia $> 75\%$ entre los grupos (porcentajes) .....	92
Figura 33. Distribución de PCR entre los grupos diagnósticos (porcentajes) .....	92

Figura 34. Gráfico de cajas de los valores de las puntuaciones Alvarado según grupos de estudio.....	93
Figura 35. Curva ROC de las puntuaciones Alvarado score (AA versus otros grupos). ABC: Área bajo la curva.....	94
Figura 36. Gráfico de cajas de los valores de las puntuaciones Alvarado+PCR según grupos de estudio.....	95
Figura 37. Curva ROC de las puntuaciones Alvarado+PCR (AA versus otros grupos). ABC: Área bajo la curva.....	95
Figura 38. Gráfico de cajas de los valores de las puntuaciones Fenyö - Linberg según grupos de estudio .....	96
Figura 39. Curva ROC de las puntuaciones Fenyö - Linberg (AA versus otros grupos). ABC: Área bajo la curva .....	97
Figura 40. Variables utilizadas por el programa NeuroIntelligence.....	97
Figura 41. Arquitectura óptima. Configuración con 12 nodos en la capa oculta. Con 4 nodos de salida (probabilidad asignada para cada grupo de estudio) .....	98
Figura 42. Gráfico de la importancia de las variables utilizadas en el modelo de RNA. La cifra de leucocitos alcanza la mayor importancia.....	98
Figura 43. Formato de presentación del módulo de explotación de la RNA. Se introducen los valores de las variables empleadas y el sistema determina el grupo más probable. En este caso el valor 1 corresponde a dFID y el 2 a AA.....	99
Figura 44. Curvas ROC de las probabilidades de pertenencia a los 4 grupos de estudio calculadas por la RNA .....	100
Figura 45. Gráfico de árbol de clasificación tipo CHAID. Con 10 reglas de clasificación.....	102
Figura 46. Curvas ROC de las probabilidades de pertenencia a los 4 grupos de estudio calculadas por el árbol de clasificación tipo CHAID .....	103

Figura 47. Gráfico de árbol de clasificación tipo CHAID. Con 10 reglas de clasificación.....105

Figura 48. Utilización de pruebas complementarias de imagen según las reglas de clasificación.....106

Figura 49. Porcentaje de utilización de pruebas de imagen según grupo diagnóstico final .....107

Figura 50. Porcentaje de utilización de pruebas de imagen según grupos asignados según las reglas de clasificación del modelo CHAID.....108

## 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Millet I, Alili C, Pages E, Curros Doyon F, Merigeaud S, Taourel P. Infection of the right iliac fossa. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Jun;93(6):441-52.
2. Koronakis N, Lagoudianakis E, Keramidaris D, Pappas A, Gemenetzis G, Seretis C, Chrysikos J, Manouras A. Mesentery lymphoma in a patient with Crohn's disease: An extremely rare entity. *Int J Surg Case Rep*. 2012;3(7):343-5.
3. Katz-Summercorn AC, Borg CM, Harris PL. Spontaneous renal artery dissection complicated by renal infarction: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2012;3(7):257-9.
4. Iusco DR, Jannaci M, Grassi A, Corazza F, Virzi S. Unusual cause of right iliac fossa pain: sigmoid perforation due to ingested rabbit bone. *Case report. G Chir*. 2011 Oct;32(10):421-3.
5. Mutlu A, Uysal E, Ulusoy L, Duran C, Selamoğlu D. A fish bone causing ileal perforation in the terminal ileum. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012 Jan;18(1):89-91.
6. Gray's Anatomy 39th ed.: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 2009.
7. Biodigital Human. New York; 2013 [visitada 20-04-13]. Disponible: <https://www.biodigital.com>
8. La guía clínica de dolor en FID de 2008 de Sociedad Española de Radiología Medica (SERAM).
9. Nauta AJ, de Haij S, Botazzi B, et al. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. *Kidney Int* 2005; 67(2):543-553
10. Mustard RA, Bohnen JMA, haseeb S, Kasina R. C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg* 1987;122:69-73.

