



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA UTILIDAD DEL  
FIBRINÓGENO COMO HERRAMIENTA  
DIAGNÓSTICA DE LA APENDICITIS  
AGUDA EN EL NIÑO

Fdo.

Marcos Prada Arias

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2015



## **AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS**

### **D. José Ramón Fernández Lorenzo**

Doctor en Medicina y Cirugía

Profesor del Departamento de Pediatría

### **D. José Luis Vázquez Castelo**

Doctor en Medicina y Cirugía

Especialista en Radiodiagnóstico

Como Directores de la Tesis Doctoral titulada

**«Estudio de la utilidad del fibrinógeno como herramienta diagnóstica de la apendicitis aguda en el niño»**

Presentada por **D. Marcos Prada Arias**

Alumno del Programa de Doctorado de Pediatría

*Autorizan la presentación de la tesis indicada, considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 del reglamento de Estudios de Doctorado, y que como Directores de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la ley 30/1992.*

Y, para que así conste, firman la presente autorización en

Santiago de Compostela a 10 de septiembre de 2015

Fdo. José Ramón Fernández Lorenzo

Fdo. José Luis Vázquez Castelo



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento:

- A mis directores de tesis, José Ramón Fernández Lorenzo y José Luis Vázquez Castelo, por su dedicación y enseñanzas.
- A los miembros de la Unidad de Apoyo a la Investigación del CHUVI, y en especial a Ángel Salgado Barreira, por su interés y ayuda.
- A los miembros de los Servicios de Pediatría, Radiodiagnóstico, Anatomía Patológica, Hematología y Análisis Clínicos del CHUVI, y especialmente a mis compañeros de la Sección de Cirugía Pediátrica: Javier Gómez Veiras, Ana Lema Carril, Silvia García Saavedra, Margarita Montero Sánchez, Pilar Fernández Eire, Luis Pigni Benzo y Ramiro Segade Andrade, por su colaboración y consejos.
- A Patricia Mena Piñeiro por su ayuda en la corrección y edición del texto, y por su apoyo y estímulo constantes para realizar este trabajo.





<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>7</b>
<b>PREFACIO.....</b>	<b>9</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Aspectos embriológicos del apéndice cecal .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Aspectos anatómicos del apéndice cecal .....</b>	<b>17</b>
1.2.1 Definición, forma y dimensiones.....	17
1.2.2 Conformación y situación.....	17
1.2.3 Peritoneo y mesoapéndice .....	19
1.2.4 Vascularización e inervación.....	20
1.2.5 Aspectos anatómicos relacionados con la apendicitis .....	22
<b>1.3 Aspectos histológicos del apéndice cecal.....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Histología.....	23
1.3.2 Tejido linfático intestinal.....	25
1.3.3 Flora microbiana comensal.....	28
<b>1.4 Función del apéndice cecal.....</b>	<b>29</b>
1.4.1 Reservorio de flora intestinal.....	29
1.4.2 Reservorio de células madre intestinales.....	32
1.4.3 Componente disfuncional del sistema inmune .....	33
<b>1.5 Patología del apéndice cecal.....</b>	<b>35</b>
1.5.1 Anomalías congénitas del apéndice.....	35
1.5.2 Lesiones müllerianas del apéndice .....	36
1.5.3 Lesiones epiteliales del apéndice.....	37
1.5.4 Tumores del apéndice .....	37
1.5.5 Infecciones específicas del apéndice .....	41
1.5.6 Otras patologías del apéndice .....	44
<b>1.6 Aspectos históricos de la apendicitis aguda en el niño.....</b>	<b>49</b>
<b>1.7 Etiología y patogenia de la apendicitis aguda.....</b>	<b>57</b>
1.7.1 Etiología de la apendicitis.....	57
1.7.2 Patogenia de la apendicitis.....	61

<b>1.8</b>	<b>Anatomía patológica de la apendicitis aguda .....</b>	<b>65</b>
1.8.1	Apariencia macroscópica de la apendicitis .....	65
1.8.2	Apariencia microscópica de la apendicitis.....	67
<b>1.9</b>	<b>Epidemiología de la apendicitis aguda en el niño .....</b>	<b>73</b>
1.9.1	Edad .....	73
1.9.2	Incidencia.....	73
1.9.3	Sexo y raza.....	75
1.9.4	Periodo estacional .....	76
1.9.5	Apendicitis perforada.....	76
1.9.6	Apendicectomía negativa.....	78
1.9.7	Mortalidad.....	79
<b>1.10</b>	<b>Aspectos clínicos de la apendicitis aguda en el niño .....</b>	<b>81</b>
1.10.1	Signos y síntomas .....	81
1.10.2	Signos y síntomas según la edad.....	82
1.10.3	Examen físico .....	85
1.10.4	Duración de los síntomas.....	87
<b>1.11</b>	<b>Aspectos diagnósticos de la apendicitis aguda en el niño .....</b>	<b>89</b>
1.11.1	Pruebas de laboratorio .....	91
1.11.2	Reglas de predicción clínica .....	111
1.11.3	Pruebas de imagen.....	125
<b>1.12</b>	<b>Diagnóstico diferencial de la apendicitis aguda en el niño.....</b>	<b>143</b>
1.12.1	Procesos frecuentes en el diagnóstico diferencial.....	144
1.12.2	Procesos poco frecuentes en el diagnóstico diferencial.....	148
<b>1.13</b>	<b>Tratamiento de la apendicitis aguda .....</b>	<b>149</b>
1.13.1	Tratamiento quirúrgico de la apendicitis .....	149
1.13.2	Tratamiento no quirúrgico de la apendicitis .....	165
1.13.3	Protocolos clínicos de tratamiento de la apendicitis.....	168
<b>1.14</b>	<b>Complicaciones y mortalidad de la apendicitis aguda.....</b>	<b>171</b>
1.14.1	Complicaciones tempranas .....	171
1.14.2	Complicaciones tardías .....	174
1.14.3	Mortalidad.....	176
<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>177</b>



<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>179</b>
3.1	Objetivo general.....	179
3.2	Objetivos específicos .....	179
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>181</b>
4.1	Tipo de diseño.....	181
4.2	Población de estudio .....	181
4.3	Criterios de inclusión y exclusión .....	182
4.4	Cálculo del tamaño de la muestra .....	183
4.5	Método de recogida de datos.....	184
4.6	Variables del estudio.....	184
4.7	Descripción y definición de la intervención .....	186
4.8	Descripción del seguimiento de los pacientes .....	186
4.9	Registro y gestión de los datos .....	186
4.10	Análisis estadístico .....	186
4.11	Aspectos éticos y legales.....	187
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>189</b>
<b>5.1</b>	<b>Descripción de la población pediátrica evaluada</b> .....	<b>189</b>
5.1.1	Casos de apendicitis aguda .....	190
5.1.2	Casos de dolor abdominal inespecífico .....	191
<b>5.2</b>	<b>Análisis descriptivo de la población y variables del estudio</b> .....	<b>192</b>
<b>5.3</b>	<b>Análisis univariante</b> .....	<b>194</b>
5.3.1	Edad .....	194
5.3.2	Sexo .....	194
5.3.3	Periodo de evolución .....	194
5.3.4	Variables cualitativas.....	195
5.3.5	Variables cuantitativas.....	197
<b>5.4</b>	<b>Rendimiento diagnóstico de las variables</b> .....	<b>202</b>
5.4.1	Rendimiento diagnóstico de la PCR.....	202
5.4.2	Rendimiento diagnóstico del fibrinógeno.....	203
5.4.3	Rendimiento diagnóstico del PAS .....	204
5.4.4	Rendimiento diagnóstico de las variables del PAS .....	206
5.4.5	Rendimiento diagnóstico de la PCR categorizada.....	208
5.4.6	Rendimiento diagnóstico del fibrinógeno categorizado .....	211

<b>5.5</b>	<b>Análisis de regresión logística multivariante.....</b>	<b>213</b>
<b>5.6</b>	<b>Inclusión de la PCR y Fibrinógeno en el PAS .....</b>	<b>215</b>
5.6.1	Análisis del PAS-fibrinógeno según la edad .....	221
5.6.2	Análisis del PAS-fibrinógeno según el sexo.....	223
5.6.3	Análisis del PAS-fibrinógeno según el periodo de evolución .....	225
<b>5.7</b>	<b>Análisis del PAS-fibrinógeno y la ecografía .....</b>	<b>227</b>
<b>5.8</b>	<b>Propuesta de protocolo diagnóstico de apendicitis .....</b>	<b>229</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>231</b>
<b>6.1</b>	<b>Aspectos epidemiológicos de la apendicitis en el niño .....</b>	<b>231</b>
<b>6.2</b>	<b>Criterios diagnósticos de la apendicitis en el niño .....</b>	<b>234</b>
<b>6.3</b>	<b>Aspectos clínicos de la apendicitis en el niño.....</b>	<b>235</b>
<b>6.4</b>	<b>Aspectos diagnósticos de la apendicitis en el niño.....</b>	<b>236</b>
6.4.1	Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de apendicitis .....	237
6.4.2	El fibrinógeno en la apendicitis .....	240
6.4.3	Reglas de predicción clínica de apendicitis .....	242
6.4.4	Pruebas de imagen para el diagnóstico de apendicitis.....	244
6.4.5	Protocolos clínicos de diagnóstico de apendicitis.....	246
<b>6.5</b>	<b>Limitaciones del estudio .....</b>	<b>247</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>251</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>253</b>
	<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>295</b>
	<b>APÉNDICES .....</b>	<b>297</b>
	Apéndice 1. Plantilla para la recogida de variables del PAS.....	297
	Apéndice 2. Documento informativo.....	299
	Apéndice 3. Documento de consentimiento informado.....	303

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formación del tubo intestinal primitivo .....	11
Figura 2. Formación del intestino faríngeo, anterior, medio y posterior .....	12
Figura 3. Fase 1 de rotación intestinal .....	13
Figura 4. Fase 2 y 3 de rotación intestinal .....	14
Figura 5. Posiciones del apéndice cecal.....	19
Figura 6. Vascularización arterial del apéndice cecal.....	21
Figura 7. Capas histológicas del apéndice cecal.....	24
Figura 8. Nódulos linfáticos del apéndice cecal .....	25
Figura 9. Componentes del GALT.....	27
Figura 10. Reinoculación del intestino tras proceso diarreico.....	30
Figura 11. Fenotipos del apéndice cecal.....	32
Figura 12. Dibujo del apéndice, Leonardo da Vinci, 1492.....	50
Figura 13. Reginald Heber Fitz, MD .....	53
Figura 14. Imagen quirúrgica de apéndice normal (A) y flemonoso (B).....	66
Figura 15. Imagen quirúrgica de apéndice gangrenoso (A) y perforado (B).....	66
Figura 16. Imágenes microscópicas de apéndice normal y AA.....	67
Figura 17. Comportamiento epidemiológico AA no perforada vs perforada .....	75
Figura 18. Modelos tradicional y alternativo de la historia natural de la AA.....	78
Figura 19. Molécula de fibrinógeno humano.....	104
Figura 20. Receptores celulares y células diana del fibrinógeno.....	105
Figura 21. Ecografía de apendicitis, corte transversal .....	128
Figura 22. Ecografía de apendicitis, corte longitudinal .....	128
Figura 23. Zonas sanitarias del área sanitaria de Vigo .....	181
Figura 24. Casos de AANC y AAC durante 2013-2014.....	191
Figura 25. Media P. de evolución en grupos DAI y tipos de AA .....	195
Figura 26. Media de PCR en los grupos DAI y tipos de AA.....	199
Figura 27. Media del fibrinógeno en grupos DAI y tipos de AA .....	201
Figura 28. Curva ROC para PCR en AA vs DAI .....	202
Figura 29. Curva ROC para fibrinógeno en AA vs DAI .....	203
Figura 30. Curva ROC para PAS en AA vs DAI.....	204
Figura 31. Curvas ROC para temperatura, leucocitos y neutrófilos .....	206
Figura 32. Curva ROC para PCR en relación AAC vs AANC.....	209

Figura 33. Curva ROC para fibrinógeno en AAC vs AANC .....	212
Figura 34. Curvas ROC para PAS, PAS-fibrinógeno y PAS-PCR.....	215
Figura 35. Curvas ROC para PAS y PAS-fibrinógeno .....	218
Figura 36. Curvas ROC para PAS y PAS-PCR .....	219
Figura 37. Curvas ROC para PAS-fibrinógeno y PAS-PCR.....	220
Figura 38. Curvas ROC PAS según edad (10 años) .....	221
Figura 39. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según edad (10 años) .....	222
Figura 40. Curvas ROC PAS según sexo.....	223
Figura 41. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según sexo.....	224
Figura 42. Curvas ROC PAS según periodo de evolución (24 h) .....	225
Figura 43. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según periodo de evolución (24 h) .....	226
Figura 44. Protocolo diagnóstico de apendicitis aguda en el niño.....	229



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas y signos de AA neonatal .....	83
Tabla 2. Síntomas y signos de AA en niños menores de 5 años.....	83
Tabla 3. Síntomas y signos de AA en niños de 5-12 años .....	84
Tabla 4. Pediatric Appendicitis Score.....	113
Tabla 5. Regla de predicción clínica Alvarado .....	116
Tabla 6. Grado de acuerdo entre observadores de variables del PAS .....	124
Tabla 7. Diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo según la edad .....	143
Tabla 8. Casos de sospecha de apendicitis en niños durante 2013 y 2014 .....	189
Tabla 9. Casos de apendicitis aguda .....	190
Tabla 10. Casos de dolor abdominal inespecífico .....	191
Tabla 11. Descripción de población en grupos de DAI, AA y población total .....	192
Tabla 12. Variables cualitativas en grupos de DAI y AA.....	192
Tabla 13. Variables cuantitativas en grupos de DAI y AA.....	192
Tabla 14. Tipos de AA según Cirugía vs Anatomía Patológica .....	193
Tabla 15. Diagnóstico Cirugía, Anatomía Patológica y final .....	193
Tabla 16. Edad en relación DAI y AA.....	194
Tabla 17. Sexo en relación DAI y AA.....	194
Tabla 18. Periodo de evolución (horas) en relación DAI y AA.....	195
Tabla 19. Periodo de evolución (horas) en DAI y tipos de AA.....	195
Tabla 20. Dolor con la tos/salto/percusión en relación DAI y AA .....	196
Tabla 21. Migración del dolor en relación DAI y AA.....	196
Tabla 22. Anorexia en relación DAI y AA.....	196
Tabla 23. Náuseas/vómitos en relación DAI y AA.....	196
Tabla 24. Variable PCR en DAI y tipos de AA.....	198
Tabla 25. Variable PCR en AANC y AAC.....	199
Tabla 26. Variable fibrinógeno en DAI y tipos de AA.....	200
Tabla 27. Variable fibrinógeno en AANC y AAC .....	200
Tabla 28. Valores S y E del PAS .....	204
Tabla 29. PAS categorizado en relación DAI y AA .....	205
Tabla 30. PAS categorizado en relación DAI y tipos de AA.....	205
Tabla 31. Temperatura categorizada en relación DAI y AA .....	207
Tabla 32. Leucocitos categorizados en relación DAI y AA .....	207

Tabla 33. Neutrófilos categorizados en relación DAI y AA.....	207
Tabla 34. PCR categorizada en relación DAI y AA .....	208
Tabla 35. PCR categorizada en relación DAI y tipos de AA.....	208
Tabla 36. PCR categorizada en 25,5 mg/L en relación AANC y AAC.....	209
Tabla 37. PCR categorizada en 28,7 mg/L en relación AANC y AAC.....	210
Tabla 38. Fibrinógeno categorizado en relación DAI y AA.....	211
Tabla 39. Fibrinógeno categorizado en relación DAI y tipos de AA .....	211
Tabla 40. Fibrinógeno categorizado en AANC y AAC.....	212
Tabla 41. Análisis de regresión logística de las variables .....	213
Tabla 42. Análisis de regresión logística manteniendo fibrinógeno.....	213
Tabla 43. Análisis de regresión logística manteniendo temperatura .....	214
Tabla 44. S y E del PAS-PCR y PAS-fibrinógeno .....	216
Tabla 45. PAS-PCR categorizado en relación DAI vs AA.....	216
Tabla 46. PAS-PCR categorizado en relación DAI y tipos de AA.....	216
Tabla 47. PAS-fibrinógeno categorizado en relación DAI vs AA.....	217
Tabla 48. PAS-fibrinógeno categorizado en relación DAI y tipos de AA.....	217
Tabla 49. Curvas ROC PAS vs PAS-fibrinógeno.....	218
Tabla 50. Curvas ROC PAS vs PAS-PCR.....	219
Tabla 51. Curvas ROC PAS-fibrinógeno vs PAS-PCR.....	220
Tabla 52. Curvas ROC PAS según edad (10 años).....	221
Tabla 53. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según edad (10 años).....	222
Tabla 54. Curvas ROC PAS según sexo.....	223
Tabla 55. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según sexo.....	224
Tabla 56. Curvas ROC PAS según periodo de evolución (24 h).....	225
Tabla 57. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según periodo de evolución (24 h).....	226
Tabla 58. Ecografía en relación DAI y AA .....	227
Tabla 59. Rendimiento diagnóstico de la ecografía.....	227
Tabla 60. Ecografía en relación DAI y tipos de AA.....	227
Tabla 61. PAS-fibrinógeno y ecografía en relación DAI y AA.....	228

**PREFACIO**

La apendicitis aguda se sospecha con frecuencia durante la valoración del niño con dolor abdominal, al ser la patología quirúrgica urgente más común a esta edad y por precisar un rápido diagnóstico e indicación de tratamiento que evite su evolución hacia la necrosis y perforación. Debido a que la apendicitis a menudo se presenta con signos y síntomas inespecíficos, coincidentes con los de otras enfermedades comunes pediátricas no quirúrgicas, este diagnóstico precoz continúa siendo un importante desafío para el médico. Además, muchos de estos síntomas no siempre son expresados adecuadamente a esta edad y los hallazgos clínicos específicos pueden ser difíciles de detectar por la aprensión, incomodidad y escasa colaboración del niño. Todo esto provoca un aumento del error diagnóstico a menor edad del paciente, que se asocia a un incremento en las tasas de apendicectomía negativa y perforación.

Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica y el examen físico, aunque en las últimas décadas las pruebas de laboratorio e imagen, las reglas de predicción y los protocolos o guías clínicas, han mejorado los resultados.

Numerosos marcadores inflamatorios han sido evaluados en relación a su utilidad diagnóstica, aunque ninguno ha tenido suficiente poder discriminatorio para que pueda ser utilizado como una única prueba. La cifra absoluta de leucocitos, la cifra absoluta de neutrófilos y la concentración sérica de PCR son actualmente los mejor evaluados y más utilizados. Estos marcadores sistémicos, aunque son inespecíficos, ayudan en el diagnóstico de la enfermedad y en la diferenciación de los casos complicados.

Las pruebas de imagen, como la ecografía y la TC, han supuesto una importante mejora diagnóstica en relación con su alta sensibilidad y especificidad, aunque no están exentas de inconvenientes derivados de su disponibilidad, el retraso terapéutico, el coste económico y la exposición a radiación ionizante en el caso de la TC.

En los últimos años se han desarrollado varias reglas de predicción clínica basadas en la combinación de síntomas, signos y pruebas de laboratorio. Estas reglas, asociadas a un uso selectivo de pruebas de imagen, ofrecen buenos resultados diagnósticos. En la edad pediátrica la regla *Pediatric Appendicitis Score* (PAS) es la mejor evaluada, y aunque su

rendimiento no es muy alto, resulta útil para categorizar a los pacientes según el riesgo de apendicitis y protocolizar la toma de decisiones.

La apendicitis se caracteriza por el desarrollo de un proceso inflamatorio inicialmente local, que evoluciona con el tiempo hacia una respuesta inflamatoria generalizada. El sistema inmune y la respuesta inflamatoria interaccionan de manera importante con el sistema de la coagulación mediante complejos mecanismos moleculares. El fibrinógeno, factor I de la coagulación, participa en esta interacción actuando como un potente mediador y modulador de la respuesta inflamatoria. Algunos estudios han observado que se correlaciona con el grado de severidad de la apendicitis, apuntando que podría ser útil como herramienta diagnóstica.

Existen diferentes métodos para determinar la concentración de fibrinógeno en plasma, como los métodos inmunológicos, los métodos de recuperación o análisis del coágulo, el método de tasa de coagulación o método Clauss y el método derivado del TP. Estos dos últimos métodos funcionales, que son los habitualmente utilizados en la práctica clínica, estiman el fibrinógeno durante la formación del coágulo; en el primero en función del tiempo de trombina y en el segundo según los cambios en la absorbancia durante el cálculo del TP.

La concentración plasmática de fibrinógeno determinada por el método derivado del TP es significativamente más alta que la obtenida por el método Clauss, debido a varios factores como la presencia de productos derivados de la fibrina en plasma, la propia heterogeneidad del fibrinógeno y las diferencias en los reactivos, calibradores y analizadores utilizados. Esta variabilidad entre métodos no permite que se pueda establecer un rango común de referencia, por lo que es siempre necesario especificar el método que se utiliza y su rango de referencia.

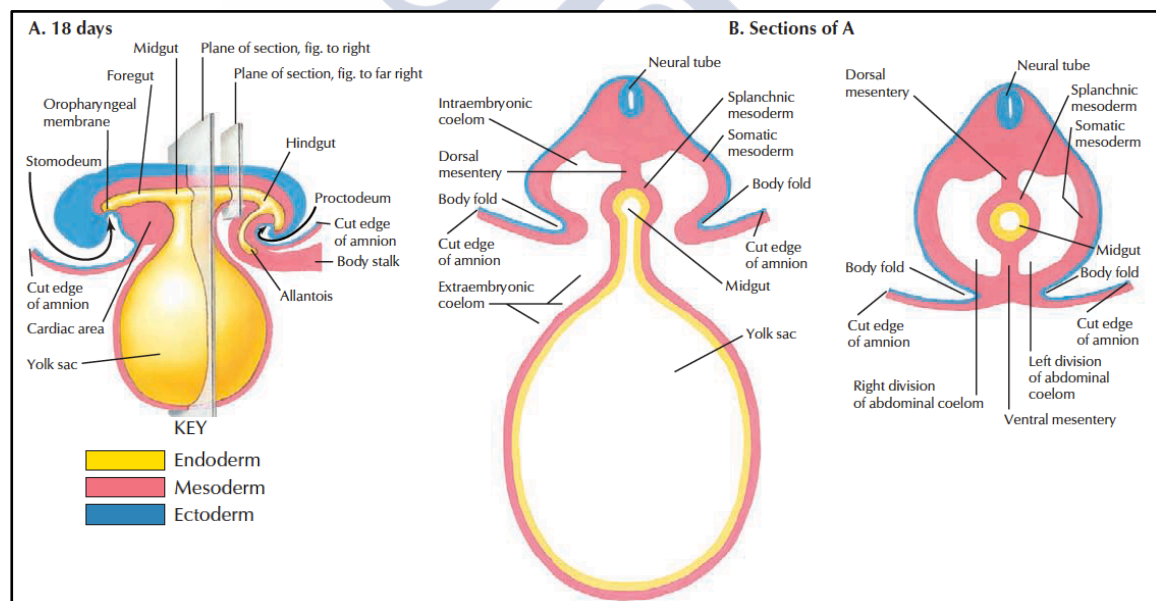
La determinación del fibrinógeno derivado del TP tiene la ventaja, con respecto al método Clauss, de ser rápida y económica, por lo que es especialmente interesante como prueba de laboratorio de urgencia en casos de sospecha de apendicitis aguda.



# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS DEL APÉNDICE CECAL

Durante el periodo embrionario (3<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semana de gestación) se establecen las bases de los principales sistemas orgánicos, a partir de las tres hojas germinativas (endodermo, mesodermo, ectodermo). El desarrollo del tracto gastrointestinal, principal sistema orgánico derivado del endodermo, depende del plegamiento céfalo-caudal y lateral del embrión, que se origina por el crecimiento longitudinal rápido del SNC y por la formación de los somitas a partir del mesodermo paraxial. La formación del intestino tubular primitivo es un fenómeno pasivo, que consiste en la inversión e incorporación de parte del saco vitelino revestido por endodermo en la cavidad corporal (1-3) (Figura 1).