11. Orriss DE. Serial serum C-reactive protein levels as an indicador of infection in cardiac transplant patients. *Med Lab Sci* 1988;45:116-20.
12. Chi CH, Shiesh SC, Chen KW, Wu Mh, Lin XZ. C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 1996;14:11-5.
13. Thomson MM, Underwood MJ, Dookeran KA, Lloyd DM, Bell PRF. Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. *Br J Surg* 1992;79:822-4.
14. Al-Saigh AH. C-reactive protein in the differential diagnosis of the acute abdomen, especially acute appendicitis. *J R Coll Surg Edinb* 1992;37:238-40.
15. Yildirim O, Solak C, Koçer B, Unal B, Karabeyoğlu M, Bozkurt B, Aksaray S, Cengiz O. The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg*. 2006 Nov-Dec;19(6):345-52.
16. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Nasu T, Nakamori M, Hirabayashi N, Kinoshita H, Yamaue H. C-Reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2009 Oct 31;4:36.
17. Ortega-Deballon P, Ruiz de Adana-Belbel JC, Hernández-Matías A, García-Septiem J, Moreno-Azcoita M. Usefulness of laboratory data in the management of right iliac fossa pain in adults. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jul;51(7):1093-9. Epub 2008 May 17.
18. Abu E, Miller BM, Choi Y, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:49-51.
19. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in acute appendicitis a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:373-80.

20. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, et al. Helical CT technique for the diagnosis of appendicitis: prospective evaluation of a focused appendix CT examination. *Radiology* 1997;202:139-44.
21. Clyne B, Olshaker JS. The C reactive protein. *Emerg Med*. 1999 Nov-Dec;17(6):1019-25.
22. Kusumoto H, Yoshida M, Takahashi I, Anai H, Maehara Y, Sugimachi K. Complications and diagnosis of Meckel's diverticulum in 776 patients. *AmJ Surg* 1992;164:382-383.
23. Emparan C, Ortiz J, Iturburu I, Bilbao JE, Méndez J. Acute necrotizing Meckel diverticulitis due to biliary enterolithiasis. *Dig Surg* 1998;15:369-371.
24. Ruiz-Tovar J y cols. Diverticulitis de Meckel. Presentación de 10 casos *Cir Ciruj* 2009;77:141-144.
25. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Practical Guidelines for Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2010 Oct 23;10(5):523-535.
26. Julka K, Ko CW. Infectious diseases and the gallbladder. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Dec;24(4):885-98.
27. Ellis H, Calne R, Watson C. *Lecture Notes on General Surgery* 10ª edición, p. 28.
28. Pena Fernandez I, Parra Gordo ML, Mula Rey N, Apendicitis aguda. *MG* 2008. 662-669.
29. Graffeo CS, Couselman. FL. Appendicitis. *Emerg Med Clin North Am* 1996;14:653-71.
30. Brown JJ. Acute appendicitis: the radiologist's role. *Radiology* 1991;180: 13-14.
31. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, Mostafavi A, McCabe C. Effect of computer tomography of appendix on treatment of patients and use of hospital resource. *N England J Med* 1998;338:141-46.

32. Lucas Canavosso, Pablo Carena, Juan Manuel Carbonell, Luciano Monjo, Cesar Palas Zuñiga, Martin Sánchez y Paul Eduardo Lada. Dolor en fosa ilíaca derecha y Score de Alvarado. *Cir Esp.* 2008;83(5):247-51.
33. Flum DR, Morris A, Koepsell T. Has misdiagnosis of appendicitis decreased overtime? A population-based análisis. *JAMA* 2001;286:1748-53.
34. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1843-9.
35. Deutsch A, Shani N, Reiss R. Are asome appendectomies unnecessary: an análisis of 319 white appendices. *J R Coll Surg Edinb* 1983;28:35-40.
36. Simmen HP, Decurtins M, Rotzer A, Duff C, Brutsch HP, Largiader F. Emergency room patients with abdominal pain unrelated to trauma: prospective análisis in surgical university hospital. *Hepatogastroenterology* 1991;38:279-82.
37. Eriksson S. Acute apendicitis - ways to improve diagnostic accuracy. *Eur J Surg* 162:435-42.
38. A.MARRIE A. - Chirurgie de l'appendice iléo-caecal. - *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier, Paris-France), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-500, 1991, 16 p.
39. Rouviere. Anatomie humaine. Tome 2. Mason et Vie, ed., Paris, 1962.
40. Williamson W.A., Bush R.D., Williams L.F. Jr. Retrocecal apendicitis. *Am J.Surg.*, 1981, 141, 507 - 509.
41. Abbramson D.J. Vermiform appendix located within the cecal wall. Anomalies and bizzare locations. *Dis. Colon Rectum*, 1983, 26, 386 - 389.

42. Orangio G.R., Fazio v.w., Winkelman E., MacGonagle B.A. The Chilaiditi syndrome and associated colvulus of the transverse colo. An Indication for surgical therapy. *Dis. Colon Rectum*, 1886, 29, 653 - 656.
43. Fawcett R. Appendix situated within thorax. *Br. J. Radiol.*, 1948, 21, 523-525.
44. Bluett m.K., Halter S.A., Salhany K.E., O´Leary J.P. Dublication of the appendix mimicking adenocarcinomaof the colon. *Arch. Surg.* 1987, 122, 817 - 820.
45. H Durán-Sacristán, I. Arcelus Imaz, L.GarcíaSancho, F. González-Hermoso, J. Alvarez Fdez. Represa, L. Ferández Portal, J Méndez Martín. *Tratado de patologia y clinicaza quirurgicas. Volumen 2.* 1767- 1775.
46. *Muir’s Patología. 2ª Edicion.* J.R Anderson. 723 - 726.
47. Martirosian G, Bulanda M, Wójcik-Stojek B, Obuch-Woszczatyński P, Rouyan G, Heczko P, Meisel-Mikołajczyk F. Acute apendicitis: the role of enterotoxigenic Straits of *Bacteroides fragilis* and *Clostridium difficile*. *Med Sci Monit.* 2001 May-Jun;7(3):382-6.
48. Jindal N, Kaur GD, Arora S, Rajiv. Bacteriology of acute apendicitis with special referente to anaerobes *Indian J Pathol Microbiol.* 1994 Jul;37(3):299-305.
49. JC. Andreu-Ballester, A González-Sánchez, F. Ballester, A. Almela-Quilia, M.J. Cano-Cano, M. Millan - Sheiding, J Ruiz del Castillo. *Epidemiology of Appendectomy and Appendicitis in the Valencian Community.* *Dig Surg* 2009;406 - 412.
50. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of apendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiology.* 1990;132(5):910-925.
51. Paul G Blomqvist, Roland E.B. andersson, Fredrik Granath, Mats P. Lampe, Anders R. Ekbom. Mortality alter appendectomy in Sweeden, 1987-1996. *Ann Surg.* 2001;233(4) 455- 460.



52. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of apendicitis and appendectomy in South Korea: nacional registry data. *J Epidemiol.* 2010;20(2):97-105.
53. Grundmann RT, Petersen M, Lippert, Meyer F. The acute (surgical) abdomen - epidemiology, diagnosis and general principles of managment. *Z gastroenterol.* 2010 Jun;48(6):696-706.
54. Sahn M, Pross M, Lipert H. Acute apendicitis - changes in epidemiology, diagnosis and thereapy. *Zentralbl Chir.* 2011 Feb;136(1):18-24.
55. Mason RJ. Surgery for apendicitis: it is necessary? *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Aug;9(4):481-8.
56. Ohmann C, Franke C, Kraemer M, Yang O. Status report on epidemiology of acute apendicitis. *Chirurg.* 2002 Aug;73(8):769-76.
57. Burkitt DP. The aethiology of apendicitis. *Br J Surg* 1971;58:696-9.
58. Barker DPJ, Morris J, Nelson M. Vegetable consumption and acute apendicitis in 59 aereas in England and Wales. *Br Med J* 1986;292:927-30
59. Arnbjornsson E. Acute apendicitis and dietary fiber. *Arch Surg* 1983;118:868-70.
60. BastaM, Morton NE, Mulvihill JJ, Radovanovic Z, Radojicic C, Marincovic D: Inheritance of acute apendicitis: familial aggregation and evidence of polygenic transmisión. *Am J Hum Genet* 1990;46:377-382.
61. Walke ARP, Walker BF: Appendectomy in South African interethnic school pupils. *Am J Gastroenterol* 1987;82:219-222.
62. Gallerani M, Boari B, Cavallesco G, Manfredini R. Seasonal variation on onset of acute apendicitis. *Clin Ter.* 2006;157(2):123-127.
63. Fitz RH. Peforating inflammation of the vermiforme appendix. *Am J Med Sci* 1886;92:321-346.