**Figura 1. Formación del tubo intestinal primitivo**

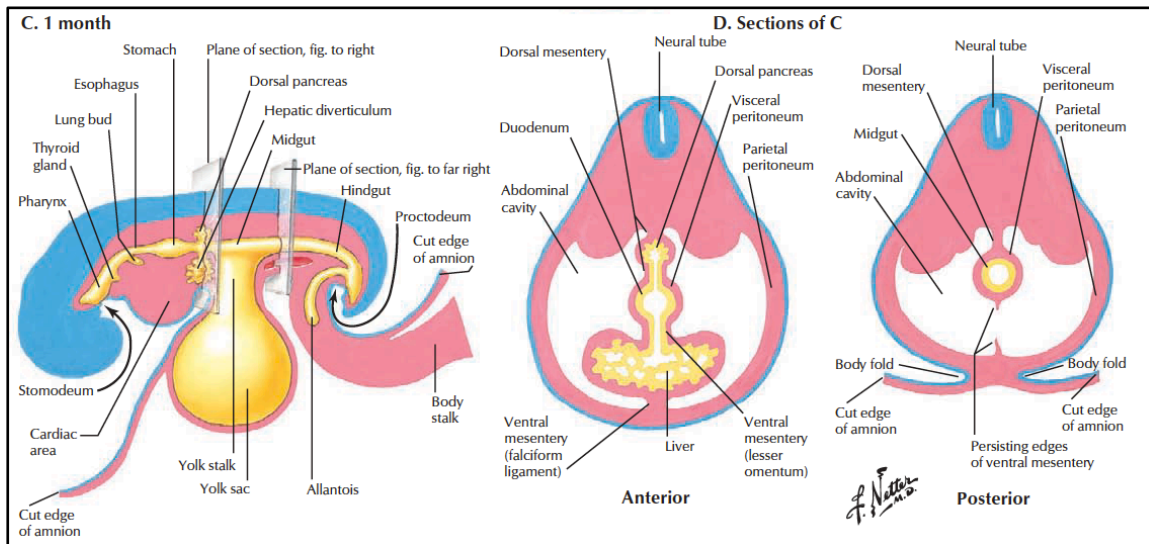
Fuente: Cochard LR., *Netter's Atlas of Human Embryology*, 2012

Este intestino primitivo se estructura en cuatro partes (2, 3) (Figura 2):

- I. Intestino faríngeo. Se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta el divertículo traqueobronquial.
- II. Intestino anterior. Continuación del intestino faríngeo hasta el origen del esbozo hepático o vestíbulo intestinal anterior.

III. Intestino medio. Se inicia en el vestíbulo intestinal anterior y se extiende hasta la unión de los dos tercios derechos con el tercio izquierdo del colon transverso o vestíbulo intestinal posterior.

IV. Intestino posterior. Se extiende desde el vestíbulo intestinal posterior hasta la membrana cloacal.



**Figura 2. Formación del intestino faríngeo, anterior, medio y posterior**

Fuente: Cochard LR., *Netter's Atlas of Human Embryology*, 2012

El plegamiento lateral hace que el disco embrionario se redondee, formando la pared ventral, excepto en una pequeña zona donde está adherido el conducto vitelino u onfalo-mesentérico. Durante cierto tiempo, el intestino medio comunica con el saco vitelino a través de este conducto, inicialmente ancho. Con el crecimiento del embrión el conducto se estrecha y alarga, hasta obliterarse y desaparecer alrededor de la 6ª semana de gestación. Su persistencia dará lugar a algún tipo de malformación onfalo-mesentérica, siendo la más frecuente el divertículo de Meckel. La situación de este conducto en el vértice del asa del intestino medio establece el punto de separación entre la rama cefálica, que origina la porción distal del duodeno, el yeyuno y parte del íleon, y la rama caudal, que genera el resto de íleon, el ciego, el apéndice cecal, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso. El rápido crecimiento del intestino primitivo, especialmente de la rama cefálica, y el simultáneo aumento de volumen del hígado, hace que la cavidad abdominal resulte demasiado pequeña para contener las asas intestinales, que ocuparán el celoma extraembrionario durante un periodo temporal (1-4).

Simultáneamente con el aumento de longitud, el asa intestinal experimenta una rotación sobre el eje formado por la arteria mesentérica superior, que irriga el intestino medio en toda su extensión. Esta rotación puede dividirse en tres fases (1-3):

- I. Fase 1 o formación de la hernia umbilical fisiológica (6ª semana de gestación, longitud del embrión de 10 mm). El asa de intestino medio se alarga y adquiere forma de horquilla con sus extremos craneal y caudal próximos en posición dorsal. En su vértice se inserta el conducto onfalo-mesentérico. El extremo craneal dará lugar a la flexura duodenoyeyunal y el caudal a la flexura cólica izquierda. En esta fase el asa se introduce en el celoma extraembrionario del cordón umbilical, aparece el esbozo del ciego, como una pequeña dilatación cónica de la rama caudal, y se completa una rotación de 90° del asa intestinal en dirección antihoraria (Figura 3).

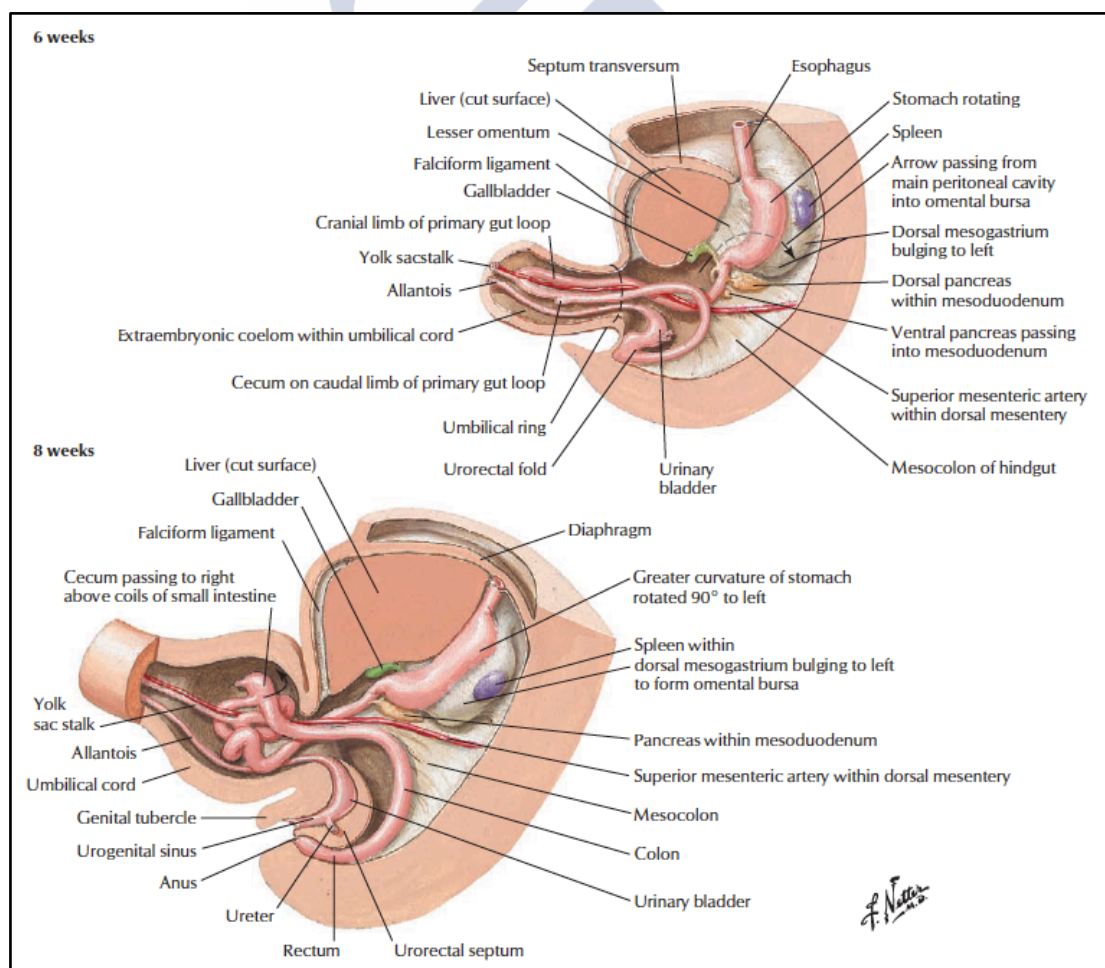


Figura 3. Fase 1 de rotación intestinal

Fuente: Cochard LR., *Netter's Atlas of Human Embryology*, 2012

II. Fase 2 o cierre de la hernia umbilical fisiológica (10<sup>a</sup> semana de gestación, longitud del embrión de 4-5 cm). El intestino se recoloca en la cavidad abdominal debido a la regresión del mesonefros, el menor crecimiento del hígado y el aumento de volumen de la cavidad. La rotación intestinal antihoraria completa 180°, de manera que se alcanzan los 270°. Durante esta fase el intestino delgado se alarga y forma asas enrolladas. El intestino grueso, aunque también se alarga, no participa del fenómeno de enrollamiento. Debido a la rotación, la porción proximal del yeyuno, que es la primera en volver a la cavidad, se sitúa en el lado izquierdo. Las asas que penetran posteriormente se disponen cada vez más hacia la derecha, y el ciego, que es la última en volver, se sitúa en el cuadrante superior derecho, inmediatamente por debajo del hígado. El posterior alargamiento del colon, que formará la flexura cólica derecha y el colon ascendente, empujará el ciego hacia la FID (Figura 4).

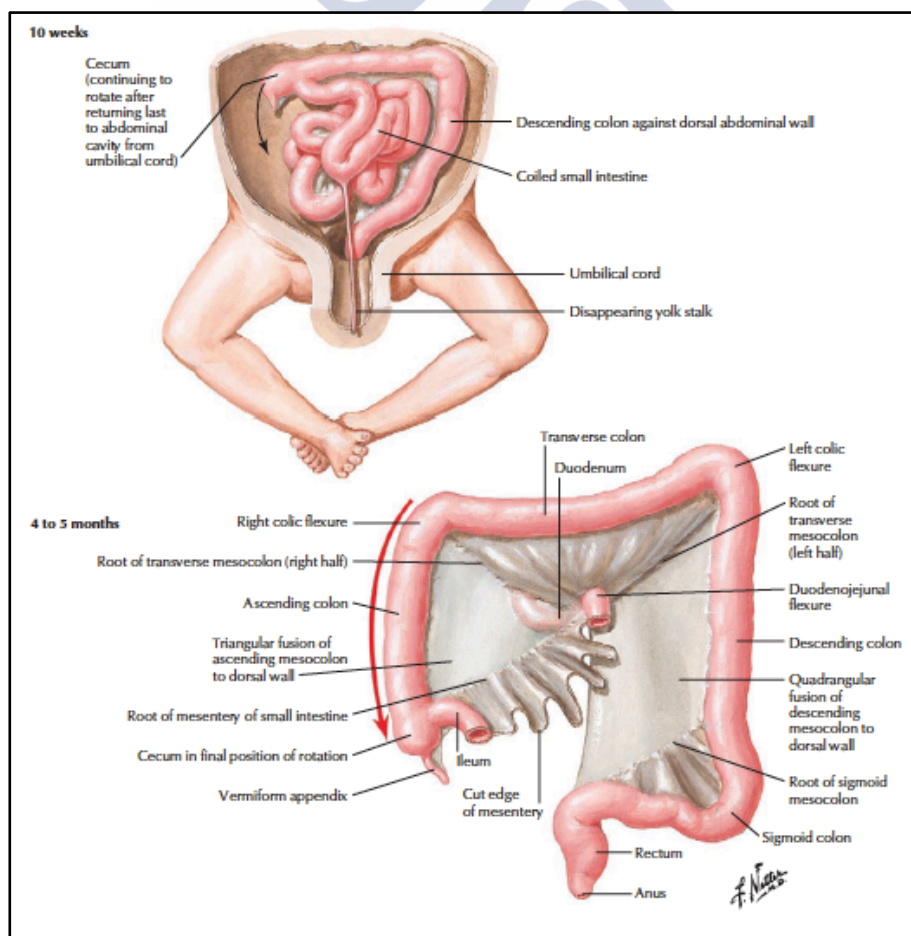


Figura 4. Fase 2 y 3 de rotación intestinal

Fuente: Cochard LR., *Netter's Atlas of Human Embryology*, 2012

III. Fase 3 o fijación peritoneal del intestino medio (12<sup>a</sup> semana de gestación). Al volver el intestino a la cavidad abdominal y alcanzar su longitud final, el mesenterio del colon ascendente y descendente queda comprimido contra la pared abdominal posterior. Este mesenterio se fusiona parcialmente con el peritoneo parietal, de manera que el colon ascendente y descendente quedan situados en posición retroperitoneal (Figura 4).

Durante el descenso del colon hacia la FID, se inicia la formación del apéndice como un pequeño divertículo (divertículo cecal) que se hace visible en el extremo distal del esbozo del ciego, en su borde antimesentérico (6<sup>a</sup>-8<sup>o</sup> semana de gestación, longitud del feto 10-12 cm) (Figura 3) (4). El apéndice madura en el 2<sup>o</sup> trimestre de gestación y su desarrollo morfológico es casi uniforme desde la zona proximal a la distal. Con la edad gestacional se incrementan su longitud, el grosor de su pared y el porcentaje de ciego cubierto parcialmente con peritoneo (Figura 4) (5).

Durante el periodo fetal y los primeros años de vida, el apéndice migra hacia una posición más posterior, en relación con un crecimiento más rápido de las paredes cecales anterior y laterales. Esto hace que la base apendicular en el adulto, generalmente se sitúe inferior, medial y posterior, con respecto a la válvula ileocecal (6, 7).

En el apéndice comienzan a aparecer linfocitos en la 13<sup>a</sup> semana de gestación, siendo visibles los primeros acúmulos de tejido linfático en la 15<sup>a</sup> semana. Aunque el tamaño de estas estructuras se incrementa con la edad gestacional, su número y su distribución no cambian, por lo que en términos de su estructura linfática, el apéndice alcanza la madurez en el 2<sup>o</sup> trimestre de gestación (5, 8).



## 1.2 ASPECTOS ANATÓMICOS DEL APÉNDICE CECAL

### 1.2.1 Definición, forma y dimensiones

El *Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua* define al apéndice cecal, vermicular o vermiforme, como “la prolongación delgada y hueca, de longitud variable, que se halla en la parte interna y terminal del intestino ciego del hombre, de los monos y de muchos roedores” (9).

Casi siempre es cilíndrico, aunque excepcionalmente puede ser fusiforme o esférico. En el adulto, su longitud es de 20-230 mm (media de 90 mm) y su diámetro de 3-8 mm, aunque en ocasiones puede ser mayor de 10 mm sin estar inflamado (1, 10). Un reciente estudio del tamaño del apéndice normal en el adulto, utilizando TC, mostró una longitud media de 81,1 mm (rango 7,2-158,8 mm), sin encontrar correlación con la edad o el tamaño corporal, aunque sí con el sexo (88,3 mm en varones y 72,4 mm en mujeres), un diámetro medio de 8,2 mm (rango 4,2-12,8 mm) y un grosor de pared medio de 2,2 mm (rango 1,1-3,8 mm) (7).

El apéndice aumenta en longitud, diámetro y grosor de pared durante la vida fetal y la infancia, siendo su longitud en el recién nacido de 45 mm (5). En un estudio del tamaño del apéndice normal en 420 niños (edad media 11 años, rango 0,1-18 años, 51,5 % mujeres) evaluados con TC, se observó un diámetro medio de 5,7 mm (rango 2,7-8,7 mm), existiendo correlación con la edad, con un incremento medio de 0,1 mm/año entre el nacimiento y los 18 años. Este aumento no era lineal y ocurría fundamentalmente en los primeros 6 años (0,4 mm/año hasta los 6,5 años), sin cambios significativos posteriormente (11). En este mismo estudio se observó que la cantidad de grasa pericecal, el contenido apendicular y la presencia de adenopatías mesentéricas (adenopatías mayores de 5 mm de diámetro en su eje corto), se asociaban a un incremento del diámetro apendicular, mientras que el sexo, la estación anual o el mes, no se asociaban (11).

### 1.2.2 Conformación y situación

Externamente el apéndice normal es liso, de coloración gris rosada y de consistencia firme y elástica, con una cavidad interna central de 1-3 mm (80 %), que frecuentemente contiene moco y aire. Esta cavidad puede estar ocupada parcialmente por un cuerpo extraño o apendicolito, que se demuestra hasta en el 1,7 % de los apéndices en el adulto. Ocasionalmente se encuentra obliterada por simple tumefacción o por adherencias de la

mucosa (7). A partir de los 50 años sufre un proceso de atrofia, con reducción de todas sus dimensiones, y su cavidad se oblitera parcial o totalmente (apéndice senil) (1, 10).

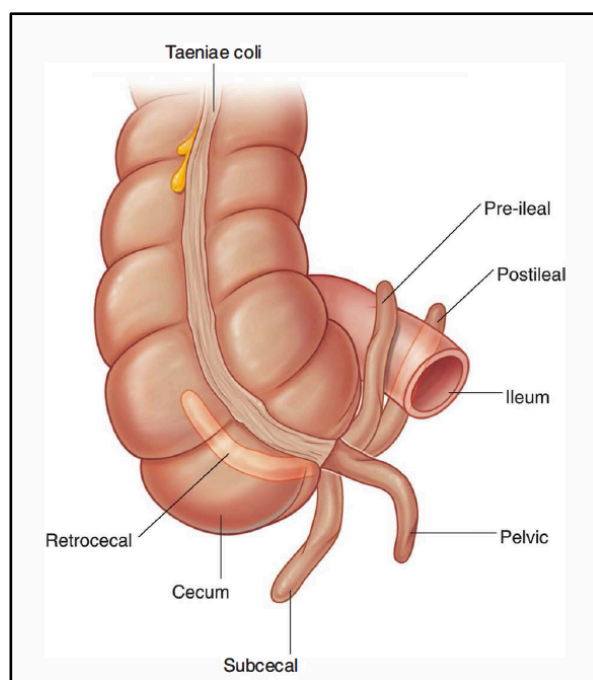
El apéndice se origina en la parte inferior y medial del ciego, situado generalmente en la FID, a unos 2 cm de la unión ileocecal en el adulto. En relación al ciego, puede situarse descendente, ascendente, externo o interno (10) (Figura 5):

- I. El descendente se sitúa por debajo y por dentro del ciego, en el borde de la fosa iliaca interna. Descansa sobre el músculo psoas y está rodeado por asas de intestino delgado, que lo separan de la pared abdominal anterior. Su extremo distal penetra en la pelvis menor.
- II. El externo está alojado en el canal ceco-parietal, formado por la unión de la pared abdominal anterior y la fosa iliaca interna. Descansa sobre el músculo iliaco y está cubierto por la pared abdominal anterior.
- III. El interno se dirige hacia el interior de la cavidad abdominal siguiendo al íleon. En algunos casos, si el mesoapéndice es corto o el adosamiento mesentérico es extenso, puede hacerse retro-ileal e intramesentérico.
- IV. El ascendente o retrocecal está cubierto por el ciego. Cuando el peritoneo cecal no lo rodea completamente, puede entrar en contacto directo con la fascia iliaca. Su parte superior se relaciona con la pared lumbar y podría llegar, si tiene longitud suficiente, hasta el riñón derecho e incluso la cara inferior del hígado.

En un estudio clásico, basado en autopsias, se encontró que el apéndice era retrocecal (posterior) en el 65,28 % de los casos y pélvico (anterior) en el 31,01 % (6). Aunque estos datos se obtuvieron analizando una serie de 10.000 casos, la literatura posterior, tanto anatómica como quirúrgica, es muy contradictoria (12); por ejemplo, otro importante estudio de 4.680 casos, encontró que la posición anterior era la más frecuente (78,5 %) (13). Estas divergencias probablemente se deban a la variabilidad de criterios entre los distintos autores y a las diferencias entre las poblaciones analizadas (1).

Un reciente estudio de las características del apéndice normal en 186 adultos (edad media 61,6 años, 51 % varones), evaluados con TC, observó que la localización más frecuente de la punta apendicular fue la pélvica (66 %), seguida de la retrocecal (19,5 %), paracólica (8,5 %) y medial (6,4 %). La localización más frecuente de la base apendicular, en relación a la válvula ileocecal, fue inferior (94,6 %), posterior (68,8 %) y medial (58,1 %), siendo la combinación más frecuente, inferior, posterior y medial (37 %) (7).





**Figura 5. Posiciones del apéndice cecal**

Fuente: Standring S., *Gray's Anatomy*, 2009

Un punto de referencia clásico y quirúrgicamente útil, para situar la posición de la base del apéndice en la superficie abdominal, es la unión del tercio medio con el tercio lateral de la línea que une la espina iliaca anterosuperior derecha con el ombligo, conocido como punto de McBurney (1, 14).

### 1.2.3 Peritoneo y mesoapéndice

La disposición del peritoneo es variable, en función de los fenómenos de coalescencia entre el mesenterio primitivo y el peritoneo parietal, que se producen durante el desarrollo fetal. Entre el ciego libre, rodeado completamente por peritoneo (60 % de los casos en adultos) y el ciego completamente adherido sin mesociego, existen toda una serie de formas intermedias. La edad influye en estos fenómenos de adhesión, de modo que los niños presentan mayor frecuencia de ciego libre (80-90 %). No obstante, el adosamiento ceco-parietal puede ser precoz y existir en diverso grado desde el nacimiento (4).

El peritoneo rodea en casi todo su contorno el apéndice y forma un verdadero meso, el mesoapéndice, que lo conecta con la parte inferior del mesenterio ileal y lo separa del ciego. Su morfología es generalmente triangular y se extiende a lo largo de todo el órgano, siendo delgado y transparente en el recién nacido, y grueso y opaco en el adulto,

al ser ocupado progresivamente con la edad por tejido adiposo. Ocasionalmente puede ser muy corto, estando prácticamente adherido al ciego, como consecuencia de una adhesión mesocólica extensa (1, 10).

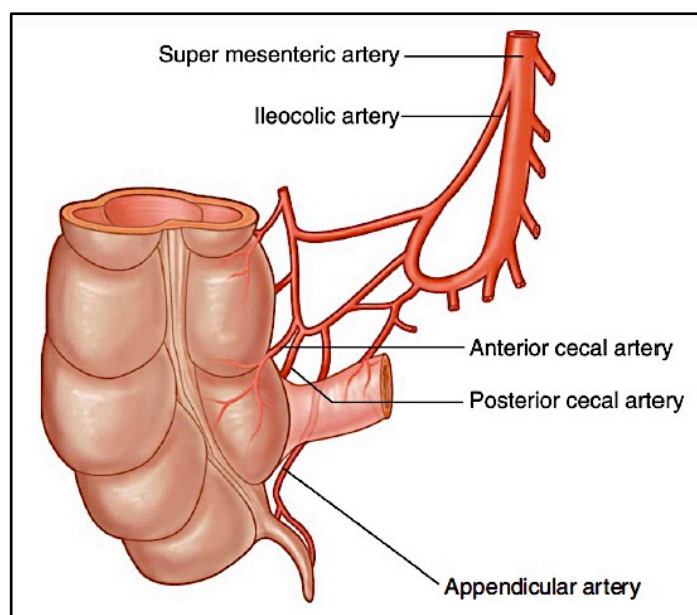
#### **1.2.4 Vascularización e inervación**

La región ileocecal está irrigada por la arteria ileocólica, rama colateral derecha de la arteria mesentérica superior, cuya longitud es de 6 a 17 cm. Su división es variable, siendo la más frecuente en cinco ramas en forma de ramillete (10) (Figura 6):

- I. La arteria cecal anterior.
- II. La arteria cecal posterior.
- III. La arteria apendicular.
- IV. La arteria recurrente ileal.
- V. La arteria cólica derecha inferior.

La arteria apendicular se origina de la arteria recurrente ileal en el 35 % de los casos, de la arteria ileocecal en el 28 %, de la arteria cecal anterior en el 20 %, de la arteria cecal posterior en 12 %, de la ileocólica en el 3 % y de la rama cólica ascendente en 2 % (15). Ocasionalmente la arteria apendicular puede dar ramas destinadas al íleon y al fondo del ciego, y puede anastomosarse con ramas de las arterias próximas, especialmente de la cecal posterior. Estas anastomosis son siempre finas, por lo que desde un punto de vista macroscópico se considera una vascularización terminal. Debido a ello, la perfusión sanguínea no se puede incrementar de manera importante, lo que en situaciones de inflamación facilita el desarrollo de isquemia. La base del apéndice está también irrigada por pequeños vasos que se originan en las arterias cecales, que provocan un sangrado importante hacia la luz cólica si el muñón apendicular no es ligado adecuadamente durante la apendicectomía (1). No obstante, la vascularización arterial apendicular es muy variable y existen con frecuencia arterias accesorias; por ejemplo, el 80 % de los individuos tienen dos o más arterias apendiculares importantes (16).

La arteria apendicular va acompañada de la vena apendicular, que recibe como afluentes, además de los ramos que proceden del propio apéndice, otros ramos de las caras anteriores del ciego y del íleon. Estas venas drenan a través de las venas ileocólica y cólica derecha en la vena mesentérica superior que desemboca en la vena porta (10).



**Figura 6. Vascularización arterial del apéndice cecal**

Fuente: Standring S., *Gray's Anatomy*, 2009

Los vasos linfáticos del ciego siguen el trayecto de los vasos sanguíneos, diferenciándose básicamente tres grupos: anteriores, posteriores y apendiculares. Los linfáticos apendiculares discurren por el espesor del mesoapéndice y terminan en los ganglios apendiculares, cuyos eferentes desembocan en los ganglios ileocecales, que es la terminación común de todos los linfáticos del ciego. Estos ganglios son variables en número y situación. Generalmente existen uno o dos y rara vez tres o más, aunque en ocasiones faltan por completo. Según su localización, podemos diferenciar tres grupos (1, 10):

- I. Ganglios íleo-apendiculares o retroileales, disposición más frecuente.
- II. Ganglios apendiculares o subileales, por debajo del íleon.
- III. Ganglios ceco-apendiculares, por encima de la base del apéndice.

La red linfática del apéndice se anastomosa con la red de la hoja peritoneal que reviste la fosa iliaca interna, por lo que entra en relación con algunos territorios vecinos, especialmente con la región pélvica. La corriente linfática íleo-apendiculocólica, a través de los ganglios ileocólicos, alcanza los ganglios celiacos y la cisterna del quilo (cisterna de Pecquet) en la región retroportal (10).