64. O'Neill JA, Rowe ML, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, Pediatric Surgery. Fifth Edition. St. Louis, Missouri. Mosby Year Book Inc. Vol II: 1369 - 1379.
65. Newman K, Ponsky T, Kittle K, Dyk L, Throop C, Giesecker K, Sills M, Gilbert J. Apendicitis 2000: variability in practice, outcomes and resource utilization at thirty pediatric hospitals. *J Pediatr Surg* 2003;38(3): 372-379.
66. Garcia Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Influencia de un protocolo de diagnóstico por la imagen en la evolución clínica de los pacientes pediátricos con apendicitis. *Pediatrics* 2002;54(6):249-254.
67. Surana R, O'Danell B, Puri P. Apendicitis diagnosed following active observations does not increase morbidity in children *Pediatr Surg Int* 1995;10:76-79.
68. Wei HB, Huang JL, Zheng ZH, Wei B, Zheng E, Qiu WS, Guo WP, Chen TF, Wang TB. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized comparison. *Surg Endosc.* 2010 Feb;24(2):266-9.
69. Cariati A, Brignole E, Tonelli E, Filippi M, Guasone F, De Negri A, Novello L, Risso C, Noceti A, Giberto M, Giua R. Laparoscopic or open appendectomy. Critical review of the literature and personal experience. *G chir.* 2001 Oct;22(10):353-7.
70. Chen D, Shi H, Dong H, Liu K, Ding K. Gasless single-incision laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc.* 2010. Oct 26. Epub head of print.
71. Eriksson S, Granström L, Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic treatment therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166-169.
72. Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex I, Badume I, Granström L: Appendectomy versus antibiotic

- treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-1037.
73. Malik AA, Bari SU: Conservative Management of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:966-970.
74. Hansson J, Körner U, KhorramManesh A, Slberg A, Lundholm K: randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patient. *Br J Surg* 2009;96:473-481.
75. Humess D, Speake W, Simsons J: Apendicitis. *BMJ Clin Evid* 2007;12:408.
76. Sakorafas GH, Mastoraki A, Lappas C, Sampanis D, Danias N, Smyrniotis V: Conservative treatment of acute appendicitis: heresy or an effective and acceptable alternative to surgery? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb;23(2):121-7.
77. Ansaloni L, Catena F, Coccolini F, Ercolani G, Gazzotti F, Pasqualini E, Pinna A: Surgery versus conservative antibiotic treatment in acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Surg* 2011;28:210 - 210.
78. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 1986;15:557-64.
79. Ohmann C, Yang Q, Franke C. Diagnostic scores for acute appendicitis. *Abdominal Pain Study Group. Eur J Surg.* 1995 Apr;161(4):273-81.
80. Jang SO, Kim BS, Moon DJ. Application of Alvarado score in patients with suspected appendicitis. *Korean J Gastroenterol.* 2008 Jul;52(1):27-31.
81. Subotic AM, Sijacki AD, Dugalic VD, Antic AA, Vukovic GM, Vukovic VC, Glisic TM, Galun D. Evaluation of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Acta Chir Iugosl.* 2008;55(1):55-61.
82. Enochsson L, Gudbjartsson T, Hellberg A, Rudberg C, Wenner J, Ringqvist I, Örensen S, Fenyö G. The Fenyö - Linberg scoring system

for appendicitis increases positive predictive value in fertile woman. *Surg Endosc* 2004 18:1509-1513.

83. Fenyö G, Lindberg G, Blind P, Enochsson L, Oberg A. Diagnostic decision support in suspected acute appendicitis: validation of a simplified scoring system. *Eur J Surg*. 1997 Nov; 163(11):831-8.
84. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. A computer-based diagnostic score to aid in diagnosis of acute appendicitis. *Theor Surg* 1992;7:86-90.
85. Chong CF, Thien A, Mackie AJ, Tin AS, Tripathi S, Ahmad MA, Tan LT, Ang SH, Telisinghe PU Comparison of RIPASA and Alvarado scores for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J*. 2011 May;52(5):340-5.
86. Lintula H, Kokki H, Pulkkinen J, Kettunen R, Gröhn O, Eskelinen M. Diagnostic score in acute appendicitis. Validation of a diagnostic score (Lintula score) for adults with suspected appendicitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Jun;395(5):495-500.
87. Harper PR. A review and comparison of classification algorithms for medical decision making. *Health Policy*. 2005;71: 315-31.
88. Senekjian L, Nirula R. Tailoring the operative approach for appendicitis to the patient: a prediction model from national surgical quality improvement program data. *J Am Coll Surg*. 2013 Jan; 216(1):34-40.
89. Costanza MC, Paccaud F. Binary classification of dyslipidemia from the waist-to-hip ratio and body mass index: a comparison of linear, logistic, and CART models. *BMC Medical Research Methodology*. 2004;4:7-17.
90. Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied logistic regression* 2nd edition. John Wiley & Sons New York; 2000.
91. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches. Results from medical data sets. *Cancer* 2001;91:1636-42.

92. Trujillano J, March J, Badia M, Rodriguez A, Sorribas A. Aplicación de las Redes Neuronales Artificiales para la estratificación de riesgo de mortalidad hospitalaria. *Gac Sanit* 2003 Nov-Dec;17(6):504-11.
93. Austin PC. A comparison of regression trees, logistic regression, generalized additive models, and multivariate adaptive regression splines for predicting AMI mortality. *Stat Med* 2007 Jul 10;26(15):2937-57.
94. Borque A, Sanz G, Allepuz C, Plaza L, Rioja LA. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J Urol* 2001;166:1672-8.
95. Trujillano J, March J, Sorribas A. Aproximación metodológica al uso de redes neuronales artificiales para la predicción de resultados en medicina. *Med Clin (Barc)*. 2004;122 Supl 1:59-67.
96. Borque A, Sanz G, Allepuz C, Plaza L, Rioja LA. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J Urol* 2001;166:1672-8.
97. Zhang F, Chen J, Wang M, Drabier R. A neural network approach to multi-biomarker panel discovery by high-throughput plasma proteomics profiling of breast cancer. *BMC Proc*. 2013 Dec 20;7(Suppl 7):S10.
98. Eberhart RC, Dobbins RW, Hutton LV. Neural network paradigm comparisons for appendicitis diagnosis. En: *Proceedings of the fourth annual IEEE Symposium on Computer-based Medical Systems*. Los Alamitos, CA: IEEE Computer Society Press, 1991; p. 298-304.
99. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996;49;11:1225-31.

100. Rittenberger JC, Tisherman SA, Holm MB, Guyette FX, Callaway CW. An early, novel illness severity score to predict outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011 Nov;82(11):1399-404.
101. Takahashi O, Cook EF, Nakamura T, Saito J, Ikawa F, Fukui T. Risk stratification for in-hospital mortality in spontaneous intracerebral haemorrhage: a Classification and Regression Tree analysis. *QJM*. 2006 Nov;99(11):743-50.
102. Kobayashi D, Takahashi O, Arioka H, Koga S, Fukui T. A prediction rule for the development of delirium among patients in medical wards: Chi-Square Automatic Interaction Detector (CHAID) decision tree analysis model. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Oct;21(10):957-62.
103. Avilés-Jurado FX, León X. Prognostic factors in head and neck squamous cell carcinoma: comparison of CHAID decision trees technology and Cox analysis. *Head Neck*. 2013 Jun;35(6):877-83.
104. Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. Decision trees: an overview and their use in medicine. *J Med Syst*. 2002; 26:445-63.
105. Hu YJ, Ku TH, Jan RH, Wang K, Tseng YC, Yang SF. Decision tree-based learning to predict patient controlled analgesia consumption and readjustment. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Nov 14;12:131.
106. Chang SW, Abdul-Kareem S, Merican AF, Zain RB. Oral cancer prognosis based on clinicopathologic and genomic markers using a hybrid of feature selection and machine learning methods. *BMC Bioinformatics*. 2013 May 31;14:170.
107. Pang BC, Kuralmani V, Joshi R, Hongli Y, Lee KK, Ang BT, Li J, Leong TY, Ng I: Hybrid outcome prediction model for severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007, 24:136-46.
108. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982, 143:29-36