Al igual que el resto del intestino, el apéndice está inervado por el sistema nervioso autónomo, que forma a nivel intramural el plexo submucoso de Meissner, que regula la secreción glandular, y el plexo mientérico de Auerbach, que regula la motilidad. Este

plexo mientérico es excepcionalmente rico en fibras nerviosas en la pared cecal y apendicular, en relación con una actividad motora particularmente desarrollada en esta región, como demuestran los estudios fisiológicos (17).

### **1.2.5 Aspectos anatómicos relacionados con la apendicitis**

Algunos aspectos anatómicos que juegan un papel en la incidencia y presentación de la apendicitis en la infancia son (18):

- I. Hasta los 2 años el apéndice tiene forma de embudo o pirámide invertida, lo que probablemente dificulta su obstrucción.
- II. El tejido linfático del apéndice alcanza su máximo desarrollo entre los 12-24 años, grupo de edad en el ocurre el pico de máxima incidencia de la apendicitis.
- III. El epiplón u omento se encuentra poco desarrollado en el lactante, por lo que frecuentemente no puede contener el proceso infeccioso apendicular, siendo en parte responsable de la peritonitis generalizada que suele seguir a la perforación del apéndice a esta edad.



### 1.3 ASPECTOS HISTOLÓGICOS DEL APÉNDICE CECAL

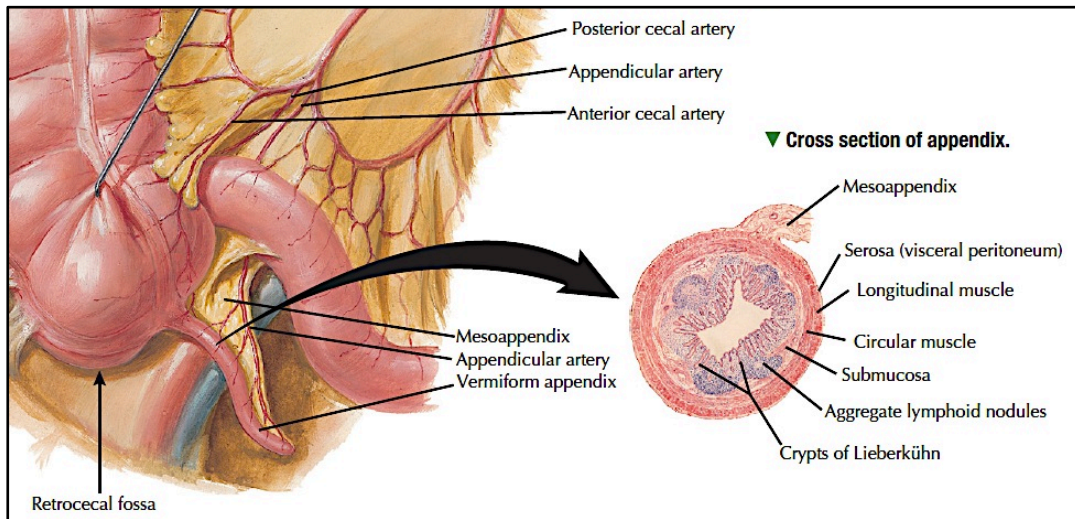
#### 1.3.1 Histología

Como en todo el intestino grueso, en el apéndice existen cuatro capas histológicas concéntricas (17, 19, 20) (Figura 7):

- a. Serosa. Corresponde al peritoneo visceral, que en el ciego y apéndice se adhiere íntimamente a la muscular subyacente.
- b. Muscular. Particularmente gruesa en el apéndice y compuesta de dos capas continuas separadas por tejido conjuntivo; la capa superficial o longitudinal, de 250 a 300 micras de espesor, y la capa circular o profunda, de 300 a 350 micras de espesor. Generalmente su grosor es uniforme, excepto en algunos puntos donde las capas son incompletas y contactan el peritoneo con la submucosa. En la punta las capas musculares forman un trenzado y pierden grosor (10), mientras que en la base la capa longitudinal se hace más gruesa y forma las tres incipientes tenias que se continúan con las del ciego y colon. La tenia cecal anterior es habitualmente nítida y puede ser seguida hasta la base del apéndice, lo que resulta útil para localizarlo durante la apendicectomía (1). Entre las dos capas musculares, como en el intestino delgado y grueso, se sitúa el plexo mientérico de Auerbach, compuesto de células ganglionares (colecciones de neuronas con sus procesos neuronales y células de Schwann) interconectadas creando una red neural. Las células intersticiales de Cajal, relacionadas con la motilidad intestinal, se sitúan alrededor del plexo y entre las células musculares (20).
- c. Submucosa. Capa conjuntiva bien desarrollada con gran cantidad de vasos sanguíneos, tejido linfático y algunas glándulas mucosas. En la punta la submucosa adquiere un desarrollo considerable (10). El plexo submucoso de Meissner, con una estructura similar al plexo mientérico, es muy prominente (20).
- d. Mucosa. Contiene todos los elementos de la mucosa del intestino grueso, epitelio, lámina propia con tejido linfático, glándulas y *muscularis mucosae*.

El epitelio mucoso del intestino delgado y grueso es cilíndrico simple y presenta unas invaginaciones denominadas criptas de Lieberkühn o glándulas tubulares rectas, que se extienden en profundidad prácticamente hasta la *muscularis mucosae* y se sitúan entre las vellosidades en el intestino delgado. En el apéndice, carente de vellosidades, las criptas

irradian desde la luz y son más irregulares en forma, longitud y distribución, estando típicamente ausentes en áreas con abundante tejido linfático (20).



**Figura 7. Capas histológicas del apéndice cecal**

Fuente: Ovalle WK, Nahirney PC., *Netter's Essential Histology*, 2013

Las células más numerosas en el epitelio son los enterocitos, células cilíndricas absorbentes de borde estriado, que son también capaces de secretar sustancias protectoras como  $\beta$ -defensina (21). Otras células epiteliales de superficie, derivadas de las células indiferenciadas (*stem cells*) presentes en las criptas, son las células M (*microfold cell*) o células de transporte de antígeno atenuado a través de la membrana, las células caliciformes (*goblet cells*), secretoras de mucinas, y las células de gránulos basales o enteroendocrinas, que contienen una importante variedad de aminas y polipéptidos como serotonina, motilina, secretina, somatostatina, sustancia P, enteroglucagón y PIV. Estas células, aunque también están presentes en el epitelio de superficie, son más abundantes en las criptas (20, 22-24).

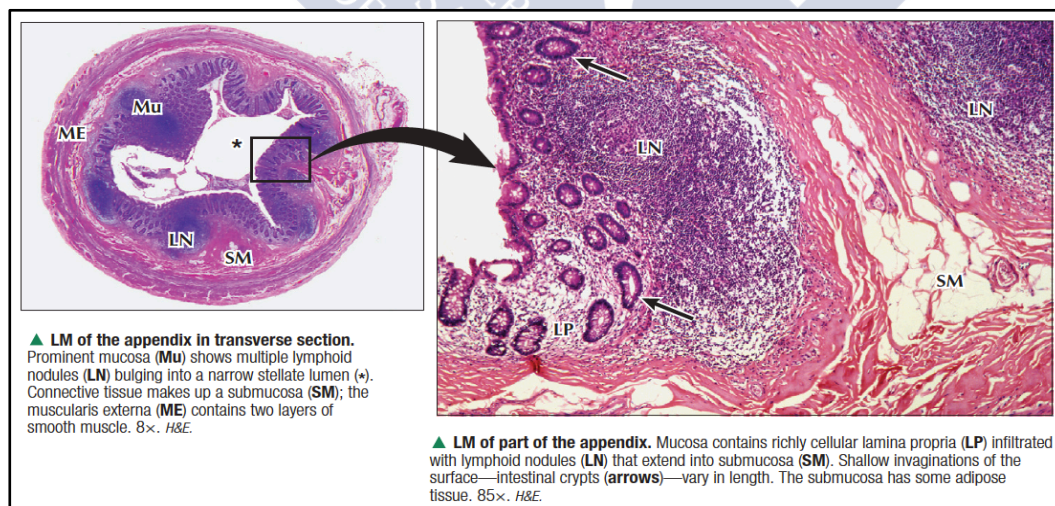
El epitelio de las criptas está constituido en su mayor parte por enterocitos, células caliciformes y células enteroendocrinas, siendo estas últimas más abundantes que en el intestino delgado. En la base de las criptas encontramos dos tipos de células que no están presentes en otras zonas del epitelio; las células de Paneth, con función antibacteriana, proinflamatoria y capacidad fagocitaria, y que contienen sustancias protectoras como lisozima,  $\alpha$ -defensinas e Ig, y las células indiferenciadas mitóticamente activas, precursoras de nuevas células que sustituyen de modo continuo a las que se destruyen en la superficie (20). La zona basal de la cripta ocupada por las células indiferenciadas es

más corta que en el intestino delgado (17). El proceso continuo de renovación celular permite que el epitelio intestinal se sustituya completamente en 3-6 días en el intestino delgado, en donde existen vellosidades, y en 4-8 días en el intestino grueso (25).

### 1.3.2 Tejido linfático intestinal

El tejido linfático intestinal, especialmente desarrollado en el íleon distal y apéndice, se encuentra entre las células epiteliales, en la lámina propia y en la submucosa. En esta última capa se sitúan estructuras similares en composición y función a las placas de Peyer del íleon distal, con sus folículos o nódulos linfáticos, su cúpula subepitelial y su epitelio asociado, rodeadas de las áreas parafoliculares. Los nódulos linfáticos son tan numerosos y voluminosos, que contactan entre sí, protruyen en la luz apendicular y generan una superficie mucosa irregular (17, 19, 20) (Figura 8).

Este tejido linfático conocido como GALT (*Gut-associated Lymphoid Tissue*), es el mayor órgano inmunológico del cuerpo humano, representando el 50 % del sistema inmunitario. En el GALT ocurre el 90 % de la exposición humana a los microorganismos y es donde se produce el 70 % del total de anticuerpos, principalmente Ig A (23, 26). En el apéndice alcanza su mayor desarrollo entre los 12-24 años, disminuyendo después (17).



**Figura 8. Nódulos linfáticos del apéndice cecal**

Fuente: Ovalle WK, Nahirney PC., *Netter's Essential Histology*, 2013

Las células epiteliales del intestino son parte integral del GALT, estando involucradas en la respuesta a los patógenos, en la tolerancia a la flora microbiana

comensal y en la presentación de los antígenos, que desencadenan la respuesta inmune intestinal adaptativa (24).

Las mucinas, compuestas por diferentes tipos de proteínas y oligosacáridos, producidas por las células caliciformes, forman una capa sobre la mucosa que impide el contacto de las bacterias con el epitelio intestinal y una matriz por donde se distribuyen las diferentes sustancias antimicrobianas secretadas por las células intestinales. Varios estímulos ambientales e inmunológicos pueden incrementar su producción, como citokinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, FNT, ITF I), productos de neutrófilos (elastasa) y las adhesinas de las bacterias patógenas. Las  $\alpha$ -defensinas producidas por las células de Paneth y presentes en los gránulos de los neutrófilos, ofrecen protección frente a las bacterias lumenales. La principal vía de transporte de antígenos, desde la luz intestinal al GALT, es a través de las células M, localizadas en el epitelio mucoso intestinal situado sobre los nódulos linfáticos (24, 26).

Entre las células epiteliales de superficie se encuentran linfocitos (intraepiteliales), constituidos por diferentes subpoblaciones de linfocitos T, como las células citotóxicas y las células NK (*natural killer cells*). Estas células desempeñan importantes funciones antibacterianas y antivíricas, estimulan la producción de mucinas y defensinas, mantienen el balance de la carga bacteriana intestinal e interaccionan con las células epiteliales, regulando su crecimiento y reparación (26, 27).

El tejido linfático de la lámina propia es muy rico en linfocitos T, células plasmáticas, eosinófilos, células dendríticas, mastocitos y macrófagos. Las células T producen gran cantidad de citokinas IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  y FNT- $\alpha$  (20, 24).

Las áreas foliculares submucosas con sus centros germinales, contienen linfocitos B y T, macrófagos y células dendríticas presentadoras de antígenos. Las áreas parafooliculares son ricas en células T, con escasas células plasmáticas. Una de las diferencias del GALT con respecto a los ganglios linfáticos es que sus estructuras no están encapsuladas y las rutas de transporte de antígenos son independientes de los linfáticos (17, 24).

En el funcionamiento del GALT podemos diferenciar una fase inductora y otra efectora. La fase inductora se inicia por las células M, capaces de captar antígenos desde la luz intestinal, procesarlos y transportarlos transcelularmente a través de la barrera epitelial. Posteriormente las células presentadoras de antígenos o células dendríticas



llevarán estos antígenos hasta las células B y T del GALT y de los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se iniciará la respuesta inmune. La fase efectora ocurre en la lámina propia, a donde las células B estimuladas regresan desde las áreas submucosas o ganglios linfáticos, para diferenciarse en células plasmáticas productoras de Ig A (28, 29). A diferencia del colon, en el apéndice son más abundantes las células plasmáticas y linfocitos B que contienen Ig G (20). Los linfocitos T estimulados también migran hacia la lámina propia y epitelio mucoso (linfocitos intraepiteliales) como células T efectoras y células T reguladoras (24) (Figura 9).

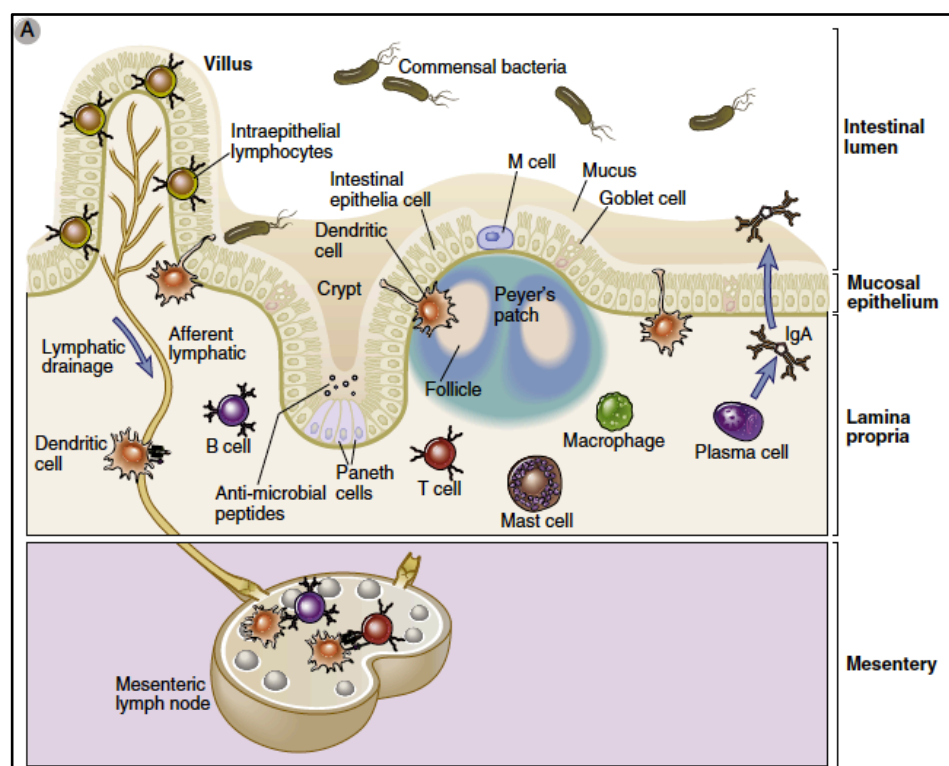


Figura 9. Componentes del GALT

Fuente: Abbas AK, *et al.*, *Cellular and Molecular Immunology*, 2015

La producción de Ig A es la principal respuesta inmune adaptativa del intestino. Esta Ig se produce como forma monomérica, convirtiéndose en forma dimérica mediante un pequeño péptido de unión (*J chain*) producido por la célula plasmática. El receptor polimérico de Ig (*poly-Ig-receptor*), sintetizado por las células epiteliales, es esencial para transportar la Ig a través del epitelio hacia la luz intestinal. Las principales funciones de la Ig A son neutralizar virus, bacterias y toxinas, previniendo la colonización e invasión de

la barrera mucosa intestinal por microorganismos patógenos y comensales, y bloqueando el paso de antígenos; mecanismo conocido como exclusión inmune (24, 26).

Actualmente se conocen importantes interacciones neuroinmunes, muchas de las cuales ocurren en el GALT, donde los diversos componentes linfáticos reciben una innervación diferenciada. La lámina propia contiene un plexo nervioso con células endocrinas neurosecretoras denominado complejo mucoso neuroendocrino, que utiliza neuropéptidos como serotonina, somatostatina, sustancia P y PIV. Subpoblaciones de células T, células B, monocitos y macrófagos tienen la capacidad de reconocer y responder a las señales transmitidas por estos neuropéptidos, que actúan como potentes reguladores de la proliferación linfocitaria y de la producción de IL e Ig. Los linfocitos intraepiteliales y de los compartimentos foliculares y parafoliculares también tienen capacidad de respuesta a neuropéptidos, que regulan su acumulación, recirculación y respuesta a antígenos. Este complejo mucoso neuroendocrino probablemente modula la comunicación neural entre el epitelio intestinal y los plexos entéricos (20, 28).

### **1.3.3 Flora microbiana comensal**

En el intestino del ser humano viven más de 500 tipos diferentes de bacterias, formando la flora bacteriana comensal o saprófita. El GALT debe ser capaz de reconocer y eliminar las bacterias potencialmente patógenas en presencia de numerosas bacterias no patógenas, manteniendo un delicado equilibrio entre la vulnerabilidad por patógenos y la hipersensibilidad, con respuesta y daño ante cualquier antígeno. Este equilibrio se ha logrado gracias a la coevolución de la flora comensal y el sistema inmune, lo que ha permitido el desarrollo de mecanismos de beneficio mutuo, incluyendo la defensa frente a su invasión y minimizando la respuesta proinflamatoria innecesaria hacia ellas (24).

La flora comensal desempeña múltiples funciones, degrada algunos componentes de nuestra dieta, compite con las bacterias patógenas y participa en la proliferación y reparación de la barrera epitelial, siendo fundamental en la prevención del daño intestinal derivado de la respuesta inflamatoria ante una agresión. Pero también influye en el desarrollo y maduración de las células del GALT y participa en su regulación, estimulando la expresión de mucinas y péptidos antibacterianos, influyendo en la función de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y células NK, y regulando la producción de Ig A (24, 26, 30).

## 1.4 FUNCIÓN DEL APÉNDICE CECAL

A lo largo de la historia ha sido ampliamente debatido si el apéndice debe considerarse un órgano vestigial de un ciego de mayor tamaño. Por definición, un vestigio es una estructura de menor tamaño y con función reducida o sin función, en comparación con su predecesor completamente funcional. Recientes evidencias biológicas, derivadas de estudios anatómicos, histológicos y filogenéticos, sostienen que el apéndice tiene importantes funciones y contradicen la idea de que sea un órgano vestigial (31, 32).

### 1.4.1 Reservorio de flora intestinal

Muchas especies animales, incluido el ser humano, viven de manera simbiótica con una gran variedad de microorganismos en su intestino y en su piel. Estos microorganismos dependen de su huésped para disponer de nutrientes y de un hábitat protector. El huésped utiliza estos microorganismos comensales para repeler infecciones, desarrollar correctamente su sistema inmune y realizar una correcta digestión. Los recientes conocimientos de las interacciones entre la flora intestinal normal y el sistema inmune indican que el apéndice desempeña un importante papel en el mantenimiento de la ecología microbiana del intestino y en el desarrollo y maduración del sistema inmune (33, 34). Esta función la realiza actuando como un reservorio de flora intestinal normal, al estar perfectamente adaptado para mantener biopelículas (*biofilms* o comunidades de microorganismos que crecen adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo, embebidos en una matriz extracelular que ellos mismos han sintetizado) (35). Las observaciones que sostienen esta importante función serían (34, 36):

- a. El sistema inmune mantiene biopelículas en el intestino de los mamíferos como un componente clave de la relación mutualista entre los mamíferos y los microorganismos.
- b. Las biopelículas son zonas seguras para los microorganismos, donde forman comunidades cooperativas que se protegen de una gran variedad de factores, incluyendo otras especies de bacterias. Existe evidencia de que la Ig A y las mucinas participan en el crecimiento y protección de estas biopelículas.
- c. Las biopelículas están en un continuo estado de muda y regeneración. La rápida renovación del epitelio intestinal provoca un rápido recambio de cualquier biopelícula adherida a su epitelio.

- d. El apéndice se ha considerado desde hace años un órgano inmune, debido a su alta concentración de GALT.
- e. Las biopelículas se encuentran más concentradas en el apéndice, con menor concentración en las partes más distales del intestino grueso.
- f. Su localización en la parte terminal del ciego y su luz larga y estrecha son idóneas para protegerse de la infección por patógenos que invaden el intestino por vía oral.

En el caso de una infección intestinal por patógenos, el material fecal es expulsado rápidamente del colon mediante el mecanismo de defensa de la diarrea, que arrastra la flora bacteriana normal. El apéndice con sus biopelículas en constante estado de crecimiento y renovación, reinocula el intestino con bacterias simbióticas, facilitando el restablecimiento de la flora intestinal normal después de la infección. Una rápida reconstitución de esta flora es fundamental para la supervivencia en ambientes donde la enfermedad diarreica es extremadamente amenazante para la vida (32, 36) (Figura 10).

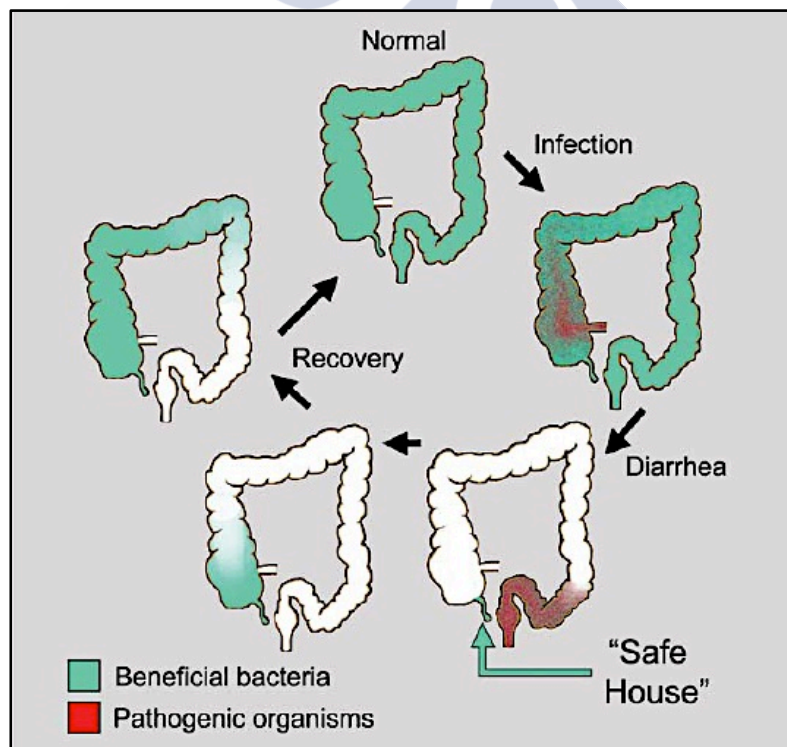


Figura 10. Reinoculación del intestino tras proceso diarreico

Fuente: Laurin M., *The Anatomical Record*, 2011

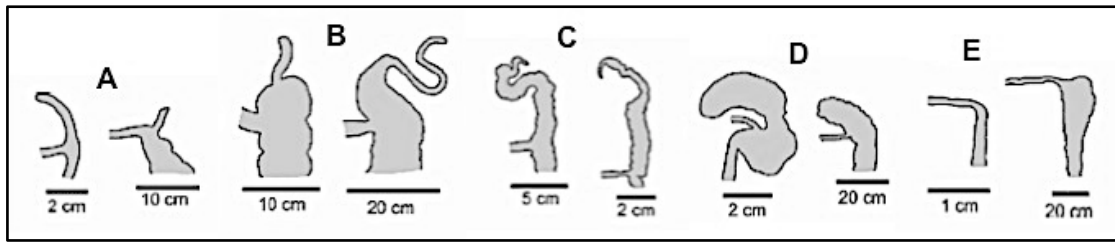
Su función reservorio de biopelículas sería una parte del sistema inmune altamente ventajosa para sobrevivir en condiciones o ambientes naturales, pues permitiría una

rápida recuperación de la enfermedad diarreica, frecuente en este medio, pero poco útil en sociedades industrializadas con abundantes recursos nutricionales, medicina moderna, prácticas de higiene, adecuado manejo de aguas residuales y fácil disponibilidad de agua potable (31). En estas sociedades, la pérdida del apéndice no parece tener efectos adversos, lo que ha sustentado la idea de que carecía de función, pero sí podría haber sido importante para la especie humana en el pasado y probablemente continúe siéndolo en poblaciones no desarrolladas hoy en día (32).

Los estudios filogenéticos muestran que el 45 % de los taxones que contienen especies con apéndice también contienen especies sin apéndice, lo que significa que frecuentemente se pierde durante la evolución. Esto sugiere que es una estructura biológicamente cara y/o que las condiciones para las cuales es necesaria no están presentes en todos los nichos ecológicos, hecho que sustenta la idea de que desempeña una función biológica vital. La función reservorio de biopelículas podría ser la fuerza selectiva necesaria para la evolución y mantenimiento del apéndice en una gran variedad de especies (32).

Considerando la evolución del apéndice, podemos diferenciar cinco fenotipos asociados con el intestino grueso proximal (32) (Figura 11):

- a. Apéndice o estructura similar sin evidente ciego. Morfología presente en todos los monotremas (ornitorrinco y equidnas), algunos actinopterigios (peces óseos) y algunas aves. Sugiere una función inmunológica con mínima función digestiva.
- b. Apéndice con un pequeño ciego. Característico de primates homínidos incluyendo el *Homo sapiens* y el *Pongo pygmaeus* (orangután). La morfología sugiere una función inmunológica con modesta función digestiva.
- c. Apéndice con un ciego largo. Morfología encontrada en roedores con apéndice, en todos los lagomorfos, en algunos marsupiales y en primates no homínidos con apéndice (lemmings y lémures). Sugiere una función inmunológica acoplada a una importante función digestiva del ciego.
- d. Ciego sin apéndice. Presente en muchos mamíferos (ratas y cerdos) y algunas aves. Esta morfología sugiere una función inmunológica limitada con función digestiva dependiente del tamaño del ciego.
- e. Ausencia de ciego y apéndice. Presente en algunos mamíferos, actinopterigios, anfibios y réptiles. Implica un mínimo coste de producción, aunque la función inmunológica y digestiva debe de mantenerse sin estas estructuras.



**Figura 11. Fenotipos del apéndice cecal**

Fuente: Laurin M., *The Anatomical Record*, 2011

No hay razones para suponer que alguno de estos fenotipos deba de ser precedido necesariamente por otro. Según el medio ambiente en donde la especie se ha desarrollado, su estado morfológico ha evolucionado para ser el más ventajoso en términos evolutivos. Los cambios en la presión de selección que determinarían el mantenimiento o pérdida del apéndice podrían ser modificaciones en la dieta y/o en el comportamiento social, que alterarían el impacto de los patógenos intestinales en la salud de la población (32).

Una de las características del apéndice es que su longitud es muy variable (20-200 mm), pero su diámetro se mantiene relativamente constante (4-8 mm), como se demuestra en varios estudios de evaluación de su tamaño con TC (37, 38). La estrecha luz apendicular es más efectiva para su aparente función como reservorio de biopelículas, por lo que probablemente una importante presión de selección ha mantenido su diámetro relativamente constante, mientras que su longitud, al estar bajo una menor presión evolutiva, es mucho más variable (31).

#### **1.4.2 Reservorio de células madre intestinales**

Las células madre mesenquimales pluripotenciales, presentes en la médula ósea, regulan la proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas. También participan en la renovación de diferentes órganos y tejidos como el hígado, el músculo esquelético y cardíaco, el riñón, el SNC, el páncreas, el pulmón, la piel y el intestino, a través de un tráfico celular constante entre la médula ósea y los diferentes tejidos. Recientemente se ha descrito su presencia fuera de la médula ósea, en piel, hígado e intestino (39).

Diversos estudios han demostrado la presencia de estas células madre mesenquimales en el apéndice de niños y adultos, y su capacidad para diferenciarse en osteoblastos, lipoblastos y mioblastos, según el estímulo que reciban. Este hecho sugiere que el apéndice podría actuar como un reservorio de estas células pluripotenciales que

continuamente migran desde la médula ósea, y que activándose en situaciones de daño intestinal, serían capaces de reparar el intestino a lo largo de la vida (39).

### **1.4.3 Componente disfuncional del sistema inmune**

La apendicitis es una enfermedad asociada con los países industrializados, en donde más del 5 % de la población la desarrollarán a lo largo de su vida. Algunos estudios muestran que la incidencia de apendicitis en Estados Unidos es 35 veces mayor que en segmentos de población africana sin acceso a cuidados de salud y prácticas sanitarias modernas. En ellos también se observa que se incrementa la incidencia en países africanos y europeos que adoptan el estilo de vida de países industrializados (40).

En los años 80, dos epidemiólogos británicos, David Barker y David Strachan, encontraron la clave para entender el aumento de incidencia de una gran variedad de enfermedades relacionadas con la hiperreactividad del sistema inmune en países industrializados, como alergias y enfermedades autoinmunes. Ambos descubrieron, de manera independiente, que el sistema inmune hiperreactivo era consecuencia del ambiente higiénico asociado con los cambios culturales que siguieron a la revolución industrial, lo que suponía la primera evidencia de lo que se conoce actualmente como “hipótesis higiénica” (41, 42). Actualmente, las evidencias que soportan esta hipótesis apuntan hacia la pérdida de estimulación del sistema inmune por mediadores críticos, como helmintos y bacterias de la flora intestinal, por lo que algunos autores plantean utilizar el término más descriptivo de “desórdenes inmunológicos por depleción de biomas” para referirse a estas patologías (31).

Parece probable que el apéndice, como otras estructuras del sistema inmune diseñadas para combatir amenazas que han desaparecido para muchos seres humanos, no sólo se ha convertido en obsoleto por los factores asociados a la cultura post-industrialización, sino que es hiperreactivo o hipersensible debido a la ausencia de estimulación (31).





## 1.5 PATOLOGÍA DEL APÉNDICE CECAL

### 1.5.1 Anomalías congénitas del apéndice

Las anomalías congénitas del apéndice son raras (43). Las más comunes recogidas en la literatura médica son:

#### 1.5.1.1 Agenesia

Anomalia muy rara, con una incidencia de 0,0009 % en series de apendicectomías (44). Es difícil diferenciarla de la pérdida secundaria por autoamputación, atrofia o invaginación (45).

#### 1.5.1.2 Atresia

Aunque es también muy rara, la posible existencia de un apéndice no unido al ciego obliga a una exhaustiva exploración de la cavidad abdominal antes de establecer el diagnóstico de agenesia (46).

#### 1.5.1.3 Duplicación

Más común que la agenesia, con una incidencia de 0,004 % en series de apendicectomías (47). La clasificación propuesta por Cave y modificada por Wallbridge diferencia tres tipos básicos (48):

- I. Tipo A. Ciego único con un apéndice duplicado parcialmente, presentando dos luces separadas y una pared muscular común en diverso grado.
- II. Tipo B. Ciego único con dos apéndices separados desde su origen en el ciego.
  - i. Tipo B<sub>1</sub> (*bird-like type*). Se originan a cada lado de la válvula ileocecal.
  - ii. Tipo B<sub>2</sub> (*taenia-coli type*). Un apéndice normal y otro rudimentario que se origina del ciego a lo largo de una de sus tenias.
  - iii. Se han observado apéndices rudimentarios más distales, en flexura hepática (tipo B<sub>3</sub>) y en flexura esplénica (tipo B<sub>4</sub>) (43).
- III. Tipo C. Ciego doble, cada uno con su apéndice.

Los tipos B<sub>1</sub> y C se asocian con malformaciones intestinales, genitourinarias y vertebrales (49) y los tipos A y B<sub>2</sub> se encuentran generalmente de manera incidental o en casos de apendicitis de alguno de ellos (50). El diagnóstico diferencial de la duplicación apendicular se establece con el divertículo, de modo que la presencia de una pared muscular la diferencia del divertículo adquirido, y la presencia de tejido linfático bien organizado en la pared la diferencia del divertículo congénito (48).

#### 1.5.1.4 Divertículo congénito o verdadero

Divertículo generalmente único y localizado en el borde antimesentérico, que se origina por un proceso defectuoso de repermeabilización intestinal. Se diferencia del adquirido por la presencia de muscular propia en la pared (43). Es muy raro, con una incidencia del 0,014 % en series de apendicectomías (47), representando el 1-6 % de los casos de diverticulosis apendicular (51). El diagnóstico diferencial se establece con la duplicación parcial apendicular y con el conducto onfalo-mesentérico con origen en la base apendicular, en casos de conexión con el ombligo (52).

Otras malformaciones congénitas extremadamente raras son (4, 52-54):

- I. Apéndice en herradura.
- II. Apéndice triple.
- III. Apéndice accesorio sin comunicación con el ciego.
- IV. Apéndice helicoidal o en forma de espiral.
- V. Apéndice intramural o dentro de la pared cecal.
- VI. Conducto onfalo-mesentérico con origen en la base apendicular.

### 1.5.2 Lesiones müllerianas del apéndice

#### 1.5.2.1 Endometriosis

La endometriosis intestinal ocurre en el 10 % de las mujeres con endometriosis y generalmente se localiza en recto y colon sigmoide. El apéndice se afecta en el 13-18 % de las endometriosis intestinales y raramente de forma aislada. Suele cursar de forma asintomática, aunque un número significativo de pacientes desarrollan síntomas de apendicitis. La invaginación del apéndice puede ser una manifestación inusual de la endometriosis apendicular (55). La transformación preneoplásica y neoplásica de la endometriosis intestinal es posible, pudiendo dar lugar a varios tipos de carcinomas y sarcomas (43, 56).

#### 1.5.2.2 Endosalpingosis

Es una entidad rara que ocasionalmente se ha descrito en el apéndice (57).

#### 1.5.2.3 Deciduosis

La reacción decidual ectópica o deciduosis ha sido descrita raramente en el apéndice durante la gestación (58).

### 1.5.3 Lesiones epiteliales del apéndice

El término mucocele ha sido ampliamente utilizado en la literatura médica para describir la ectasia apendicular obstructiva y el tumor apendicular quístico. Este término describe únicamente un apéndice dilatado lleno de mucina, pero no ofrece información en relación a la causa de la dilatación, por lo que no se recomienda su uso (43).

#### 1.5.3.1 Quiste de retención

Se debe a la obstrucción de la luz apendicular y se ha denominado mucocele no neoplásico. Es relativamente raro, con una incidencia de 0,2 % en series de apendicectomías (59). Raramente es mayor de 2 cm de diámetro (60). El diagnóstico de quiste de retención obliga a excluir áreas de neoplasia epitelial, por lo que todo el apéndice debe ser analizado. Puede romperse y diseminar mucina en el cuadrante inferior derecho del abdomen, pero a diferencia del pseudomixoma peritoneal, la mucina está confinada típicamente al área de ruptura y no continúa acumulándose después de la apendicectomía (43). Una condición peculiar asociada con el quiste de retención apendicular es la mixoglobulosis, en la cual numerosos glóbulos mucoides, ocasionalmente calcificados, son encontrados dentro de la luz apendicular dilatada (61).

#### 1.5.3.2 Pólipos hiperplásicos e hiperplasia mucosa difusa

Los pólipos hiperplásicos ocurren raramente en el apéndice, son similares a los pólipos hiperplásicos de colon y podrían ser causa de apendicitis (62).

La hiperplasia mucosa difusa rara vez afecta al apéndice, ocupa un área extensa o cubre de manera completa la circunferencia apendicular. Su diagnóstico diferencial principal se establece con la neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado (43).

### 1.5.4 Tumores del apéndice

Su incidencia en series de apendicectomías es inferior al 3 % (63).

#### 1.5.4.1 Tumores epiteliales

Entre los tumores epiteliales, la neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado y el adenocarcinoma mucinoso son los más comunes (43).

##### *I. Adenoma serrado*

Se denomina así al pólipo intestinal mixto con arquitectura glandular serrada y displasia epitelial, que parecen ser un estadio intermedio entre el pólipo hiperplásico y el

adenoma tubular. Su diagnóstico diferencial se establece con la hiperplasia mucosa difusa y la neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado (43).

### *II. Adenoma tubular de tipo colónico*

Son raros, con una incidencia de 0,126 % en series de apendicectomías (64). Son más frecuentes en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (43).

### *III. Neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado*

Esta neoplasia, que ha recibido diferentes nombres como adenoma veloso o cistoadenoma, se caracteriza porque sus células epiteliales mucinosas columnares muestran signos de atipia de bajo grado. Ocurre típicamente en la 6ª década de la vida y clínicamente puede simular una apendicitis (65). Ocasionalmente se rompe y se extiende por la cavidad peritoneal generando lo que se conoce como pseudomixoma peritoneal, lo que empeora su pronóstico. La mayoría de los casos de pseudomixoma peritoneal resultan de tumores primarios apendiculares, generalmente de bajo grado (66).

### *IV. Adenocarcinoma*

Su localización apendicular es rara, con una incidencia en series de apendicectomías de 0,082 % (47). Afecta más frecuentemente a hombres de 40-70 años, se manifiesta con síntomas de apendicitis y su diagnóstico preoperatorio es excepcional (67). La clasificación de la OMS diferencia seis tipos (43):

- i. Adenocarcinoma mucinoso. Representa el 40 % de todos los carcinomas del apéndice (68). Cuando son quísticos se denominan cistoadenocarcinomas mucinosos y con frecuencia se rompen, extendiéndose a la cavidad peritoneal y ovarios (69).
- ii. Adenocarcinoma de tipo intestinal. Sigue en frecuencia al anterior y es idéntico al carcinoma de colon típico.
- iii. Adenocarcinoma de células en anillo de sello. Son raros y tienen un peor pronóstico debido a su rápida diseminación dentro de la cavidad peritoneal (70).
- iv. Carcinoma neuroendocrino.
- v. Formas mixtas, que incluyen los tumores con componentes de carcinoide de células caliciformes. El carcinoide de células caliciformes representan el 2 % de los carcinomas apendiculares y se caracterizan por presentar diferenciación glandular y endocrina. Recientes estudios biológicos e

inmunohistoquímicos sugieren que representan una línea de diferenciación intermedia entre el carcinoide clásico y el adenocarcinoma, lo que podría explicar su agresivo comportamiento (60, 63).

- vi. Carcinoma indiferenciado.

#### *V. Tumores neuroendocrinos*

El término neuroendocrino se utiliza para designar a células productoras de hormonas, que expresan marcadores proteínicos específicos y que contienen gránulos secretores. Los dos tumores de este tipo encontrados casi exclusivamente en el apéndice son el carcinoide tubular y el carcinoide de células caliciformes. En la actual clasificación de la OMS el carcinoide de células caliciformes se incluye como tipo mixto de células endocrinas/exocrinas, pues muestra diferenciación endocrina y glandular. Esta clasificación diferencia cinco tipos (71):

- i. Carcinoide (neoplasia neuroendocrina bien diferenciada).
- ii. Carcinoide tubular.
- iii. Carcinoide de células caliciformes.
- iv. Carcinoide adenocarcinoma mixto.
- v. Otros tipos.

El tumor carcinoide es el tipo más común de tumor primario maligno del apéndice, representando el 60 % de todos los tumores apendiculares, con una incidencia de 0,2-2 % en series de apendicectomías (63, 64). Es dos veces más frecuente en mujeres, con una edad media al diagnóstico de 30-40 años, aunque todos los grupos de edad pueden verse afectados, incluido los niños (72). La mayoría de los autores están de acuerdo en que los carcinoides se originan en las células neuroendocrinas subepiteliales de la lámina propia y típicamente contienen células sustentaculares que expresan proteína S-100 (73).

Se ha propuesto una posible relación entre la fibrosis luminal y el tumor carcinoide, de manera que la obliteración fibrosa de la luz apendicular se debería a una hiperplasia neurógena, que incluye células S-100 positivas y células neuro-endocrinas extra-epiteliales, que también caracterizan a los tumores carcinoides. Durante este proceso, si predominan los elementos neurales resultaría la hiperplasia neurógena, mientras que se desarrollaría el tumor carcinoide si predominan las células neuroendocrinas (73).

Los tumores carcinoides apendiculares suelen ser asintomáticos, pueden generar síntomas de apendicitis y rara vez metastatizan, generalmente en ganglios linfáticos (74,

75). La secreción de serotonina y otros péptidos biológicamente activos por parte del tumor, provoca el síndrome carcinoide, forma excepcional de presentación que se asocia a la presencia de metástasis hepáticas (73). Los tumores  $\leq 1$  cm de diámetro representan el 70-95 % de los casos y su riesgo de metástasis es prácticamente cero. Cuando su tamaño se sitúa entre 1-2 cm el riesgo de metástasis es menor del 1 %, incrementándose hasta el 85 % cuando son  $\geq 2$  cm (63). La apendicectomía se considera el tratamiento adecuado para carcinoides que muestran una histología convencional, presentan márgenes claros y su tamaño es  $< 2$  cm de diámetro (71). Las indicaciones aceptadas de hemicolectomía derecha incluyen los carcinoides  $\geq 2$  cm de diámetro, las lesiones que se extienden más allá de los márgenes de resección inicial y las metástasis a ganglios linfáticos (75). Muchos autores sugieren la hemicolectomía derecha para todos los tipos de carcinoide de células caliciformes, aunque esta recomendación no está universalmente aceptada (76). Aunque algunos autores han sugerido que el carcinoide en niños y adultos jóvenes podría comportarse de manera más agresiva, la evidencia sugiere que el pronóstico es excelente tras la apendicectomía para tumores  $< 2$  cm de diámetro (77).

#### *VI. Tumores mesenquimales*

El leiomioma es el tumor mesenquimal apendicular más frecuente, con una incidencia de 1,7 % en series de apendicectomías (64). En el 50 % de los casos se localiza en la punta del apéndice y, aunque suele ser un hallazgo incidental, puede presentarse con síntomas de apendicitis (78).

Otros tumores mesenquimales son el leiomiosarcoma, el paranganglioma gangliocístico, el schwannoma, el lipoma, el hemangioma, (43, 63), el tumor estromal gastrointestinal (79), el tumor de células granulares (80) y el sarcoma de Kaposi, que ocurre principalmente en pacientes con SIDA (81).

#### *VII. Linfoma primario*

Aunque el tracto gastrointestinal es la localización más común del linfoma extraganglionar, el linfoma primario del apéndice es raro, con una incidencia de 0,015 % en series de apendicectomías (63, 64). En una serie de 117 casos de linfoma gastrointestinal, sólo 2 casos (0,85 %) fueron primariamente en el apéndice (82). Generalmente ocurre entre los 20-40 años, aunque el rango de edad descrito es más amplio (3-84 años) (83). La mayoría de los pacientes presentan síntomas de apendicitis y se ha sugerido que un diámetro apendicular  $> 15$  mm es un signo de sospecha (84). El

linfoma de Burkitt es el tipo histológico más frecuente en niños y adultos jóvenes (85), mientras que el linfoma difuso de células B grandes es el subtipo más común en adultos mayores (84).

### *VIII. Afectación secundaria por linfoma o leucemia*

La afectación secundaria por linfoma o leucemia es menos frecuente que el linfoma primario del apéndice (43), con una incidencia de 0,005 % en especímenes de apendicectomía (63). La infiltración apendicular por leucemia mieloide (sarcoma granulocítico apendicular) se manifiesta con síntomas de apendicitis (86). El apéndice ha sido descrito como el lugar de recidiva de linfoma difuso de células B grandes (87), linfoma de células NK/T de tipo nasal (88) y leucemia linfoblástica aguda de células T (89). La apendicitis en caso de leucemia aguda es posible y requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico, dada su frecuente presentación atípica, la posibilidad de tiflitis en relación con la quimioterapia y los frecuentes síntomas abdominales asociados a los efectos adversos de la quimioterapia. El manejo quirúrgico de pacientes con leucemia y abdomen agudo fue controvertido en el pasado debido a los altos índices de mortalidad operatoria. Actualmente los avances médicos permiten la apendicectomía con seguridad en estos casos, considerándose el tratamiento más efectivo (63, 90).

### *IX. Otros tumores secundarios*

Numerosos tipos de tumores metastásicos han sido descritos en el apéndice. El más frecuente en mujeres es la metástasis del carcinoma de ovario, especialmente el adenocarcinoma seroso y el carcinoma seroso peritoneal (91). Otros tipos son el carcinoma gástrico, el carcinoma de mama, el adenocarcinoma broncogénico, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de endometrio, el carcinoma de cérvix, el carcinoma nasofaríngeo, el colangiocarcinoma, el coriocarcinoma mediastínico, el carcinoma de células transicionales y el adenocarcinoma de próstata. La mayoría de estos tumores obstruyen la luz apendicular y provocan síntomas de apendicitis (43).

## **1.5.5 Infecciones específicas del apéndice**

### **1.5.5.1 Infecciones víricas**

Aunque es conocido que el apéndice participa en la infección vírica generalizada, la documentación histológica de la infección vírica apendicular es rara (92):

- I. *Adenovirus*. Es el virus más frecuentemente descrito y se asocia a hiperplasia folicular linfoide e invaginación ileal e ileocecal, especialmente en niños. Se cree que causa invaginación por producir hiperplasia folicular linfoide, alteración de la motilidad intestinal o una combinación de ambas (93).
- II. *CMV*. Descrito generalmente en pacientes inmunodeprimidos, es el patógeno gastrointestinal más común en pacientes con SIDA. La apendicitis por CMV debe sospecharse en todo paciente VIH positivo que presente dolor localizado en FID (94).
- III. *Virus de la rubeola*. Ocasionalmente produce apendicitis y adenitis mesentérica. La apendicitis probablemente no sea causada directamente por el virus, sino una consecuencia de la obstrucción apendicular por la hiperplasia folicular linfoide (95).
- IV. *Virus de Epstein-Barr* (92).

#### 1.5.5.2 Infecciones bacterianas

Algunas infecciones bacterianas específicas causan apendicitis, con o sin afectación del intestino circundante:

- I. *Salmonella sp typhi y parathyfi*. Raramente aisladas en casos de apendicitis. El cuadro clínico e histológico es idéntico a la apendicitis inespecífica (93).
- II. *Shigella sp*. Rara vez causa apendicitis (96).
- III. *Campylobacter jejuni*. Aislado en algunos casos de apendicitis (97).
- IV. *Yersinia enterocolitica y pseudotuberculosis*. Cocobacilos gram-negativos de distribución mundial. Son una de las etiologías más comunes de enteritis bacteriana en Europa. Causan apendicitis granulomatosa, enterocolitis, adenitis mesentérica y podrían simular enfermedad de Crohn clínica e histológicamente (92). La ileitis y la adenitis mesentérica puede simular apendicitis (síndrome pseudoapendicular) (98).
- V. *Clostridium difficile*. La afectación apendicular es extremadamente rara y los hallazgos histológicos son los de la colitis pseudomembranosa (99).
- VI. *Mycobacterium tuberculosis*. La TB apendicular es rara, con una incidencia de 0,1-3 % en series de apendicectomías (63). El apéndice suele afectarse desde una TB ileocecal, aunque la afectación primaria es posible. La región ileocecal se afecta en el 40 % de los casos de TB abdominal, pero el



apéndice solo en un 1 % (100). En países no endémicos muchos pacientes con TB intestinal son inmunodeprimidos (93).

VII. *Mycobacterium avium intracellulare*. Raramente causa apendicitis y casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos (101).

VIII. *Actinomyces israelii*. Bacteria filamentosa gram-positiva, residente en la cavidad oral y en el tracto digestivo superior, que raramente causa enfermedad intestinal. Cuando ocurre, generalmente es de forma crónica como infección no oportunista, afectando la región ileocecal y asociándose a apendicitis granulomatosa (93).

IX. *Rickettsia rickettsii* (92).

#### 1.5.5.3 Micosis

La afectación por hongos es muy rara.

I. *Mucormycosis*. La afectación del apéndice, ciego e íleon se ha descrito en pacientes que reciben quimioterapia (92).

II. *Histoplasmosis*. Podría afectar al apéndice como parte de una infección generalizada del tracto gastrointestinal, generalmente en pacientes inmunodeprimidos (92).

#### 1.5.5.4 Parasitosis

Muchos parásitos se pueden encontrar en la luz apendicular.

I. *Enterobius vermicularis*. Este nematodo de distribución mundial, que afecta a unos 200 millones de personas, causa la oxiuriasis o enterobiasis, una de las parasitosis más comunes en Europa. Su capacidad para invadir la mucosa gastrointestinal ha sido documentada y los gusanos y/o sus huevos pueden obstruir la luz apendicular y causar inflamación similar a la causada por fecalitos (102). La incidencia de oxiuros en series de apendicectomías es del 0,6-13 %, mientras que el porcentaje de inflamación de los apéndices infestados es del 13-37 % (63, 93). Histológicamente causan poca o ninguna reacción inflamatoria y ocasionalmente pueden verse granulomas, a veces con necrosis. Es difícil distinguir entre la apendicitis primaria por oxiuros, la secundaria como complicación de la obstrucción de la luz apendicular por los gusanos y/o sus huevos, y la presencia de la parasitosis en el contexto de una apendicitis sin relación con la infestación (102).