109. D.H. Wolpert and W.G. Macready. No free lunch theorems for optimization. Tech. Rep. SFI-TR-95-02-010, Santa Fe Institute, 1995.
110. Tzanakis NE, Efstathiou SP, Danulidis K, Rallis GE, Tsioulos DI, Chatzivasiliou A, Peros G, Nikiteas NI. A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg.* 2005 Sep;29(9):1151-6, discussion 1157.
111. Rennie AT, Tytherleigh MG, Theodoropoulou K, Farouk R. A prospective audit of 300 consecutive young women with an acute presentation of right iliac fossa pain. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006 Mar;88(2):140-3.
112. De Castro SM, Ünlü C, Steller EP, van Wagenveld BA, Vrouwenraets BC. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. *World J Surg.* 2012 Jul;36(7):1540-5.
113. Poletti PA, Platon A, De Perrot T, Sarasin F, Anderegg E, Rutschmann O, Dupuis-Lozeron E, Perneger T, Gervaz P, Becker CD. Acute appendicitis: prospective evaluation of a diagnostic algorithm integrating ultrasound and low-dose CT to reduce the need of standard CT. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2558-66.
114. McCartan DP, Fleming FJ, Grace PA. The management of right iliac fossa pain - is timing everything? *Surgeon.* 2010 Aug;8(4):211-7.
115. Otan E, Akbulut S, Kayaalp C. *World J Surg.* 2013 Sep;37(9):2061-73. doi: 10.1007/s00268-013-2079-5. Amebic acute appendicitis: systematic review of 174 cases.
116. Antevil JL, Rivera L, Langenberg BJ, Hahm G, Favata MA, Brown CV. Computed tomography-based clinical diagnostic pathway for acute appendicitis: prospective validation. *J Am Coll Surg.* 2006 Dec;203(6):849-56.
117. Langford K, Luchtman-Jones L, Miller R, Walck D. *Lab Hematol.* 2003;9(1):29-37. Performance evaluation of the Sysmex XT-2000i automated hematology analyzer.

118. Glauser J, Siff J, Emerman C. *J Patient Saf.* 2013 Sep 27. Emergency Department Experience With Nonoral Contrast Computed Tomography in the <evaluation of Patients for Appendicitis.
119. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, de Jaegere TM, Sastrowijoto SH, Buurman WA, Derikx JP. *Acad Emerg Med.* 2013 Jul;20(7):703-10. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis.
120. Laurell H, Hansson LE, Gunnarsson U. *Dig Surg.* 2013;30(3):198-206. Manifestations of acute appendicitis: a prospective study on acute abdominal pain.
121. Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Alberti LR. *Arq Gastroenterol.* 2004 Jan-Mar;41(1):24-6. Comparative incidence of acute appendicitis in a mixed population, related to skin color.
122. Thirumallai S, Wijesuriya SR, Mitchell A, Delriviere L. *ANZ J Surg.* 2013 Oct 10. Predictive value of C-reactive protein with Alvarado score in acute appendicitis.
123. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA.* 2007 Jul 25;298(4):438-51.
124. Omari AH, Khammash MR, Qasaimeh GR, Shammari AK, Yaseen MK, Hammori SK. Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation. *World J Emerg Surg.* 2014 Jan 15;9(1):6.
125. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013 Feb;100(3):322-9.
126. de Castro SM, Ünlü C, Steller EP, van Wagenveld BA, Vrouwenraets BC. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. *World J Surg.* 2012 Jul;36(7):1540-5.