- II. *Ascaris lumbricoides*. La ascariasis es una de las infestaciones por helmintos más comunes de distribución mundial, con una prevalencia más alta en países tropicales y semitropicales (103). Aunque los gusanos se extienden desde el estómago hasta la válvula ileocecal, el 99 % de ellos se localizan en el yeyuno e íleon proximal y raramente se encuentran en el apéndice, siendo excepcional que causen apendicitis (63).
- III. *Entamoeba histolytica*. Protozoo anaerobio que presenta una distribución mundial, afectando a un 10 % de la población. La afectación apendicular en la amebiasis es rara y generalmente secundaria a una extensión de una infestación desde el colon derecho, aunque puede existir la afectación aislada del apéndice (93, 104).
- IV. *Schistosoma haematobium*. Este gusano platelminto raramente se encuentra en el apéndice y causa apendicitis, incluso en países en donde la esquistosomiasis o bilharziosis es endémica (105). La patogénesis de la inflamación apendicular es debida a la reacción inflamatoria granulomatosa o a la fibrosis apendicular, que provocan obstrucción luminal (63, 92).
- V. *Strongyloides stercoralis*. Nematodo de distribución mundial que rara vez causa apendicitis (106). La estrongiloidiasis ocurre generalmente en adultos, muchos de los cuales están hospitalizados, sufren una enfermedad crónica o están inmunodeprimidos (93).
- VI. *Taeni sp.* Helminto extremadamente raro en el apéndice, con muy pocos casos descritos en la literatura (92).
- VII. *Otros parásitos*. *Cryptosporidium*, *Toxoplasma*, *Echinococcus*, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis* y *Trichuris trichiura* (92).

## 1.5.6 Otras patologías del apéndice

### 1.5.6.1 Enfermedad inflamatoria intestinal

#### I. *Enfermedad de Crohn*

La enfermedad de Crohn involucra pocas veces al apéndice, siendo rara la afectación exclusivamente apendicular (107). Cuando ocurre, suele presentarse entre los 10 y 30 años con una clínica compatible con apendicitis (108, 109). Distinguir entre la apendicitis granulomatosa idiopática y la enfermedad de Crohn en fase inicial, con afectación exclusiva del apéndice, es difícil. El diagnóstico definitivo sólo podrá realizarse después

de un seguimiento a largo plazo y tras la exclusión de múltiples entidades (63). Cuando la enfermedad de Crohn está limitada al apéndice, la apendicectomía es un procedimiento sin mortalidad intraoperatoria ni postoperatoria y con bajo índice de fistulización (110).

La relación entre la apendicectomía y la enfermedad de Crohn es un tema controvertido. Algunos estudios observan un efecto protector, similar al observado en la colitis ulcerosa (111), otros no observan relación (112, 113), e incluso algunos encuentran que es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (114, 115). Un importante estudio poblacional observó que el incremento en el riesgo de enfermedad de Crohn tras apendicectomía desaparecía después de 5 años y que probablemente era debido a un sesgo diagnóstico (116). Una posterior revisión sistemática y metaanálisis encontró un significativo riesgo de enfermedad de Crohn tras apendicectomía, pero con gran heterogeneidad entre los estudios. Este elevado riesgo temprano tras la cirugía disminuía posteriormente, y probablemente se debía a un sesgo en relación con problemas diagnósticos en pacientes con una incipiente enfermedad de Crohn que se manifestaba como apendicitis (117). Se ha observado que el riesgo de Crohn tras apendicitis perforada es mayor, planteándose una posible relación biológica entre ambos procesos, debido a la asociación de la apendicitis perforada con la respuesta inmune dominada por las células T *helper* tipo 1, característica de la enfermedad de Crohn, y que no se observa en los casos no perforados ni de apendicectomía negativa (118).

## *II. Colitis ulcerosa*

En la colitis ulcerosa las lesiones mucosas y submucosas pueden ser discontinuas o parcheadas hasta en un 30-40 % de los pacientes (119). En estos casos se afecta el apéndice y el orificio periapendicular, en algún momento de la evolución, en el 12,3-86 % de los pacientes (120, 121), no debiéndose confundir con la enfermedad de Crohn (122).

La apendicectomía reduce el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa. En un metaanálisis de 17 estudios que investigaban esta relación, se encontró que la cirugía estaba asociada con un 69 % de reducción en el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa (123). Otros estudios han observado además:

- i. La apendicectomía tiene un mayor efecto protector en niños y se asocia a un retraso en la edad de inicio de la enfermedad (124).
- ii. Si se realiza antes del inicio de la enfermedad hace que sea menos severa (111).

- iii. Si se realiza después del inicio de la enfermedad no muestra efectos beneficiosos en la severidad (125).
- iv. La apendicectomía por sí sola no protege contra el desarrollo de colitis ulcerosa. Sólo en casos de apendicitis o adenitis mesentérica en la infancia o adolescencia está asociada a una reducción del riesgo, pero no después de los 20 años (126).

El mecanismo de protección es desconocido y se han planteado diversas hipótesis. Se han involucrando factores inflamatorios, genéticos, infecciosos o inmunitarios, pero hasta ahora no existen pruebas concluyentes a favor de ninguno de ellos (126).

#### 1.5.6.2 Fibrosis quística

El apéndice puede verse afectado en pacientes con fibrosis quística, encontrándose varios hallazgos patológicos como la distensión mucosa del apéndice, que se asocia al ileo meconial en neonatos, la invaginación ileocecal y la apendicitis (127).

#### 1.5.6.3 Vasculitis

La vasculitis apendicular es infrecuente, con una incidencia de 0,3-1,9 % en especímenes de apendicectomía (128). Puede ocurrir en el contexto de una vasculitis sistémica o ser una vasculitis aislada del apéndice (43). La poliarteritis nodosa es la vasculitis sistémica más común que afecta el tracto gastrointestinal y es la causa más frecuente de vasculitis apendicular (129). Una clasificación en base al esquema utilizado para la vasculitis de la vesícula biliar, diferencia tres grupos (130):

- I. Grupo I. Vasculitis como manifestación de poliarteritis nodosa.
- II. Grupo II. Vasculitis en enfermedad que asocia vasculitis (Lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch-Schölein, artritis reumatoide, esclerodermia, arteritis de la arteria temporal).
- III. Grupo III. Vasculitis apendicular aislada.

#### 1.5.6.4 Proliferación neural y neuromas

La proliferación neural ha sido raramente descrita en el apéndice asociada con la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen. Microscópicamente se observan neurofibromas plexiformes con proliferación de células ganglionares (131).

Otras proliferaciones de tejido nervioso descritas, no asociadas a neurofibromatosis, son los neuromas, los neurofibromas y la apendicopatía neurogénica (20, 43).

#### 1.5.6.5 Divertículos adquiridos

Los divertículos adquiridos, falsos divertículos o pseudodivertículos, son más frecuentes que los congénitos, con una incidencia de 0,3-2 % en especímenes de apendicectomía (132). Se originan a través de defectos murales o zonas de baja resistencia en la pared muscular, en relación con hiatos vasculares o áreas de inflamación previa con cicatrices o perforaciones, por donde se produce un prolapso de la mucosa. Suelen ser pequeños (3-5 mm de diámetro), con frecuencia múltiples y generalmente se localizan en el tercio distal (60 %), en su lado mesentérico (60 %) (133). Suelen ser asintomáticos y su complicación más común es la inflamación y perforación, que simula una apendicitis, lo que generalmente ocurre en varones entre los 40-60 años. El riesgo de perforación con diverticulosis es alto, por lo que se recomienda la apendicectomía profiláctica en casos de diagnóstico incidental (132, 134).

#### 1.5.6.6 Torsión o vólvulo

La torsión o vólvulo del apéndice es una rara condición, que genera un cuadro similar a la apendicitis, siendo su diagnóstico establecido generalmente en el momento de la cirugía. Se asocia a la localización pélvica y a una longitud mayor de la habitual (> 7 cm). La dirección de rotación es variable, aunque es más frecuente en sentido antihorario. Diversos factores se consideran predisponentes de la torsión como fecalitos, que provocan contracciones peristálticas irregulares y descoordinadas, y procesos inflamatorios, lipomas, mucocelos o un mesoapéndice en abanico asociado a una base estrecha, que harían al apéndice más inestable (4, 135).

#### 1.5.6.7 Invaginación

La invaginación del apéndice es muy poco frecuente. Se ha clasificado según el segmento invaginado en 5 tipos (clasificación de Mc-Swain):

- I. Tipo 1. Invaginación de la punta apendicular.
- II. Tipo 2. Invaginación de la zona intermedia entre la punta y la base.
- III. Tipo 3. Invaginación de la base del apéndice, es el tipo más frecuente.
- IV. Tipo 4. Invaginación retrógrada, la zona proximal se invagina en la distal.
- V. Tipo 5. Invaginación completa del apéndice en el ciego.

Su clínica es muy variable, pudiendo generar un cuadro de apendicitis, un cuadro de obstrucción intestinal o una masa cecal palpable. Se han descrito casos asintomáticos, hallados incidentalmente en una prueba de imagen o intervención quirúrgica. La

desinvaginación manual y apendicectomía es el tratamiento indicado, aunque en ocasiones no se puede desinvaginar y es necesario realizar una resección cecal (136, 137)

#### 1.5.6.8 Situación anómala

El apéndice puede situarse en el hemiabdomen izquierdo en caso de anomalías congénitas de la posición intestinal, como la malrotación intestinal y situs inversus total. La malrotación intestinal es un espectro de anomalías de la posición del intestino debido a la no rotación o rotación incompleta del asa intestinal primitiva, que se presenta en un 0,03-0,5 % de la población. El situs inversus total es más raro, ocurre en el 0,001-0,01 % de la población, pudiendo ser completo, cuando afecta al tórax y abdomen, o parcial cuando sólo lo hace a uno de ellos. En estos casos podría ocurrir una verdadera apendicitis izquierda, diferente de la apendicitis que cursa con dolor abdominal izquierdo debido a un apéndice derecho largo que se proyecta hacia la izquierda. Las pruebas de imagen son fundamentales para un correcto diagnóstico en estos casos. Los pacientes intervenidos de hernia diafragmática, gastrosquisis, onfalocele y malrotación intestinal, no apendicectomizados, presentaran generalmente el apéndice en el lado izquierdo (138).



## 1.6 ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA APENDICITIS AGUDA EN EL NIÑO

La primera referencia escrita del apéndice como el “gusano del intestino”, se encuentra en las inscripciones de algunos vasos canopos, recipientes donde se colocaban las vísceras lavadas y vendadas de los difuntos, utilizados en los ritos funerarios del Antiguo Egipto (ca. 3150 a. C.-31 a. C.) (139).

La primera apendicitis de la que existe constancia fue descrita en 1910 por G. Elliot Smith y Wood Jones, al descubrir en el cuerpo momificado de una joven egipcia de la era bizantina, un apéndice unido mediante una banda fibrosa a la pared pélvica, hallazgo sugestivo de que sobrevivió a una apendicitis perforada (140).

En los tratados y escritos clásicos griegos pueden encontrarse múltiples referencias a la apendicitis, como por ejemplo:

- I. En los *Aforismos* de Hipócrates (ca. 400 a. C.): “Si sigue un dolor constante debajo del bajo vientre largo tiempo, supuración amenaza si tumefacción ofrece” y “Si un tubérculo o absceso llega a abrirse interiormente, vómitos, abatimiento y síncope sobrevienen” (141).
- II. En el tratado *De Medicina* de Celso (ca. 25 a. C. – 50 d. C.): “La enfermedad que está en el intestino más grueso se sitúa principalmente en esa parte que he descrito como una calle sin salida. Hay extrema flatulencia y violentos dolores especialmente en el lado derecho...” (142). Cope sugiere que “la calle sin salida” podría ser el apéndice y la enfermedad descrita la apendicitis (143).
- III. En el tratado *Sobre las causas y los síntomas de las enfermedades* de Areteo de Capadocia (30 d. C.): “Yo mismo he hecho una incisión en un absceso del colon en su lado derecho, cerca del hígado, saliendo gran cantidad de pus, el cual estuvo fluyendo también durante varios días, y el paciente se recuperó”. Collins sugiere que Areteo realmente drenó un absceso apendicular (139).

Ni en los trabajos de Aristóteles (siglo IV a. C.) ni en los de Galeno (siglo II d. C.) se hace referencia al apéndice (139). Estos trabajos que se basaron en la disección de animales (cerdos y macacos) que no tienen apéndice fueron en los que se asentó el conocimiento anatómico hasta el Renacimiento (144).

La primera referencia al apéndice en la literatura europea, aparece en el Renacimiento, cuando Leonardo da Vinci lo dibuja en 1492 (Figura 12) (145). Berengario de Carpi realiza la primera descripción escrita en 1521, cuando escribe “Un aditamento

(...) vacío en su interior, de una anchura menor al dedo más pequeño de la mano y de una longitud de tres pulgadas aproximadamente” (146). Posteriormente, Andreas Vesalius (1514-1564), profesor de Anatomía de Padua, ilustró y describió el apéndice en 1543, llamándolo *caecum*, que significa saco ciego (139, 147).

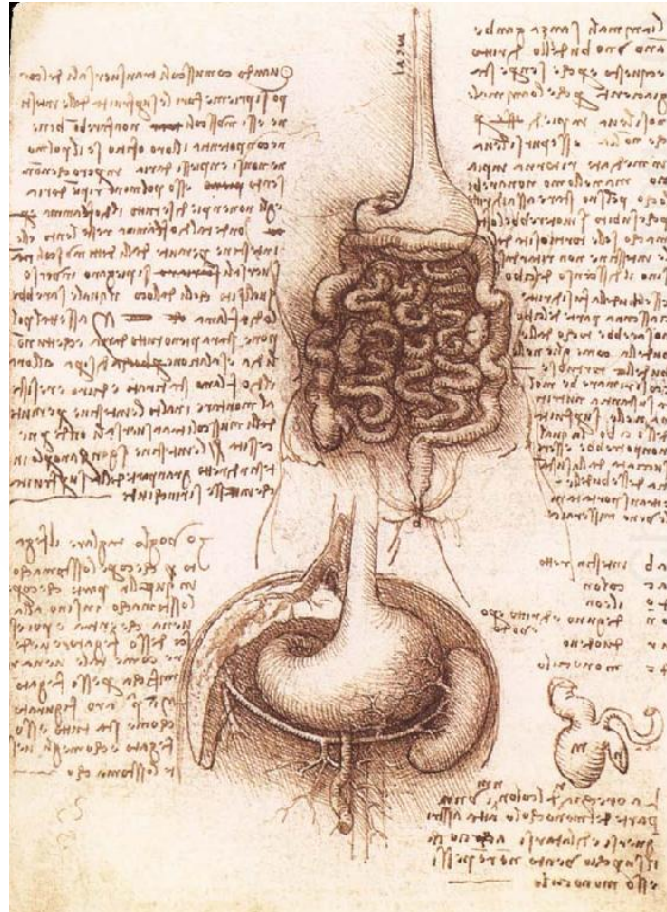


Figura 12. Dibujo del apéndice, Leonardo da Vinci, 1492

Fuente: Zöllner F., *Leonardo da Vinci. The complete paintings and drawings*, 2007

A partir del siglo XVI empiezan a aparecer descripciones de apendicitis en la literatura:

- I. En la *Historia de la apendicitis* de Morer, se traduce un informe del médico Francés Jean Fernel, del año 1544: “Al abrir el cadáver encontramos el caecum exprimido y contraído (...) lo que resulta en un material ácido y corrosivo que está impedido de continuar, permaneciendo durante un inusual largo tiempo, que se abre camino dentro de la cavidad abdominal, el intestino esta rojo y perforado a corta distancia de la obstrucción...” Con el término *caecum* podría estar



refiriéndose al apéndice, por lo que sería la primera descripción conocida de una apendicitis (148).

- II. Lorenz Heister, anatomista y cirujano alemán, realizó en 1711 una disección pública del cuerpo de un malhechor, y en 1753 escribió: “Esperando demostrar a los espectadores la posición del intestino grueso, encontré el apéndice vermiforme del ciego de color negro, contrario a su aspecto natural y más adherido de lo normal a la membrana de la pared abdominal, llamada peritoneo. Esperando aislarlo con una suave tracción, el tejido del apéndice vermiforme se desgarró, a pesar de que el cadáver estaba muy fresco, y dos o tres cucharadas de pus salieron de su interior. Esto puede servir como prueba de que en el ciego y en el apéndice vermiforme puede existir inflamación y absceso” (149).
- III. En diciembre de 1735, Claudius Amyand del Hospital St. George en Londres, operó a un niño de 11 años que presentaba desde hacía años una hernia escrotal y desde hacía un mes una supuración a través de una fístula en la base del escroto. Amyand encontró un apéndice inflamado perforado por un alfiler, que ligó y extirpó a través del escroto. El niño se recuperó y abandonó el hospital al mes de la intervención (150).

Durante el siglo XIX se describieron numerosas series de apendicitis postmortem en niños y adultos:

- I. John Parkinson, cirujano londinense, describió en 1812 una apendicitis gangrenosa con un fecalito en la autopsia de un niño de 5 años (151).
- II. Francois Mèlier describió en 1812, ocho autopsias con obstrucción apendicular, incluyendo un caso en un niño de 13 años con un apéndice lleno de gusanos. En este trabajo escribió: “Si fuese posible establecer, de manera cierta, positiva, el diagnóstico de esta aflicción, y que fuese siempre bien definida, se podría concebir la posibilidad de aliviar la enfermedad por medio de una operación; quizás lleguemos un día a este resultado”; esta predicción tuvo que esperar al desarrollo de la anestesia y la antisepsia para hacerse realidad (152).
- III. Dupuytren, Cirujano Jefe del Hôtel Dieu de París (1815-1835) en su tratado *Clases de cirugía clínica*, describió siete casos de abscesos en fosa iliaca, seis de ellos en el lado derecho, pero asignó la propensión de la infección hacia ese lado, a la disposición anatómica del ciego, no a la presencia del apéndice. Creía que la naturaleza retroperitoneal del ciego, su unión con el intestino delgado y la

estrechez de la válvula ileocecal, predisponían la permanencia de cuerpos extraños que conducían a la formación de abscesos (153). Se piensa que este error de Dupuytren, provocó que durante algunos años las publicaciones sobre procesos inflamatorios en la fosa iliaca derecha no mencionaran el apéndice (144).

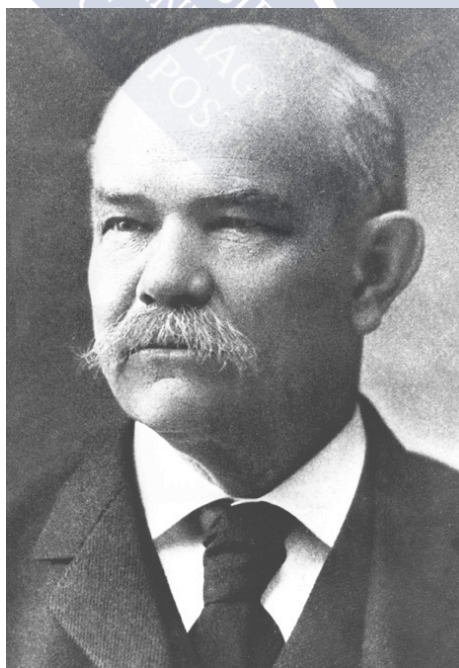
- IV. Husson y Dance, cirujanos colegas de Dupuytren, describieron 15 casos de abscesos en fosa iliaca derecha sin referencia al apéndice (154).
- V. Menière, cirujano también del Hôtel Dieu de París, describió en 1828, dos pacientes de 16 y 18 años con tumores inflamatorios en fosa iliaca derecha, que se recuperaron completamente después de 12 y 30 días de permanencia en el hospital (155), lo que pone de manifiesto que la recuperación de la apendicitis era posible sin cirugía, incluso antes de la llegada de los antibióticos (144).
- VI. Gottfried Goldbeck, un estudiante de la Universidad de Giessen, Alemania, leyó la publicación de Husson y Dance, y bajo la dirección del profesor Puchelt, realizó su tesis doctoral *Inflamación en la fosa iliaca derecha*, en donde relata el cuadro clínico de un niño de 10 años que falleció de una peritonitis. A pesar de describir el apéndice distendido, gangrenoso y perforado, lleno de huesos de cerezas que el niño había comido unos días antes, propone el término “peritiflitis” para describir la enfermedad, lo que resalta la importancia que se le daba al ciego en ese momento (143).

En la primera mitad del siglo XIX se reconoce finalmente la inflamación apendicular.

- I. Thomas Hodgkin, patólogo inglés descubridor de la Enfermedad de Hodgkin, escribió en 1836, en su tratado *Clases de anatomía patológica de las membranas serosas y mucosas*, que la inflamación del peritoneo en la fosa iliaca es a veces provocado por una afección del apéndice” (156).
- II. Richard Bright y Thomas Addison del Guy’s Hospital de Londres, en su publicación de 1839, *Inflamación del ciego y el apéndice vermiforme*, escribieron: “por numerosas disecciones se ha probado que el absceso fecal formado en la fosa iliaca derecha, se origina, en la mayoría de los casos, en una afección del apéndice” (157).
- III. James Copland, en su *Diccionario de práctica médica*, escribió de la inflamación del *caecum*, “Hay pocas enfermedades más definidas en su carácter (...) Puede atacar únicamente el apéndice vermicular o el tejido que conecta el *caecum* al músculo iliaco interno” (158).

IV. Émile Leudet, del Hôtel Dieu de París, en su publicación, *Estudios anatómicos, patológicos y clínicos sobre la ulceración y perforación del apéndice vermiforme*, escribía: “El apéndice ileocecal es, en efecto, una causa bastante frecuente de inflamación localizada (...) la perforación del apéndice ileocecal es, de todas las partes del intestino, la observada más frecuentemente”. En la revisión que realizó de 30 de sus propias observaciones, se incluían 3 niños de 8, 16 y 17 años, que fallecieron de apendicitis (159). Leudet se adelantó a su tiempo y publicó sus escritos 27 años antes de que la inflamación apendicular fuese ampliamente aceptada por la comunidad médica (144).

A finales del siglo XIX aparece por primera vez el término “apendicitis” en la literatura médica. En junio de 1886, el profesor de Harvard, Reginald Heber Fitz (Figura 13), presentó el trabajo *Inflamación y perforación del apéndice vermiforme*, en la primera reunión de la Asociación de Médicos Americanos (160). Fitz analizó 257 casos y realizó una revisión de la literatura, concluyendo que “Es preferible el uso del término apendicitis para expresar la condición primaria”, y reconociendo la necesidad de un diagnóstico y tratamiento quirúrgico temprano (161). A pesar de la combinación de un término latino (*appendere*, colgar) y un sufijo griego (*-itis*, inflamación), se aceptó en el lenguaje de la cirugía y consiguió un reconocimiento universal (144).



**Figura 13. Reginald Heber Fitz, MD**

Fuente: <http://www.massgeneral.org/about/newsarticle.aspx?id=3055>  
Acceso el 16/06/2015

La primera apendicectomía por sospecha de apendicitis fue realizada por el cirujano escocés, Robert Lawson Tait en 1880 (162). Su operación precedió a las apendicectomías del canadiense, Abraham Groves (163) y del americano, Charles McBurney (164).

McBurney en 1889 describió las manifestaciones clínicas de la apendicitis y presentó su primera serie de pacientes operados, advirtiendo de la dificultad para establecer el diagnóstico en algunos casos (164). En 1894 propuso la localización de la incisión en la piel en la FID y su técnica quirúrgica de separación muscular para el abordaje quirúrgico del apéndice (14). La apendicectomía según la técnica de McBurney ha sido el principal método de tratamiento quirúrgico de la apendicitis hasta que Karl Semm realizó la primera apendicectomía laparoscópica en un adulto en 1980 (165) y Benno M. Ure *et al.* presentaron la primera serie de apendicectomías laparoscópicas en niños en 1991 (166).

Aunque el apéndice provocó enfermedad y muerte desde tiempos prehistóricos, su importancia patológica no fue ampliamente aceptada hasta el siglo XIX. La recuperación de la apendicitis era un tema de suerte, hasta que la contribución de Fitz, realizada en un momento de rápidos avances quirúrgicos, marcó el inicio de la era de la cirugía urgente (144).

La importancia de establecer rápidamente y de manera adecuada el diagnóstico comenzó a ser necesaria. La dificultad del diagnóstico de la apendicitis en niños y la necesidad de médicos especialmente formados y entrenados en ello, fue un tema que se planteó desde principios del siglo XIX. Howard A. Kelly, en 1905, en su tratado *El apéndice vermiforme y sus enfermedades*, en el capítulo “Apendicitis en el niño”, escribía: “... a menudo es imposible determinar claramente el punto exacto del dolor, el cirujano depende fundamentalmente de la palpación (...) En la exploración del niño enfermo, o por debajo de la edad de 10 años, los servicios de un médico especializado en enfermedades de los niños es de gran valor, pues a base de hábito y experiencia, es capaz de entender las respuestas y estimar el valor de los síntomas del niño bajo circunstancias que solo confundirían a un observador ordinario” (167).

Se estima que en Estados Unidos, la mortalidad de la apendicitis a mediados del siglo XIX era del 50 %. Al irse estableciendo el tratamiento quirúrgico temprano ante la sospecha de apendicitis como la mejor opción, la mortalidad se redujo de manera importante, de modo que a finales del siglo XIX se situaba alrededor del 15 % (167). Los

protocolos actuales de manejo de la apendicitis tienen sus raíces históricas en el manejo quirúrgico temprano, que posibilitó esa importante reducción de mortalidad. Los avances en anestesia, antisepsia, antibióticos, hemostasia y sueroterapia han hecho posible que la recuperación actualmente sea casi universal, incluso en casos de niños muy pequeños o críticamente enfermos, aunque no se debe olvidar que la apendicitis puede ser una enfermedad mortal (144).

Fitz ya había advertido que la recuperación espontánea podía ocurrir en algunos casos de apendicitis, "... la posibilidad de la resolución debe ser reconocida...", al observar incidentalmente que un tercio de los pacientes en los que se realizaba autopsia en la era preapendicectomía, mostraban signos de una inflamación apendicular resuelta espontáneamente sin cirugía (161).

A lo largo del siglo XX han sido publicadas en la literatura médica numerosas series de pacientes tratados de apendicitis de manera conservadora con antibióticos, con porcentajes de recurrencia del 10-15 % (168-170). Aunque estos estudios presentan importantes defectos en relación con el diagnóstico y seguimiento, sugieren que el tratamiento conservador de la apendicitis es una alternativa a la cirugía (171).





## 1.7 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA APENDICITIS AGUDA

La apendicitis es una enfermedad compleja y heterogénea, cuya causa subyacente todavía no está bien caracterizada. En su etiología y patogenia intervienen múltiples factores, variables según las características genéticas del individuo, que en último término conducen a un final común de invasión de la pared del apéndice por bacterias entéricas (92, 93, 172).

### 1.7.1 Etiología de la apendicitis

Los factores etiológicos implicados incluyen (172-174):

- a. Obstrucción de la luz apendicular.
- b. Ulceración mucosa por un proceso infeccioso.
- c. Dieta baja en fibra.
- d. Compromiso vascular apendicular extramural.
- e. Factores genéticos.

#### 1.7.1.1 Obstrucción de la luz apendicular

La obstrucción de la luz apendicular se ha considerado el factor más importante en el desarrollo de apendicitis. Esta obstrucción podría ser inespecífica o causada por material fecal (fecalito), comida no digerida (semillas o restos vegetales), otro tipo de material extraño, parásitos, una hipertrofia del tejido linfático, bandas fibrosas o un giro o torsión del órgano (18, 138, 172). Algunos hechos que apoyarían la obstrucción como un factor responsable serían:

- I. El pico de apendicitis que se observa entre los 10-19 años podría estar en relación con la mayor cantidad de tejido linfático presente en este periodo (4).
- II. Los niños menores de 2 años raramente desarrollan apendicitis, probablemente porque la configuración de su apéndice, en forma de pirámide invertida, no predispone a la obstrucción (4).
- III. En modelos experimentales animales se ha observado que la ligadura del apéndice se asocia con el desarrollo de apendicitis (175).

Algunos autores argumentan que la obstrucción es el resultado y no la causa de la inflamación (172, 176). Algunos hechos que apoyarían esta hipótesis serían:

- I. La evidencia de obstrucción sólo se demuestra en un 30 % de los especímenes de apendicectomías realizadas por apendicitis (92); por ejemplo, los fecalitos sólo

están presentes en el 10-20 % de las apendicitis (177), aunque también se encuentran en el 27 % de los apéndices normales en autopsias (178).

II. La hiperplasia linfoide es más común en el apéndice no inflamado que en la apendicitis, donde sólo ocurre en un 6 % de los casos (179).

III. Un estudio experimental de medición de presión intraluminal apendicular en humanos en diferentes estadios de evolución de apendicitis, observó que el incremento de presión no era un hallazgo inicial, sino el resultado del proceso inflamatorio, que era realmente el que originaba la obstrucción (173).

#### 1.7.1.2 Ulceración de la mucosa por un proceso infeccioso

Se ha observado que la ulceración de la mucosa ocurre antes que la dilatación del apéndice en casos de apendicitis (180). Esta lesión podría estar causada por algún agente infeccioso, como enterovirus, lo que explicaría los brotes de apendicitis cíclicos que se observan en estudios epidemiológicos y que parecen corresponderse con la participación de agentes infecciosos transmisibles (181, 182).

Según la hipótesis higiénica, la industrialización con sus mejoras higiénicas asociadas expone a los individuos a un menor contacto con bacterias y parásitos, de modo que se reducen las infecciones pero también los estímulos que recibe el sistema inmunitario. Esto originaría en determinados individuos una reactividad inmunitaria alterada que los haría más propensos a desarrollar otros tipo de enfermedades o infecciones. El incremento de la incidencia de apendicitis en paralelo con la industrialización y las mejoras higiénicas, ha hecho que algunos autores planteen la hipótesis de un posible desencadenamiento de la apendicitis por una infección entérica en individuos susceptibles (41, 183).

#### 1.7.1.3 Dieta baja en fibra

La dieta baja en fibra también podría explicar que la apendicitis sea más frecuente en países industrializados y medios urbanos, en comparación con países en desarrollo y medios rurales (184). Esta dieta provocaría un enlentecimiento del tránsito intestinal y retención de heces en el apéndice, que incrementaría la susceptibilidad a infecciones (173). No obstante, la reducción de la incidencia de apendicitis en la segunda mitad del siglo XX se ha asociado a pocos cambios en la ingesta de fibra en la dieta, y en estudios de poblaciones con baja ingesta de fibra se han observado bajos índices de apendicitis (185). Se ha sugerido que la ingesta de vegetales verdes y tomates sería más protector



para el desarrollo de apendicitis que la ingesta total de fibra, posiblemente actuando a través de un efecto en la flora bacteriana intestinal (186). También se han detectado diferencias en el apéndice de diversos grupos de población, en relación al número de células neurosecretoras subepiteliales y el grado de hiperplasia neural, y se ha propuesto la dieta como factor responsable (187).

#### 1.7.1.4 Compromiso vascular apendicular extramural

Algunos estudios han observado que los niños que sufren un traumatismo abdominal son más propensos a desarrollar apendicitis, en probable relación con una obstrucción luminal y/o un compromiso vascular desencadenado por el trauma (188).

#### 1.7.1.5 Factores genéticos

Los factores genéticos implicados en la apendicitis explicarían las diferencias de incidencia observadas entre grupos raciales y étnicos, y la asociación familiar (189). Las razas negra y asiáticas tienen alrededor de la mitad de incidencia de apendicitis que las razas negra o blanca, conviviendo en un mismo medio (190). En un estudio de la asociación familiar de la apendicitis en el que se recogieron datos de tres generaciones, se concluía que la posibilidad de apendicitis era 10 veces mayor en un niño con un familiar apendicectomizado (riesgo relativo de la historia familiar positiva para apendicectomía por apendicitis de 10,0). El análisis de segregación era compatible con un modelo poligénico o multifactorial con una heredabilidad total del 56 %, de modo que casi la mitad de la variabilidad en el riesgo de apendicitis se debería a factores ambientales (184). Recientes estudios han comparado la expresión de genes de mediadores inmunitarios proinflamatorios y antiinflamatorios en el apéndice normal y en la apendicitis, detectando algunas diferencias en la expresión de IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10 en el líquido peritoneal (191-193). Se ha observado, en casos de apendicitis, un incremento en la expresión del ARNm de la IL-8 en la mucosa del apéndice (194) y un incremento en la cantidad de IL-8 en el líquido peritoneal (191, 192, 195), demostrándose una correlación entre la expresión de IL-8 y la severidad de la apendicitis (196). La IL-8, que es producida por macrófagos y monocitos activados, actúa selectivamente como quimioatrayente de neutrófilos y es expresada generalmente formando parte de la respuesta inmune a estímulos inflamatorios, como los lipopolisacáridos bacterianos o el FNT (195). En la apendicitis no se han demostrado alteraciones en la expresión de muchos otros genes que caracterizan a otros procesos inflamatorios intestinales como la

IL-2, ITF- $\gamma$ , FNT o IL-5. Esto indica que probablemente el estímulo inflamatorio en la apendicitis actúa con un alto grado de especificidad, mediante la expresión de un patrón determinado de genes y la activación de vías inflamatorias específicas, lo que sugiere una patogénesis subyacente uniforme, con improbable participación de la respuesta inmune tipo 1 o tipo 2, que caracteriza a otras enfermedades inflamatorias intestinales (196).

También se han encontrado diferencias en la expresión de genes de mediadores inmunes proinflamatorios y antiinflamatorios entre la apendicitis no complicada y la complicada, que concuerda con su diferente comportamiento epidemiológico y que apoyaría la hipótesis de que la apendicitis complicada no es simplemente un estadio evolutivo avanzado de la enfermedad no complicada, sino que podrían tener mecanismos fisiopatológicos diferentes (182).

Algunos estudios muestran mayores niveles peritoneales y en plasma de IL-6 e IL-8 en pacientes con apendicitis complicada (193, 195). Estas IL podría provocar mayor grado de inflamación y trombosis en el apéndice, debido a su capacidad de promover la degranulación de neutrófilos y de inhibir la apoptosis, lo que provocaría mayor destrucción tisular y finalmente perforación (192). En el desarrollo de los casos complicados participaría una respuesta inmune más intensa a un patógeno o patógenos similares a los que causarían los casos no complicados. Las tasas de apendicitis complicada reflejarían la proporción de la población con predisposición genética a desarrollar esta determinada respuesta inmune (182, 197).

Las células T-*helper* 1 y T-*helper* 2 desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune, gracias a la relación mutuamente antagónica de las citocinas que producen (28). Algunos estudios muestran la existencia de un perfil de citocinas asociado únicamente a la apendicitis complicada, con incremento de INF- $\alpha$  e IL-10 tras determinados estímulos, en relación con una mayor respuesta de células T-*helper* 1 en estos casos. Este diferente patrón de respuesta heredado podría reflejar diferencias genéticas entre pacientes con apendicitis no complicada y complicada (118).

## 1.7.2 Patogenia de la apendicitis

### 1.7.2.1 Proceso patogénico

El apéndice secreta 2-3 ml de moco diariamente y su promedio de capacidad es de aproximadamente 1 ml. Según la ley de Laplace ( $\Delta\text{Presión}=\text{Tensión superficial}/\text{Radio}$ ), tras su obstrucción primaria o secundaria al proceso inflamatorio se produce una rápida dilatación, responsable del dolor de tipo visceral, sordo y difuso, de localización periumbilical, típico de la apendicitis temprana. El sobrecrecimiento bacteriano intraluminal origina dilatación, incremento de presión parietal y congestión vascular por oclusión de capilares y venas. La distensión de la pared del apéndice es responsable de las náuseas y vómitos reflejos y del progresivo aumento del dolor. Cuando el proceso inflamatorio afecta al peritoneo parietal de la región, se desencadena el dolor de tipo somático, agudo, bien localizado e intenso, y se produce la característica migración del dolor a la FID. La congestión vascular, al dañar el flujo sanguíneo apendicular, provoca o aumenta la disrupción de la barrera mucosa, que permite la invasión bacteriana de la pared. La absorción de las toxinas bacterianas y de los productos de los tejidos necróticos causan fiebre, taquicardia y leucocitosis. Cuando el incremento de presión excede la presión arteriolar, se desarrollan infartos en las zonas peor vascularizadas, generalmente el borde antimesentérico. Finalmente, la isquemia y la necrosis conducen a la perforación en esas áreas infartadas (4, 177, 198). La perforación libera las bacterias en la cavidad peritoneal, provocando una peritonitis generalizada. Estas bacterias pueden alcanzar la circulación sanguínea, generando bacteriemia regional (portal) y sistémica (199). Si la infección es contenida por las asas del intestino y el epiplón, el proceso infeccioso se localiza, formándose un plastrón o un absceso intraabdominal localizado (18).

### 1.7.2.2 Dolor abdominal en la apendicitis

El dolor es el síntoma fundamental o predominante en la apendicitis. Desde un punto de vista fisiopatológico, el dolor puede tener un origen visceral, somático o reflejo (200, 201):

- I. Dolor visceral. Los receptores dolorosos viscerales, que responden a estímulos mecánicos y químicos, se localizan en el peritoneo visceral, en el mesenterio y en las capas musculares y mucosa de las vísceras. El estímulo principal que desencadena este tipo de dolor es el estiramiento y la distensión, aunque también contribuyen la torsión y la contracción. Este impulso se transmite a través de

aferentes conductoras lentas (fibras C amielínicas) del sistema nervioso autónomo a la médula espinal y al SNC. El dolor visceral se percibe generalmente en la línea media, debido a que la inervación visceral de los órganos abdominales es bilateral, y suele ser sordo, difuso y/o punzante. La localización del dolor se corresponde con aquellos dermatomas que se corresponden con la inervación de los órganos afectados. Cuando el estímulo se origina en el intestino delgado y colon derecho, el dolor se localiza periumbilical. La participación autonómica concurrente podría causar además sudoración, náuseas, vómitos, palidez y ansiedad. La apendicitis cursa inicialmente con este tipo de dolor visceral periumbilical, debido a la distensión y estiramiento de las paredes del apéndice.

- II. Dolor somático. Los receptores dolorosos somáticos, que responden a estímulos mecánicos y químicos, como el estiramiento y ciertos mediadores inflamatorios (prostaglandinas), se localizan en el peritoneo parietal, en el músculo de la pared abdominal y en la piel. El impulso se transmite a través de aferentes conductoras rápidas (fibras A delta mielínicas) a la médula espinal de T6 a L1 y al SNC. El dolor somático se percibe generalmente lateralizado, debido a que la inervación parietal es unilateral, y suele ser agudo, bien localizado e intenso. En la apendicitis este dolor aparece por la irritación directa del peritoneo parietal en relación con el apéndice inflamado y es responsable de la típica localización del dolor en la FID.
- III. Dolor referido. Este dolor ocurre cuando las fibras nerviosas aferentes viscerales, que transmiten el estímulo desde el órgano abdominal afectado, entran en la médula espinal al mismo nivel que otras vías nociceptivas somáticas aferentes procedentes de áreas extraabdominales. Esto provoca que se perciba un dolor bien localizado en una región anatómica que se encuentra alejada del órgano abdominal afecto.

#### 1.7.2.3 Bacterias implicadas en la apendicitis

Las bacterias implicadas en la apendicitis incluyen las habituales de la flora entérica fecal, con una flora bacteriana mixta compuesta por aerobios y anaerobios Gram negativos. Las más comunes son *Escherichia coli* entre los aerobios, *Bacteroides* entre los anaerobios, *Peptostreptococcus* y *Pseudomonas* (202, 203). La infección por aerobios predomina en las apendicitis tempranas, con un cambio a aerobios y anaerobios posteriormente en el curso de la enfermedad (174). Una de las especies más frecuentes es

*Bacteroides fragilis*, cuyo papel en la patogénesis de la enfermedad continúa siendo debatido (204). Algunos estudios en España han observado un incremento de la prevalencia de *Pseudomonas* en las apendicitis pediátricas en los últimos años, especialmente en menores de 5 años (205).

Recientes estudios moleculares de detección de secuencias genéticas para la identificación de poblaciones bacterianas en el apéndice, han mostrado que la apendicitis se asocia a una abundancia de determinadas bacterias. Las más abundantes son las del género *Fusobacterium*, comúnmente encontradas en la cavidad oral, seguidas en frecuencia por *Bacteroides*. Son menos frecuentes las bacterias del filo Proteobacteria, que incluye a *Escherichia coli* y *Pseudomonas*. También se observan frecuencias elevadas de otros géneros de bacterias presentes en la cavidad oral como *Gemella* y *Parvimonas*. Algunas de estas especies, incluyendo Fusobacterias, se han implicado en procesos infecciosos orales y extraorales. Según estos estudios, la apendicitis se asocia a un sobrecrecimiento bacteriano en el apéndice de patógenos presentes en cavidad oral, con su correspondiente pérdida de *Bacteroides*. Se desconoce si estos organismos son una causa de apendicitis, si únicamente contribuyen en su patogenia alterando el microbioma del apéndice o si su proliferación es simplemente un efecto secundario de la inflamación apendicular (206-208).

#### 1.7.2.4 Apendicitis resuelta

La apendicitis aguda no siempre progresa hacia la perforación. Existe constancia en la literatura médica de pacientes con un cuadro clínico de apendicitis que se resuelve espontáneamente en 12-48 horas tras el inicio de los síntomas, afirmándose que podría deberse a la resolución del proceso, por ejemplo la obstrucción, que desencadenó la enfermedad (209). Algunas pruebas de la existencia de esta entidad serían:

- I. Varios estudios clínicos han demostrado la existencia de pacientes con síntomas, signos clínicos y pruebas de imagen (ecografía y/o TC) compatibles con apendicitis, que se resolvieron y normalizaron sin intervención quirúrgica en pocos días (209-212). En estos casos parece existir un riesgo elevado de recurrencia de la apendicitis en el primer año tras el episodio inicial. En un estudio retrospectivo de 60 pacientes (edad media 29 años, rango 8-86) diagnosticados por ecografía de apendicitis y tratados de manera conservadora, se observó un caso de resolución por cada 13 apendicitis, presentando una tasa de recurrencia del 38 %

durante los 5 años de seguimiento medio realizado, la mayoría en el primer año (209).

- II. El estudio patológico del apéndice frecuentemente revela cicatrices y adherencias, que sugieren procesos inflamatorios que se habrían resuelto espontáneamente (4).
- III. Diversos estudios epidemiológicos y clínicos evidencian que una actitud restrictiva, a la hora de indicar la apendicectomía, resulta en un menor número de pacientes diagnosticados de apendicitis no complicada, lo que sugiere que un número significativo de estos casos se resuelven espontáneamente (213-216).

Todos estos datos demuestran que la apendicitis puede resolverse espontáneamente, aunque por ahora no es posible predecir cuando esta resolución ocurrirá (4, 177).



## 1.8 ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA APENDICITIS AGUDA

### 1.8.1 Apariencia macroscópica de la apendicitis

En la apendicitis los cambios macroscópicos pueden observarse sólo en una zona del apéndice, siendo la región distal la más frecuentemente afectada. Son cambios visibles precoces la dilatación vascular y el aspecto deslustrado de la serosa, que pierde su normal apariencia, lisa y brillante. Con la progresión del proceso inflamatorio, el apéndice aumenta en grosor, debido al edema, la formación de abscesos intramurales y la dilatación de la luz. Con el tiempo se afecta el mesoapéndice y se desarrolla necrosis de la pared apendicular, que se vuelve friable y de coloración morada, verdosa y/o negra, lo que finalmente conducirá a la perforación (172).

Algunos autores proponen aplicar el término de apendicitis perforada solamente a aquellos casos en donde se observe un orificio macroscópico en la pared apendicular o un fecalito en el abdomen, hallazgos que identifican de manera efectiva los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un absceso intraabdominal postoperatorio (217).

La mayoría de los estudios agrupan la apendicitis gangrenosa y la apendicitis perforada bajo el término apendicitis complicada, debido a que clásicamente se ha considerado a la necrosis como una perforación funcional (177). Recientemente se ha propuesto considerar la apendicitis gangrenosa como una entidad diferente, de menor gravedad, debido a su comportamiento clínico similar al de la apendicitis no complicada (218, 219). Algunos autores plantean considerar únicamente como apendicitis gangrenosa a la apendicitis que cumpla los criterios macroscópicos de coloración negra o gris de la pared apendicular, ausencia de apendicolito fuera del apéndice, ausencia de un orificio visible en el apéndice, ausencia de exudado purulento o fibrinoso lejos del apéndice y ausencia de fuga o rotura apendicular intraoperatoria. Estos criterios muestran una buena correlación con los estudios histológicos y permiten identificar casos que no suelen presentar complicaciones y que precisan menos días de tratamiento antibiótico e ingreso hospitalario (218, 220).

No obstante, la correlación entre el tipo de apendicitis determinado por el aspecto macroscópico del apéndice (Figuras 14 y 15) por parte del cirujano, y el determinado por el patólogo en base al estudio histológico, es muy variable en la literatura con cifras de concordancia del 60-100 % en apéndice normal o apendicitis flemonosa, 10-80 % en apendicitis gangrenosa y 50-80 % en apendicitis perforada (218, 219, 221).

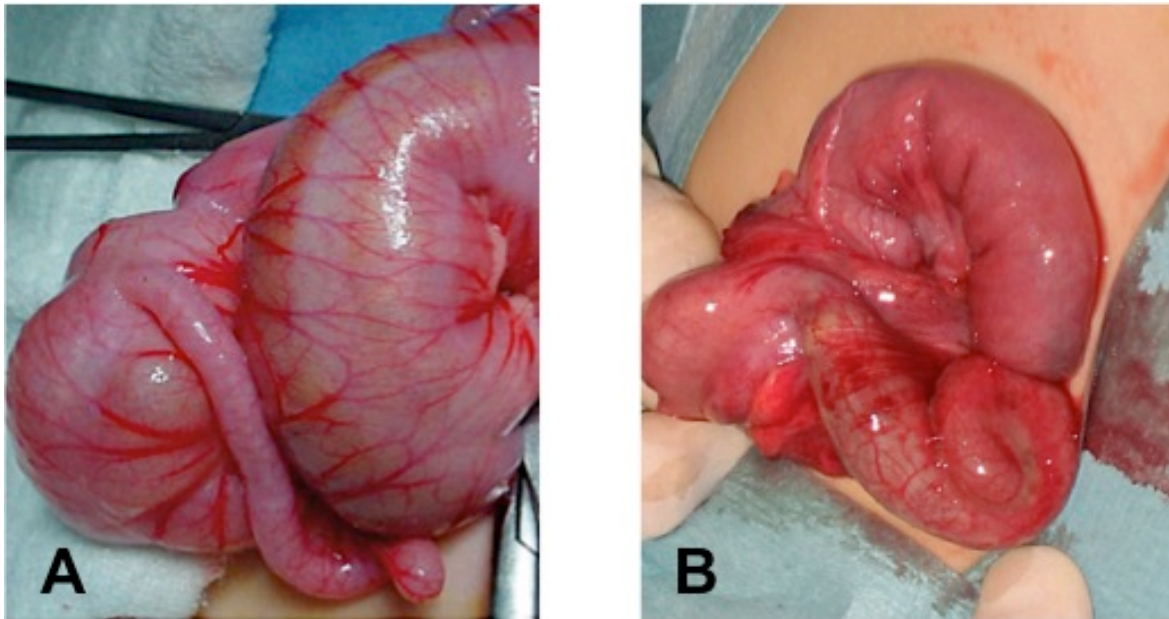


Figura 14. Imagen quirúrgica de apéndice normal (A) y flemonoso (B)

Fuente: elaboración propia

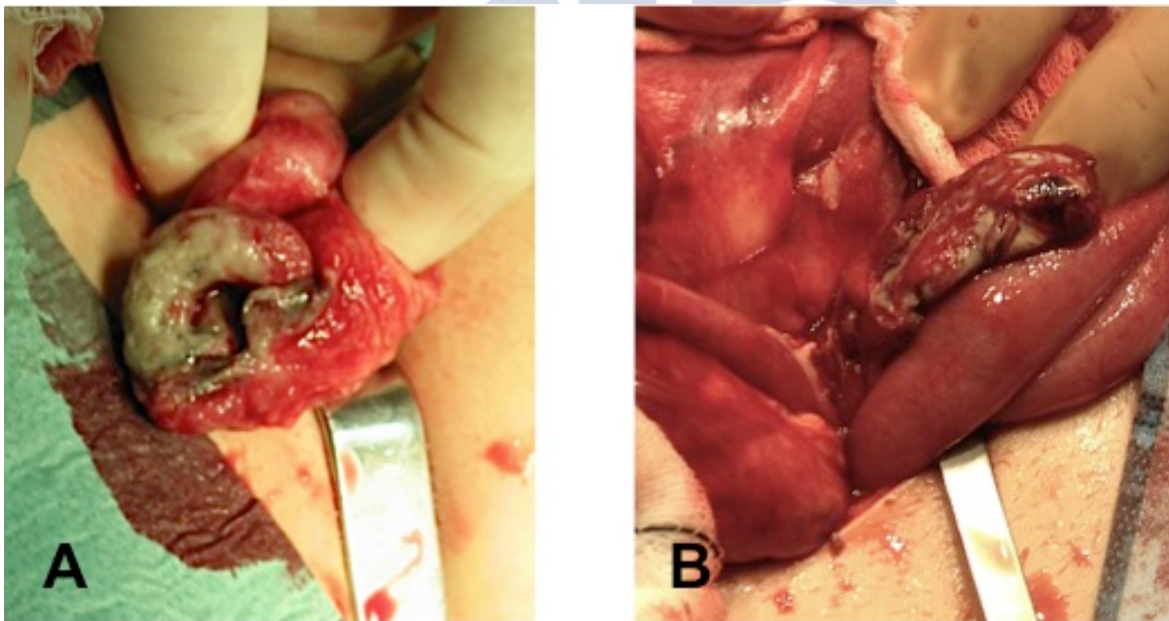


Figura 15. Imagen quirúrgica de apéndice gangrenoso (A) y perforado (B)

Fuente: elaboración propia

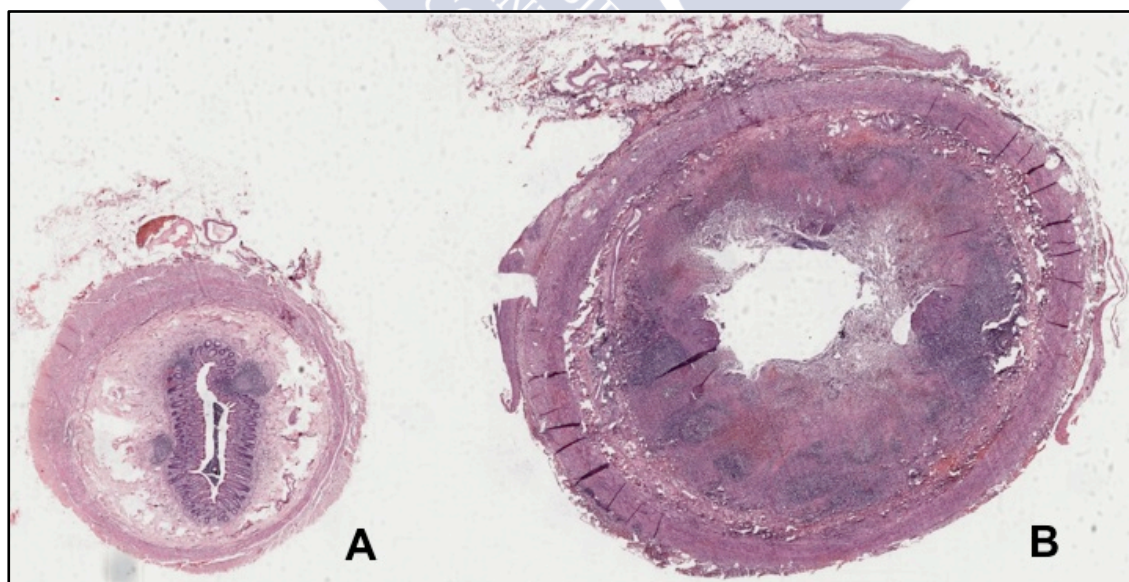


## 1.8.2 Apariencia microscópica de la apendicitis

### 1.8.2.1 Apendicitis flemonosa, gangrenosa y perforada

El examen histopatológico del apéndice cecal se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de apendicitis, aunque el criterio mínimo necesario para establecerlo es controvertido. La mayoría de los autores están de acuerdo en que únicamente la presencia de neutrófilos en la muscular propia confirma la existencia de una apendicitis primaria con significación clínica (172, 198).