127. Thirumallai S, Wijesuriya SR, Mitchell A, Delriviere L. Predictive value of C-reactive protein with Alvarado score in acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2013 Oct 10. doi: 10.1111/ans.12408.
128. Bachur RG, Hennelly K, Callahan MJ, Chen C, Monuteaux MC. Diagnostic imaging and negative appendectomy rates in children: effects of age and gender. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):877-84.
129. Yoldaş Ö, Tez M, Karaca T. Artificial neural networks in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2012 Sep;30(7):1245-7.
130. Prabhudesai SG, Gould S, Rekhraj S, Tekkis PP, Glazer G, Ziprin P. Artificial neural networks: useful aid in diagnosing acute appendicitis. *World J Surg.* 2008 Feb;32(2):305-9; discussion 310-1.
131. Sakai S, Kobayashi K, Nakamura J, Toyabe S, Akazawa K. Accuracy in the diagnostic prediction of acute appendicitis based on the Bayesian network model. *Methods Inf Med.* 2007;46(6):723-6.
132. Ting HW, Wu JT, Chan CL, Lin SL, Chen MH. Decision model for acute appendicitis treatment with decision tree technology--a modification of the Alvarado scoring system. *J Chin Med Assoc.* 2010 Aug;73(8):401-6.
133. Klein MD, Rabbani AB, Rood KD, Durham T, Rosenberg NM, Bahr MJ, Thomas RL, Langenburg SE, Kuhns LR. Three quantitative approaches to the diagnosis of abdominal pain in children: practical applications of decision theory. *J Pediatr Surg.* 2001 Sep;36(9):1375-80.
134. Zorman M, Eich HP, Kokol P, Ohmann C. Comparison of three databases with a decision tree approach in the medical field of acute appendicitis. *Stud Health Technol Inform.* 2001;84(Pt 2):1414-8.
135. Zorman M, Eich HP, Stiglic B, Ohmann C, Lenic M. Does size really matter--using a decision tree approach for comparison of three different databases from the medical field of acute appendicitis. *J Med Syst.* 2002 Oct;26(5):465-77.

136. Michalowski W, Rubin S, Slowinski R, Wilk S. Triage of the child with abdominal pain: A clinical algorithm for emergency patient management. *Paediatr Child Health*. 2001 Jan;6(1):23-8.
137. Son CS, Jang BK, Seo ST, Kim MS, Kim YN. A hybrid decision support model to discover informative knowledge in diagnosing acute appendicitis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Mar 13;12:17.
138. Hsieh CH, Lu RH, Lee NH, Chiu WT, Hsu MH, Li YC. Novel solutions for an old disease: diagnosis of acute appendicitis with random forest, support vector machines, and artificial neural networks. *Surgery*. 2011 Jan;149(1):87-93.
139. Erdem H, Çetinküner S, Daş K, Reyhan E, Değer C, Aziret M, Bozkurt H, Uzun S, Sözen S, İrkörücü O. Alvarado, Eskelinen, Ohmann and Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis scores for diagnosis of acute appendicitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 21;19(47):9057-62.
140. Suen K, Hayes IP, Thomson BN, Shedda S. Effect of the introduction of an emergency general surgery service on outcomes from appendectomy. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(1):e141-6.
141. Mazzei MA, Guerrini S, Cioffi Squitieri N, Cagini L, Macarini L, Coppolino F, Giganti M, Volterrani L. The role of US examination in the management of acute abdomen. *Crit Ultrasound J*. 2013 Jul 15;5 Suppl 1:S6.
142. Aranda-Narváez JM, Montiel-Casado MC, González-Sánchez AJ, Jiménez-Mazure C, Valle-Carbajo M, Sánchez-Pérez B, Santoyo-Santoyo J. [Radiological support for diagnosis of acute appendicitis: use, effectiveness and clinical repercussions]. *Cir Esp*. 2013 Nov;91(9):574-8.
143. Sezer TO, Gulece B, Zalluhoglu N, Gorgun M, Dogan S. Diagnostic value of ultrasonography in appendicitis. *Adv Clin Exp Med*. 2012 Sep-Oct;21(5):633-6.

144. Wang SY, Fang JF, Liao CH, Kuo IM, Yang CH, Yeh CN, Hsu YP, Wong YC, Chiu F, Yang SJ. Prospective study of computed tomography in patients with suspected acute appendicitis and low Alvarado score. *Am J Emerg Med.* 2012 Oct;30(8):1597-601.
145. Kim K, Kim YH, Kim SY, Kim S, Lee YJ, Kim KP, Lee HS, Ahn S, Kim T, Hwang S, Song KJ, Kang SB, Kim DW, Park SH, Lee KH. Low-dose abdominal CT for valuating suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1596-605.