El infiltrado inflamatorio solamente en la mucosa y submucosa, y la presencia de neutrófilos únicamente en la luz apendicular, pueden ser hallazgos incidentales que se observan en infecciones entéricas inespecíficas y en presencia de fecalitos. Su presencia no explica la sintomatología de la apendicitis, por lo que no deben considerarse signos de la enfermedad. La periapendicitis con infiltración por neutrófilos de la serosa y ocasionalmente de las capas más externas de la muscular propia, pero con ausencia de inflamación transmural, sugiere una causa intraperitoneal abdominal o pélvica pero extraapendicular (92, 172). La presencia de eosinófilos en la muscular propia, que se observa en ocasiones en la apendicitis, obliga al diagnóstico diferencial con la enteritis eosinofílica e infestaciones por parásitos (172).



**Figura 16. Imágenes microscópicas de apéndice normal y AA**

Nota: Apéndice normal (A) y AA flemonosa (B) con ulceración mucosa e inflamación transmural.

Fuente: [http://peir.path.uab.edu/wiki/IPLab:Lab\\_3:Acute\\_Appendicitis](http://peir.path.uab.edu/wiki/IPLab:Lab_3:Acute_Appendicitis)  
Acceso el 16/06/2015

Podemos diferenciar claramente dos tipos de apendicitis desde un punto de vista microscópico (172):

- I. Apendicitis flemonosa. Se caracteriza por la infiltración de neutrófilos de la muscular propia, generalmente circunferencial. La mucosa también está inflamada y generalmente ulcerada (Figura 16). Otros cambios comunes incluyen edema, serositis fibrinopurulenta, microabscesos en la pared y trombosis vascular.
- II. Apendicitis gangrenosa y perforada. La necrosis de la pared como resultado de la trombosis vascular es el hallazgo cardinal de la apendicitis gangrenosa. Aunque una clara perforación podría ser observada durante la apendicectomía, suele ser difícil o imposible demostrar histológicamente el sitio de la perforación.

#### 1.8.2.2 Apendicitis resuelta y apendicectomía de intervalo

En algunas apendicectomías incidentales el apéndice presenta signos de haber sufrido un proceso inflamatorio resuelto, como adherencias, cicatrices, fibrosis y ocasionalmente, granulomas de cuerpo extraño e inflamación xantogranulomatosa (172). Los apéndices de apendicectomías de intervalo presentan también algunas de estas alteraciones (198, 222).

La motilidad intestinal normal depende de la integridad e interacción funcional del sistema nervioso entérico y de las células intersticiales de Cajal, que adoptan un determinado patrón de distribución en el intestino humano, presente también en el apéndice. Por este motivo, el apéndice se ha propuesto como modelo para el estudio de las alteraciones de la motilidad intestinal y la apendicitis como modelo para el estudio de los procesos que se asocian a inflamación intestinal. Algunos de estos estudios han observado que la apendicitis provoca un daño ultraestructural significativo, con disminución de la red neural y de las células intersticiales de Cajal, proporcional al grado de severidad del proceso. Tras la resolución de la inflamación aguda, en situaciones de apendicectomía de intervalo, se recupera la ultraestructura normal, aunque permanece deprimida la actividad histoquímica de la sintetasa de óxido nítrico neuronal, lo que sugiere que la red neural todavía se encuentra en un estado alterado postinflamatorio en estos casos (223).

#### 1.8.2.3 Apendicitis recurrente y/o crónica

Estas entidades son controvertidas y para la mayoría de los autores no son reconocibles clínicamente ni histológicamente (172). En la literatura médica existen referencias a crisis recurrentes de apendicitis separadas por intervalos asintomáticos y a la apendicitis

crónica de larga evolución, en relación con la presencia de fecalitos o adherencias apendiculares (92, 224, 225).

Algunos hallazgos histológicos como la fibrosis luminal y la presencia de linfocitos dispersos fuera de los folículos linfáticos y de células inflamatorias en la lámina propia, se encuentran con frecuencia en piezas de apendicectomía incidental de pacientes sin historia de apendicitis, por lo que no deben considerarse indicativos de la existencia de una apendicitis crónica (172, 198).

#### 1.8.2.4 Apendicitis eosinofílica

La apendicitis eosinofílica se caracteriza por la infiltración de eosinófilos de la muscular propia, el edema que separa las fibras musculares, la ausencia de ulceración mucosa y los ocasionales neutrófilos, siempre en escasa cantidad. La presencia de eosinófilos es normal en la lámina propia y la submucosa, pero no en la muscular propia, lo que hace sospechar la existencia de una reacción de hipersensibilidad tipo 1, como ocurre en la atopia, el asma o la anafilaxia (226). Algunos estudios han demostrado una significativa activación y degranulación local de eosinófilos en casos de apendicitis, planteándose la hipótesis de una respuesta alérgica como un probable evento temprano en la evolución de la enfermedad, que posteriormente evolucionará hacia la inflamación neutrofílica (227).

Según la “hipótesis higiénica”, la disminución de la prevalencia de las infecciones en la infancia podría explicar el incremento de enfermedades alérgicas como el asma (41, 42, 228). Esta reducción en la exposición a infecciones, incluidos los helmintos, provocaría una elevada respuesta inmunológica a muchos antígenos en el tracto gastrointestinal, dando lugar a reacciones alérgicas locales que podrían explicar los hallazgos de la apendicitis eosinofílica. El apéndice es particularmente vulnerable a la isquemia debido a su pequeño tamaño, de manera que un edema significativo podría comprometer el aporte vascular y dañar la mucosa, que secundariamente y debido a la invasión bacteriana, originaría la inflamación neutrofílica de la apendicitis. La apendicitis eosinofílica representaría un estadio inicial de lesión por eosinófilos que produce signos y síntomas de apendicitis, en la que se realizaría la apendicectomía antes de la infiltración por neutrófilos. También se ha planteado la posibilidad de que este tipo de reacción alérgica fuese la responsable de la apendicitis recurrente generando ataques agudos reversibles (227).

#### 1.8.2.5 Apendicopatía neurogénica

La patogénesis de esta entidad es desconocida, pero parece ser secundaria al desarrollo de neuromas, originados por la hiperplasia de células neuroendocrinas, que provocan una obliteración fibrosa apendicular (229). En estos neuromas se ha demostrado la presencia de serotonina y sustancia P, por lo que podrían generar dolor abdominal al promover espasticidad muscular y peristaltismo anormal (230).

La incidencia de estos neuromas se incrementa con la edad, encontrándose hasta en el 30 % de los apéndices de adultos (229). En la mayoría de los casos son un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos, por lo que su asociación con la apendicitis y con la apendicitis recurrente o apendicitis crónica es controvertida (63).

#### 1.8.2.6 Apendicectomía negativa

Algunos autores consideran necesario redefinir el concepto de apendicectomía negativa al existir estudios que demuestran cambios histológicos (estrechamiento de la superficie del epitelio e hiperplasia linfoide) y alteraciones en la expresión de citoquinas (FNT $\alpha$  e IL-2), más frecuentes en el apéndice aparentemente normal de pacientes con clínica de apendicitis que en el apéndice de la apendicectomía incidental (231). También se observa con relativa frecuencia que la apendicectomía del apéndice normal en pacientes con clínica sugestiva de apendicitis resuelve los síntomas (174).

La transmigración de las células inflamatorias en los tejidos dañados está regulada por una serie de moléculas de adhesión celular que expresan algunas células, como las endoteliales y los leucocitos; por ejemplo, la expresión endotelial de la molécula de adhesión celular selectina E es un paso temprano y crucial en la cascada inflamatoria, pues permite el reclutamiento de neutrófilos en los focos inflamatorios. Algunos estudios han demostrado una correlación entre la expresión de determinadas moléculas de adhesión celular y diferentes estados inflamatorios del apéndice, por lo que su determinación podría servir como una herramienta diagnóstica de apendicectomía negativa y de apendicitis. En las fases iniciales de la enfermedad, el apéndice muestra un rápido incremento de selectina E, hasta que se estabiliza en la fase flemonosa. Posteriormente, existe un menor incremento de molécula de adhesión celular vascular 1, de modo que en los casos de menos de 6 horas de evolución sólo se expresa selectina E, mientras que en los de más de 6 horas se expresan selectina E y molécula de adhesión celular vascular 1. La determinación de estas moléculas de adhesión celular es más

sensible que los hallazgos histológicos, indicando apendicitis incluso en ausencia de signos histológicos inflamatorios convencionales. Estas pruebas serían de gran utilidad para establecer el diagnóstico en casos iniciales sin datos histológicos compatibles, diferenciando con exactitud los verdaderos casos de apendicectomía negativa, en los que no se expresarían estas moléculas de adhesión celular (232).

#### 1.8.2.7 Apendicitis neutropénica

Aparece en el contexto de la enterocolitis en pacientes con neutropenia severa. Afecta frecuentemente al íleon terminal, ciego y colon ascendente, denominándose tiflitis. En el infiltrado inflamatorio del apéndice los neutrófilos son escasos o ausentes y el microorganismo más frecuentemente implicado es el *Clostridium septicum*. (172).

#### 1.8.2.8 Apendicitis neuroinmune

El estudio de apéndices extirpados por sospecha de apendicitis, pero en los que no existen signos de inflamación aguda, ha demostrado alteraciones que difieren de los hallazgos encontrados en los apéndices inflamados y en los apéndices extirpados incidentalmente en pacientes sin síntomas. Algunos de estos hallazgos serían (231, 233):

- I. Incrementos en la expresión de ARNm de citoquinas que sugiere una respuesta inflamatoria.
- II. Neuroproliferación de la fibras nerviosas que contactan con la capa marginal de los folículos linfáticos.
- III. Cambios plásticos en nervios entéricos.
- IV. Alteraciones neuroquímicas como incremento de sustancia P y PIV, neurotransmisores proinflamatorios pronociceptivos con actividad sobre la motilidad intestinal.

Estos hallazgos parecen indicar que una interacción neuroinmune podría ser el mecanismo que explique los síntomas de apendicitis en presencia de un apéndice histológicamente normal, sugiriéndose el término de apendicitis neuroinmune para esta posible entidad (233).

#### 1.8.2.9 Apendicitis granulomatosa

Lo que caracteriza esta entidad es la presencia de granulomas, que son lesiones inflamatorias crónicas compuestas de acúmulos de histiocitos epitelioides acompañados de células gigantes multinucleadas y un número variable de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos (122).

Su incidencia en series de apendicectomías es de 0,315-0,95 % (110, 234), y las infecciones por *Yersinia sp.* y la apendicectomía de intervalo explican la mayoría de los casos (222, 235). Son causas reconocidas de apendicitis granulomatosa:

- I. Infecciones por bacterias (*Yersinia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces*), hongos (*Candida*, *Blastomyces*, *Histoplasma*) parásitos (*Enterobius vermicularis*, *Schistosoma*) e incluso algunos virus (virus del sarampión) (110). La infección por *Yersinia sp* podría explicar hasta el 25 % de todos los casos de apendicitis granulomatosa y se ha observado su asociación con la enfermedad de Crohn (235).
- II. Enfermedad de Crohn. La creencia de que toda apendicitis granulomatosa es una manifestación de esta enfermedad es incierta; sólo el 5-10 % de los casos se asocian a enfermedad de Crohn (222).
- III. Sarcoidosis. Para su diagnóstico se requiere demostrar la enfermedad en alguna región extraapendicular (122).
- IV. Reacción a cuerpo extraño. Generalmente en relación con talco o almidón (236).
- V. Apendicectomía de intervalo. Casi el 60 % de los casos presentan signos de apendicitis granulomatosa, probablemente como reacción inflamatoria secundaria. Otras alteraciones observadas son agregados linfoides transmurales, fibrosis de pared, distorsión de la mucosa e inflamación xantogranulomatosa (172, 198, 222).

## 1.9 EPIDEMIOLOGÍA DE LA APENDICITIS AGUDA EN EL NIÑO

La apendicitis es la causa más común de abdomen agudo quirúrgico en el niño (237, 238), representa el 1-10 % de los casos de dolor abdominal evaluados en los servicios de urgencias pediátricos hospitalarios (239, 240) y es responsable de hasta 1/3 de los ingresos hospitalarios por dolor abdominal a esta edad (241).

### 1.9.1 Edad

Puede ocurrir a cualquier edad, desde la etapa neonatal hasta la vejez, pero la mayoría de los estudios epidemiológicos en Estados Unidos, Canadá y Europa, muestran que la edad de máxima incidencia de apendicitis se sitúa entre los 10-19 años (190, 237, 242-244), siendo rara a partir de los 50 años (203, 245).

En los niños su incidencia se incrementa con la edad, desde un tasa anual de 1-6/10.000 en menores de 4 años, a 19-28/10.000 en menores de 14 años (237, 246-248), representando los menores de 5 años alrededor del 5 % de todos los casos (248, 249).

### 1.9.2 Incidencia

Su incidencia muestra una amplia variación entre diferentes países, entre diferentes regiones dentro de un mismo país, entre diferentes razas e incluso entre diferentes estaciones del año y grupos ocupacionales (186, 237, 246, 250). La apendicitis está fuertemente asociada a la industrialización y vida urbana, siendo una enfermedad rara en poblaciones rurales y en países en desarrollo (243, 246, 251).

En países occidentales ha aumentado su incidencia en la primera mitad del siglo XX y posteriormente ha disminuido a la mitad del pico máximo alcanzado, no encontrándose una explicación satisfactoria a este fenómeno (237, 245, 251). Diversos estudios en Estados Unidos, Canadá y Europa evidencian que esta disminución ha ocurrido fundamentalmente en el grupo de edad entre los 10-19 años (182, 190, 242-244):

- i. En un estudio realizado en Dinamarca entre los años 1996-2004, en donde se describían los cambios epidemiológicos en el grupo de edad entre 0-19 años, se observó una reducción en la apendicitis no complicada en ambos sexos y en todas las edades, con una media de descenso del 27,1 % (22,7 % en varones y 31,4 % en mujeres). La tasa de incidencia en 2004 se situó entre el 1,8/10.000 en niñas menores de 4 años y el 22,96/10.000 en niños entre 10-14 años. Es destacable que la tasa de incidencia de perforación también disminuyó durante el periodo, pero de

manera menos importante, con un 10,1 % en todos los grupos. Los autores planteaban como posibles hipótesis que explicarían estos fenómenos (242):

- I. El diferente curso evolutivo de la apendicitis no complicada y perforada durante el periodo estudiado, comportándose como entidades distintas.
  - II. Los cambios en el diagnóstico y tratamiento ocurridos en los últimos años.
  - III. Un posible cambio del curso evolutivo de la enfermedad con el tiempo, en relación con cambios dietéticos que hayan modificado la flora intestinal
- ii. En un estudio epidemiológico realizado en España, donde se analizaron todas las apendicectomías con diagnóstico de apendicitis en hospitales públicos en la Comunidad Valenciana durante los años 1998-2007, se observó un leve descenso en la incidencia, no significativo en varones, y más intenso en mujeres (16 %). La tasa de incidencia en varones se situaba entre 11,7-13,2/10.000 habitantes/año, y en mujeres entre 8,1-9,4/10.000 habitantes/año. La tasa de perforación global fue del 12,1 % y el de apendicectomía negativa del 4,3 % (2,4 % en varones y 7 % en mujeres). Es destacable el aumento del uso de la ecografía (del 4 % al 20 %), mientras que el uso de la TC se incrementó levemente (hasta el 4 %), no repercutiendo en los porcentajes de apendicectomía negativa (243).
- iii. Un reciente estudio en Estados Unidos entre los años 1993-2008, observó un ligero incremento en la tasa de incidencia de apendicitis, pasando de 7,62/10.000 habitantes/año a 9,38/10.000 habitantes/año. Los individuos entre 10-19 años eran los que tenían mayor riesgo, pero en este grupo la frecuencia decreció un 4,6 %, con un incremento del 6,3 % en el grupo de 30-69 años. Este incremento era explicado por diferentes motivos (190):
- I. Los cambios demográficos en las etnias que componen la población.
  - II. La mejora en el acceso a los servicios de salud.
  - III. Los avances tecnológicos, como la TC y la laparoscopia.
  - IV. La mayor esperanza de vida de la población.
- iv. En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, en el periodo 1970-2004, se observó una disminución en la incidencia de apendicitis no complicada entre 1970-1995, con un posterior aumento leve, en relación con el incremento en el uso de la TC y la laparoscopia. Sin embargo, la apendicitis perforada se incrementó ligeramente durante todo el periodo, sin asociación con las tasas de apendicitis no complicada. Los casos de apendicectomía negativa permanecieron siempre bajos y constantes. En los casos no complicados el comportamiento era



oscilatorio, con múltiples picos más marcados en varones, a diferencia de los casos de perforación que no presentaban estos picos (Figura 17) (182).

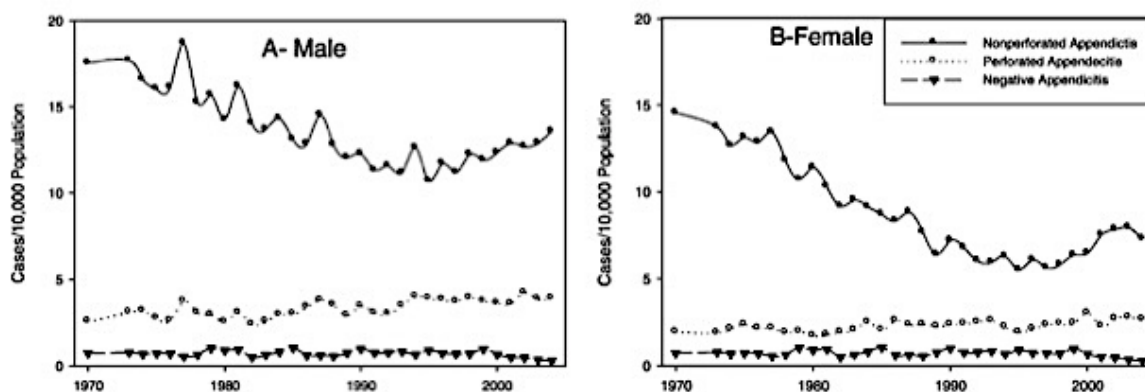


Figura 17. Comportamiento epidemiológico AA no perforada vs perforada

Fuente: Livingston EH, *et al.*, Ann Surg, 2007

Anteriores estudios epidemiológicos ya habían apuntado la posibilidad de que las apendicitis no complicada y perforada fuesen dos entidades separadas, debido a su diferente comportamiento; por ejemplo, estos estudios mostraban que la actitud restrictiva a la hora de indicar la cirugía se asociaba a una disminución de la tasa de apendicectomía negativa y de la tasa de apendicitis no complicada, pues muchos de estos casos debían resolverse espontáneamente. En cambio, esta asociación no se observaba en relación con la tasa de perforación, que permanecía estable independientemente de la edad y del grado de restricción de la indicación quirúrgica (213, 250, 252).

Este comportamiento epidemiológico diferente podría indicar que la perforación no es simplemente un estadio evolutivo avanzado de la apendicitis no complicada, sino que podrían tener mecanismos fisiopatológicos diferentes, como también evidencian algunos estudios que observan una diferente respuesta inmune, con mayores niveles sistémicos y peritoneales de IL-6 en pacientes con apendicitis perforada, que podrían indicar la existencia de una predisposición genética para su desarrollo (192, 197).

### 1.9.3 Sexo y raza

La apendicitis predomina en varones en todos los grupos de edad, con un 58-64 % de todos los casos (190, 203, 246), lo que evidencia diferencias en la susceptibilidad para su desarrollo según el sexo, probablemente en relación con diferencias genéticas (182, 250).

En la apendicitis pediátrica la relación favorable al varón es de 1,5-1,9:1, con un riesgo a lo largo de la vida del 9 % en varones y 7 % en mujeres (246, 248). La incidencia es más alta en varones entre los 10-14 años y en niñas entre los 15-19 años (237).

Estudios en Estados Unidos muestran importantes diferencias de incidencia según la raza; por ejemplo, la razas negra y asiática presentan la mitad o menos que las razas blanca e hispana. Aunque se han aducido factores socioeconómicos y dietéticos para explicar estas diferencias, probablemente los factores genéticos desempeñan un papel más relevante (190, 246, 250).

Esta hipótesis genética encuentra un soporte en la existencia de diferencias entre razas y sexos, en relación con la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad y la incidencia de enfermedades relacionadas con la función inmune (250).

#### **1.9.4 Periodo estacional**

La influencia estacional en la incidencia de apendicitis es modesta. Algunos estudios epidemiológicos han observado una mayor incidencia en verano, con picos en los meses de julio, agosto y septiembre y una menor incidencia en invierno, con mínimos en noviembre y diciembre, en posible relación con exposición a agentes infecciosos, variaciones dietéticas o exposición a determinados alérgenos ambientales (237, 250).

#### **1.9.5 Apendicitis perforada**

La tasa de apendicitis perforada es más alta en la infancia, con cifras globales pediátricas del 12-38 % (202, 203, 246, 248, 253). En un importante estudio multicéntrico de 3.393 pacientes pediátricos (rango de edad de 0-17 años) intervenidos por sospecha de apendicitis en 30 hospitales pediátricos en Estados Unidos durante un año (octubre 1999-septiembre 2000), la tasa de apendicitis perforada fue del 20-76 % (media 36,5 %) y de apendicectomía negativa de 0-17 % (media 2,6 %) (254).

No obstante, esta cifra varía significativamente con la edad, con valores más elevados a menor edad:

- I. 83 % en neonatos (255).
- II. 35-84 % en menores de 5 años (243, 256-258).
- III. 11-32 % entre 5-12 años (257, 258).
- IV. 10-20 % en adolescentes (12-15 años) (237, 259).

Una posible explicación de esta elevada proporción de apendicitis perforada es la dificultad diagnóstica debido a su clínica inespecífica a edades tempranas, con mayor frecuencia de errores y retrasos diagnósticos a menor edad, asociado a factores anatómicos que podrían contribuir a acelerar el proceso, como la mayor delgadez de la pared del apéndice y el menor desarrollo del epiplón en niños pequeños (249).

No obstante, algunos estudios epidemiológicos observan que la tasa de incidencia de apendicitis perforada es casi constante en todas las edades, siendo la tasa de incidencia de apendicitis no complicada la que varía fuertemente con la edad. La alta proporción de perforación en edades jóvenes y avanzadas podría ser consecuencia de la baja tasa de incidencia de los casos no complicados en estos grupos de edad (213, 250).

La actitud restrictiva a la hora de indicar la cirugía ante la sospecha de apendicitis también parece influir en la proporción de casos perforados. Una actitud no restrictiva implica un aumento de la tasa de incidencia de apendicectomía negativa y de apendicitis no complicada, ya que se operarán muchos pacientes que no eran apendicitis o que se resolverían espontáneamente. Esta actitud se asocia a una baja proporción de perforación, por el mayor número de casos no complicados operados y no por una menor tasa de incidencia de apendicitis perforada. Con una actitud restrictiva aumentará la proporción de perforación, no por un mayor tasa de incidencia de apendicitis perforada, sino porque se operarán menos casos no complicados, pues algunos se resolverán espontáneamente y no serán detectados (213, 250). La proporción de perforación es una medida cuestionable de la calidad en el manejo del paciente con sospecha de apendicitis; dado que es dependiente y manipulable según el grado de restricción a la hora de indicar la intervención quirúrgica, debería de utilizarse con precaución (252).

En cuanto al retraso diagnóstico, numerosos estudios encuentran únicamente relación entre la tasa de incidencia de apendicitis perforada y el retraso diagnóstico prehospitalario, sin influencia del retraso intrahospitalario (203, 260-263). Esto sugiere que la mayoría de las perforaciones ocurren en el periodo prehospitalario, lo que encaja con la hipótesis de selección debido a la resolución espontánea de la apendicitis no complicada, que explicaría el incremento de la proporción de casos perforados con el tiempo o duración de los síntomas. En base a estos datos se han establecido dos posibles modelos de la historia natural de la apendicitis, con una proporción de perforación idéntico en cada momento (Figura 18) (252):

- I. Un modelo tradicional, en donde un gran numero de pacientes con apendicitis no complicada evolucionan a perforación con el tiempo. En este caso la perforación se podría prevenir con la intervención quirúrgica urgente.
- II. Un modelo alternativo, en donde la mayoría de las apendicitis perforadas ocurren temprano, y la mayor proporción de perforación con el tiempo se explica principalmente por la hipótesis de la selección. En este modelo sólo unos pocos casos de perforación podrían prevenirse con la apendicectomía urgente.

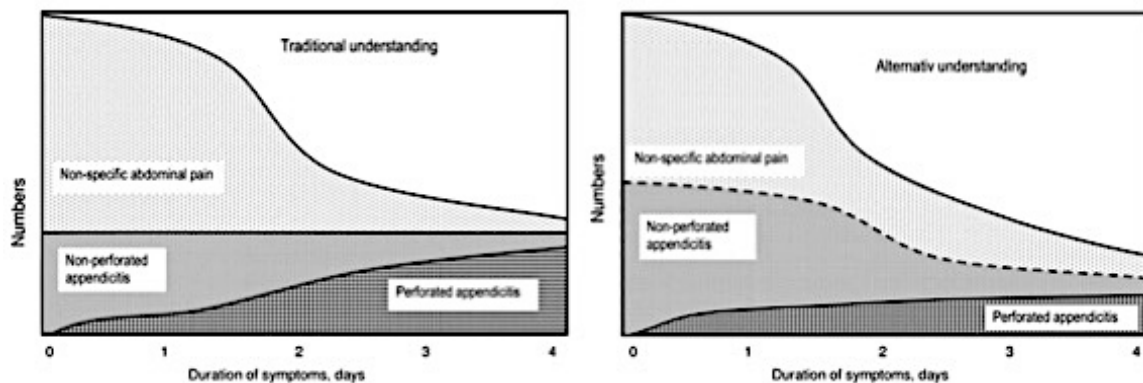


Figura 18. Modelos tradicional y alternativo de la historia natural de la AA

Fuente: Andersson RE., Wordl J Surg, 2007

Estos modelos no han sido probados pero el alternativo es más congruente con los datos epidemiológicos actuales (17).

Algunos estudios atribuyen el retraso diagnóstico y el aumento de la tasa de incidencia de perforación a factores socioeconómicos, como el nivel económico o la facilidad de acceso al Sistema de Salud (264, 265), aunque otros estudios no encuentran esta relación (248). Esta disparidad entre estudios probablemente se deba a la variabilidad de los sistemas sanitarios entre las diferentes regiones o países (238).

### 1.9.6 Apendicectomía negativa

Los avances diagnósticos han permitido que las tasas de apendicectomía negativa en niños se hayan reducido de manera importante en los últimos años. Recientes estudios detectan tasas globales del 2-4 % con variaciones significativas según la edad y el sexo. Las cifras más altas corresponden a menores de 5 años (15-25 %) y niñas postmenarquia (4-8 %), debido a la mayor dificultad diagnóstica en estos grupos, mientras que en los

escolares y adolescentes masculinos las cifras son menores (1-3 %) (248, 266). En un estudio epidemiológico en Estados Unidos, que analizó 19.019 casos en menores de 14 años durante el periodo 2000-2006, observó una tasa de incidencia de 9,4/10.000/año, con un descenso durante el periodo del 9,7 % (8,7 % en varones y 18,2 % en mujeres), reflejando probablemente la mejora diagnóstica en este periodo. Por edades la incidencia fue del 1,7/10.000/año en menores de 5 años (representando el 5,6 % de todos los casos), 8,7/10.000/año en el grupo entre 5-9 años y 17,1/10.000/año en el grupo entre 10-14 años. La apendicitis fue más común en varones (11,1/10.000/año) que en mujeres (7,7/10.000/año). La tasa de perforación fue similar entre sexos y diferente según la edad (55 % en menores de 5 años, 30 % entre 5-9 años y 24 % entre 10-14 años). La tasa de apendicitis perforada no cambió significativamente durante el periodo de estudio, aunque sí hubo una disminución del 38 % de la tasa de apendicectomía negativa (246).

### **1.9.7 Mortalidad**

La mortalidad actual de la apendicitis en niños es muy baja (<0,1 %), concentrándose la mayoría de los casos en menores de 5 años con apendicitis perforada (243, 246).

La tasa de mortalidad en Europa es de 2,44/1.000 apendicectomías, estando fuertemente relacionada con la edad (0,03/1.000 entre los 0-9 años, 0,07/1.000 entre los 20-29 años y 164/1.000 en mayores de 90 años), y con el tipo de apendicitis (0,8/1.000 en casos no complicados y 5,1/1.000 en casos perforados) (245, 267).

Algunos estudios observan un exceso de mortalidad después de la apendicectomía 3,5 veces mayor en casos no complicados, 6,5 veces mayor en apendicitis perforada y 9,1 veces mayor tras apendicectomía negativa con diagnóstico de dolor abdominal inespecífico. En este último caso, el exceso de mortalidad sólo se explica parcialmente por la condición subyacente que motivo la intervención, lo que indica que la apendicectomía no es una intervención banal (267, 268).



## 1.10 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA APENDICITIS AGUDA EN EL NIÑO

### 1.10.1 Signos y síntomas

La presentación clínica clásica de la apendicitis incluye los siguientes signos y síntomas (18, 177):

- I. Dolor periumbilical inicial, con migración hacia la FID en las primeras 24 horas.
- II. Dolor la palpación en la FID.
- III. Anorexia.
- IV. Náuseas y vómitos, que típicamente ocurren después del inicio del dolor.
- V. Fiebre, que suele aparecer a las 24-48 horas del inicio del cuadro.
- VI. Signos de irritación peritoneal localizada o generalizada como:
  - a. Signo del rebote o signo de Blumberg positivo. Incremento del dolor al liberar bruscamente la presión suave ejercida por el explorador sobre la FID. Se debe al estiramiento brusco del peritoneo parietal irritado.
  - b. Defensa muscular involuntaria a la palpación abdominal.
  - c. Signo de Rovsing positivo. Dolor en la FID cuando se palpa y presiona la FII.
  - d. Signo del obturador positivo. Dolor con la flexión y rotación interna de la cadera derecha. Aparece cuando el apéndice inflamado descansa en la pelvis y causa irritación del músculo obturador interno.
  - e. Signo del psoas positivo. Dolor con la extensión de la cadera derecha. Aparece en la apendicitis retrocecal, cuando el apéndice inflamado causa irritación del músculo psoas.

La presencia de signos y síntomas clásicos en niños de 3-12 años alcanza una especificidad del 86-98 % (257, 269), pero sólo se presentan en un 25-30 % de los casos (270). En el resto, el cuadro clínico es muy variable dependiendo de la edad y del momento de presentación, por lo que la ausencia de signos y síntomas clásicos no debe ser causa de exclusión de apendicitis (238).

En niños menores de 5 años este cuadro clínico clásico podría no ocurrir en absoluto, en probable relación con las diferencias en la fisiopatología de la enfermedad, la poca colaboración del paciente y su dificultad para relatar la información sobre los signos y síntomas (271, 272). En este grupo de edad algunos de los hallazgos clínicos clásicos, como fiebre, anorexia, migración del dolor hacia la FID y el signo del rebote, no son sensibles ni específicos. Otros signos como el de Rovsing, el del obturador y el del psoas

podrían ser difíciles de detectar y su precisión no ha sido bien establecida (270). En niños mayores y adolescentes la clínica clásica es más frecuente, aunque menos común que en adultos (18).

En un estudio prospectivo realizado en 755 pacientes pediátricos (edad media 11,9 años, rango 3-21 años) con sospecha de apendicitis, evaluados en servicios de urgencias hospitalarios, se observó que el grupo de los diagnosticados definitivamente de apendicitis (36 %) presentaron ausencia de fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) en el 83 %, migración del dolor hacia FID en el 50 %, anorexia en el 40 %, signo de rebote en el 52 %, defensa abdominal a palpación en el 45 % y percusión abdominal dolorosa en el 30 % (273).

El diagnóstico de apendicitis en niños es frecuentemente un desafío, pues el cuadro clínico clásico a menudo no está presente, ciertos hallazgos específicos son difíciles de detectar, y muchos de sus signos y síntomas coinciden con los de otras enfermedades no quirúrgicas frecuentes (238).

### **1.10.2 Signos y síntomas según la edad**

#### **1.10.2.1 Neonatos (0-30 días)**

La apendicitis neonatal es rara (255) y su baja frecuencia se ha atribuido a varios factores como su forma de pirámide invertida que dificulta su obstrucción, la dieta blanda, la posición acostada y las infrecuentes enfermedades diarreicas y respiratorias (274). En estos casos, el factor patogénico principal podría estar relacionado con la isquemia, siendo un proceso semejante a la enterocolitis necrotizante (275). También se ha asociado al aganglionismo congénito y a otras causas de obstrucción intestinal como el íleo meconial y el síndrome de tapón de meconio (276).

Según un estudio de 33 casos, los hallazgos clínicos más frecuentes serían la distensión abdominal, los vómitos y el rechazo de la alimentación (Tabla 1). Estos hallazgos clínicos no son específicos y coinciden con los presentes en otras enfermedades quirúrgicas neonatales, especialmente el vólvulo intestinal y la enterocolitis necrotizante. (255).

La mortalidad por apendicitis neonatal es aproximadamente del 28 % y refleja la dificultad para establecer un diagnóstico precoz, antes de un estado avanzado con perforación y sepsis (277).



**Tabla 1. Síntomas y signos de AA neonatal**

Distensión abdominal	75 %
Vómitos	42 %
Rechazo de la alimentación	40 %
Dolor abdominal	38 %
Sepsis	38 %
Celulitis de la pared abdominal	24 %
Dificultad respiratoria	15 %
Masa abdominal	12 %
Hematoquecia	10 %

Fuente: Schwartz KL, *et al.*, J Pediatr Surg, 2011

#### 1.10.2.2 Niño pequeño (menor de 5 años)

La apendicitis es rara a esta edad y los hallazgos típicos de fiebre, vómitos y dolor abdominal son inespecíficos, apareciendo en otras enfermedades frecuentes en este periodo. La diarrea es relativamente común en estos casos de apendicitis, dificultando el diagnóstico diferencial con la GEA, una patología más frecuente a esta edad (256, 278). Es habitual la asociación con factores de confusión diagnóstica como los procesos infecciosos intercurrentes con sintomatología inespecífica y el tratamiento antibiótico previo, que se refleja en la alta prevalencia en este grupo de la apendicitis perforada con peritonitis difusa (271, 272). Según diferentes estudios observacionales, los hallazgos clínicos más frecuentes serían el dolor abdominal, la fiebre y los vómitos (Tabla 2) (256, 278).

**Tabla 2. Síntomas y signos de AA en niños menores de 5 años**

Dolor abdominal	72-94 %
Fiebre	62-90 %
Vómitos	80-83 %
Anorexia	42-74 %
Signo de rebote	81 %
Defensa abdominal	62-72 %
Diarrea	32-46 %

Fuentes: Nance ML, *et al.*, Pediatr Emerg Care, 2007 y Sakellaris G, *et al.*, Eur J Pediatr, 2005

## 1.10.2.3 Niño escolar (5-12 años)

La apendicitis es más frecuente en este grupo de edad. El dolor abdominal, los vómitos y el dolor a palpación en la FID están presente en la mayoría de los casos. Otros síntomas prominentes incluyen fiebre, anorexia y aumento del dolor abdominal con el movimiento. La diarrea, el estreñimiento y la disuria son menos comunes, pero pueden ocurrir y dificultar el diagnóstico (177). Según un estudio observacional de 379 niños (rango de edad 3-12 años, 22 % menores de 5 años) los hallazgos clínicos más frecuentes fueron el dolor en FID, el dolor abdominal con la tos, percusión o salto, la anorexia y los vómitos (Tabla 3) (257).

**Tabla 3. Síntomas y signos de AA en niños de 5-12 años**

Máximo dolor abdominal en FID	82 %
Dificultad para caminar	82 %
Dolor abdominal con la tos/salto/percusión	79 %
Náuseas	79 %
Anorexia	75 %
Vómitos	66 %
Fiebre	47 %
Diarrea	16 %

Fuente: Colvin JM, *et al.*, *Pediatr Emerg Care*, 2007

## 1.10.2.4 Adolescente (12-19 años)

Los hallazgos clínicos en este grupo de edad son similares a los presentes en adultos y a menudo incluyen los clásicos hallazgos de anorexia, dolor inicialmente periumbilical que migra posteriormente hacia FID y vómitos. La información respecto a la historia menstrual y la actividad sexual es necesaria para diferenciar los problemas ginecológicos en la niña postmenarquia (238).

En general, la temperatura tiene un valor limitado en el diagnóstico de apendicitis y se asocia a numerosos procesos que cursan con dolor en FID. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 4.950 casos (edad media 23 años, rango 1-82 años) de apendicectomía por sospecha de apendicitis (apendicitis no complicada 66 %, apendicectomía negativa

13,2 %), no se observaron diferencias significativas en relación con la temperatura corporal entre los grupos de apendicitis y no apendicitis (203).

No obstante, su poder discriminatorio aumenta con el examen seriado, sobre todo en adolescentes y adultos. Un estudio prospectivo de 420 pacientes adultos y adolescentes (edad media 21 años, rango 10-86 años) con sospecha de apendicitis, en los que se realizó toma de temperatura corporal en el momento de la admisión y 4-8 horas después, observó que su poder discriminatorio se incrementó tras la observación (área bajo curva ROC aumentó de 0,56 a 0,77 en casos de apendicitis y de 0,63 a 0,86 en casos de apendicitis complicada). Se concluía afirmando que la temperatura presenta escaso valor diagnóstico inicialmente, pero su poder de discriminación aumenta tras la observación, especialmente en casos complicados, siendo similar al valor diagnóstico de la PCR (279).

### **1.10.3 Examen físico**

A pesar de sus limitaciones, un cuidadoso examen físico es clave para el diagnóstico de apendicitis. Un examen fiable requiere que el paciente esté tranquilo y coopere, por lo que el médico debe ganarse la confianza del niño (280). La exploración abdominal debe realizarse antes de procedimientos más invasivos del examen general como la exploración de oídos o faringe. Se recomienda que el niño con sospecha de apendicitis reciba analgesia en relación con el grado de dolor, incluyendo opioides IV. En el pasado, la analgesia para los pacientes con sospecha de apendicitis fue desaconsejada debido a la creencia errónea de que el control del dolor enmascararía la clínica y provocaría errores diagnósticos al ocultar los signos y síntomas definitivos de la enfermedad. Actualmente, ensayos clínicos pediátricos indican que el diagnóstico de apendicitis en niños no se altera significativamente cuando los pacientes reciben medicación IV opiácea para el control del dolor (18).

- i. Un ensayo clínico realizado en 108 niños (rango de edad 5-16 años) con sospecha de apendicitis, que recibieron morfina IV o suero salino mientras eran evaluados en un servicio hospitalario, observó que la administración de morfina no se asoció con un aumento de índices de apendicitis perforada, apendicectomía negativa, ni admisiones para observación tras valoración quirúrgica, y sí a un mayor y significativo alivio del dolor (281).
- ii. Otro ensayo clínico en 90 niños (rango de edad 8-18 años) evaluados en un servicio hospitalario por sospecha de apendicitis, mostró que la administración de

morfina a dosis de 0,1 mg/kg no retrasó la toma de decisión quirúrgica, cuando se comparó con la administración de suero salino, ni se asoció a un incremento de la tasa de perforación. No obstante, la morfina a la dosis administrada, no disminuyó más el dolor que el suero salino (282).

Aunque ambos estudios podrían no haber tenido suficientes casos para realmente detectar diferencias significativas, ningún ensayo clínico observó efectos adversos en el manejo quirúrgico de estos pacientes, y sus resultados apoyan el tratamiento precoz del dolor en el niño mayor y adolescente con sospecha de apendicitis (281, 282).

No hay estudios que hayan evaluado el uso de analgesia en niños pequeños con sospecha de apendicitis, aunque muchos autores la recomiendan basándose en su experiencia (283).

Los hallazgos que podrían encontrarse en el examen físico abdominal del paciente pediátrico con apendicitis son (18, 177):

- I. Los niños con apendicitis prefieren permanecer inmóviles, a menudo con una o ambas caderas flexionadas, y no suelen encontrarse demasiado incómodos siempre que no sean molestados.
- II. La irritación peritoneal causa rigidez, disminuyendo el movimiento de la pared abdominal anterior durante la respiración normal.
- III. El dolor generalizado con defensa de la pared abdominal suele ocurrir en casos de peritonitis difusa debido a apendicitis perforada.
- IV. El dolor localizado con defensa abdominal, cerca del punto de McBurney (signo de McBurney), es un signo clínico fiable de apendicitis. Este hallazgo podría ser menos obvio cuando el apéndice se encuentra retrocecal, retroileal o pélvico.
- V. El dolor abdominal puede ser también provocado al caminar, saltar o toser. Cuando el apéndice se encuentra en posición retrocecal, retroileal o pélvico estas maniobras podrían generar menos dolor o molestias.
- VI. La perforación puede provocar un alivio o mejoría temporal del dolor abdominal, resultado del cese de la distensión de la pared apendicular.

Aunque el signo de rebote o signo de Blumberg es también un signo fiable de irritación peritoneal, algunos autores recomiendan que no se utilice, debido a que es muy doloroso en niños con apendicitis, lo que genera pérdida de confianza y cooperación,

ofrece la misma información que la percusión, que es menos dolorosa, y puede ser falsamente positivo (284, 285). Otros hallazgos presentes, pero menos útiles son:

- I. Fiebre de bajo grado (38-38,5°C) o inestabilidad de la temperatura en neonatos.
- II. Cojera o dolor en la cadera derecha.
- III. Letargia o irritabilidad.
- IV. Dolor pélvico derecho o masa abdominal a la palpación o en el tacto rectal.

En un metaanálisis realizado en 2004 sobre la capacidad diagnóstica de diferentes síntomas, signos y pruebas de laboratorio, en casos de adultos y niños con sospecha de apendicitis, se observó que los signos de irritación peritoneal (signo de rebote, dolor a la percusión y defensa abdominal) y la migración del dolor hacia FID tenían un elevado poder de discriminación (área bajo la curva ROC de 0,70-0,68) y poder predictivo de apendicitis (LR positivo de 2,96-1,99), aunque inferiores a los de las variables de respuesta inflamatoria. También se destacaba que el tacto rectal no tenía poder discriminatorio (área bajo la curva ROC de 0,51) (286).

En un estudio observacional retrospectivo en el que se evaluaron 97 pacientes pediátricos con sospecha de apendicitis (edad media 10,7 años), la precisión diagnóstica en los 33 niños sometidos a tacto rectal (75 %) no presentó diferencias significativas (287). En un reciente revisión sistemática sobre la utilidad del tacto rectal en el diagnóstico de apendicitis, que incluía pacientes pediátricos y adultos, se observó que su sensibilidad (44-55 %) y especificidad (44-75 %) eran muy bajas en ambos grupos (288). La recomendación actual es que el tacto rectal no es necesario en todos los casos, aunque podría ser útil en situaciones dudosas, si es realizado por un examinador experto (288).

El tratamiento antibiótico previo al examen físico del niño con sospecha de apendicitis altera los hallazgos y disminuye la confianza del examinador en relación al examen, causando retraso diagnóstico y modificación de la decisión quirúrgica (289).

#### **1.10.4 Duración de los síntomas**

La tasa de perforación de la apendicitis se correlaciona con la duración de los síntomas, de manera que es baja en las primeras 12-24 horas desde el inicio del cuadro, incrementándose progresivamente de manera proporcional al retraso diagnóstico (290). Algunos autores afirman que en el grupo de edad menor de 5 años la evolución es más rápida, con mayores tasas de apendicitis perforada en el periodo 24-48 horas (271).

- i. En un estudio retrospectivo observacional de 219 pacientes adultos y niños con apendicitis (rango de edad de 5-80 años) se observó que cuando el tiempo desde el inicio de los síntomas al momento de la operación era superior a 36 horas, el riesgo de apendicitis perforada aumentaba. Este riesgo en pacientes con menos de 36 horas de síntomas sin tratar era menor o igual del 2 %, aumentando posteriormente un 5 % por cada periodo de 12 horas añadido sin tratamiento. Los autores concluyen que no se debería retrasar el tratamiento más allá de las 36 horas desde el inicio de los síntomas (290).
- ii. En un estudio prospectivo de 202 niños apendicectomizados por sospecha de apendicitis (media de edad 11 años, rango 3-17 años) se observó que el riesgo de perforación se incrementaba de manera lineal con el tiempo de evolución de los síntomas, iniciándose a partir de las primeras 12 horas y duplicándose cada 6 horas durante los primeros 2 días (0 % a las 12 horas, 10 % a las 18 horas, 20 % a las 24 horas y 40 % a las 36-48 horas). A partir de las 48 horas el riesgo de perforación superaba el 40 % (291).
- iii. Estudios previos describían tasas de perforación del 7-39 % en pacientes tratados en las primeras 24-48 horas y del 33-71 % después de este periodo (260, 265).

En numerosos estudios se ha observado que el riesgo de apendicitis perforada se correlaciona con el periodo prehospitalario, con escasa o nula influencia del manejo hospitalario (182, 252, 291). Según algunos autores, este hecho sería debido a que la severidad de la apendicitis, que es el factor principal que condiciona los resultados, está ya determinada en el momento de la presentación hospitalaria (269, 292).

### 1.11 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DE LA APENDICITIS AGUDA EN EL NIÑO

La historia clínica y el examen físico son considerados la piedra angular en el diagnóstico de la apendicitis (202, 293), aunque otras herramientas como las pruebas de laboratorio y de imagen, ayudan de manera importante en el proceso. En los últimos años se han desarrollado reglas de predicción y protocolos que integran datos clínicos y pruebas diagnósticas, con el objetivo de lograr mayor eficiencia y precisión.

El error diagnóstico de la apendicitis es frecuente, alcanzando cifras globales del 30-50 % en la valoración inicial (272, 294), debido fundamentalmente a la variable presentación de la apendicitis pediátrica, con clínica más inespecífica a menor edad, y al amplio diagnóstico diferencial del dolor abdominal en el niño. Diferentes autores apuntan las siguientes tasas de error diagnóstico de apendicitis según la edad (41, 295, 296):

- a. 70-100 % en menores de 3 años.
- b. 19-57 % entre 3-5 años.
- c. 12-28 % entre 5-12 años.
- d. 15 % en adolescentes (12-15 años).

Este error se asocia a un retraso diagnóstico y terapéutico que incrementa la tasa de apendicitis perforada (290, 297) y su morbilidad asociada, lo que implica una mayor estancia hospitalaria, un retraso en la incorporación a las actividades normales y un significativo aumento de los costes económicos (241, 298, 299), además de ser una causa frecuente de demandas por mala praxis (272, 300). Se ha observado que este error es menor cuando los pacientes son valorados por especialistas pediátricos (248).

La apendicectomía negativa es otra de las consecuencias del error diagnóstico. Su tasa es muy variable en la literatura con cifras que oscilan entre 1-30 %, representativo de las diferencias importantes en el manejo de la apendicitis (202, 248, 253, 279, 298).

Tradicionalmente se consideraba más seguro realizar la intervención en casos dudosos, afirmando que la extirpación del apéndice normal era preferible a la apendicitis perforada (301, 302), por lo que una tasa de apendicectomía negativa del 10-20 % era considerada una buena práctica quirúrgica, e incluso se creía necesaria para mantener una baja tasa de perforación (303-305). Recientemente muchos autores cuestionan estas cifras, en base a los riesgos y los costes de la cirugía innecesaria, y a la evidencia de poder descender la tasa de apendicectomía negativa, sin aumentar la tasa de apendicitis perforada, gracias a los avances diagnósticos (246, 268).

Algunos estudios encuentran la misma tasa de complicaciones tras apendicectomía negativa que tras apendicitis no complicada, con complicaciones tempranas, como infección de herida quirúrgica, íleo paralítico prolongado o infección respiratoria, hasta en un 11 %, y complicaciones tardías, como la obstrucción intestinal, hasta en un 5 % (306). Además habría que añadir el trastorno emocional, la disrupción social y los costes económicos que supone esta morbilidad. Todo esto hace que algunos consideren a la cirugía innecesaria, no como un efecto inevitable de la decisión clínica, sino como una complicación más de la apendicitis (307, 308).

Recientes estudios muestran que la tasa de apendicectomía negativa varía según la edad y el sexo, con una frecuencia más alta en pacientes menores de 5 años (16 %) y en niñas postmenarquia (5 %), debido al mayor número de errores diagnósticos en estos grupos, mientras que en el resto las tasas son menores (1-2 %) (266).

En casos dudosos, donde la apendicitis complicada es poco probable, el diagnóstico correcto es más importante para minimizar la morbilidad que el diagnóstico rápido. La precisión diagnóstica puede ser mejorada de manera segura en estos casos, mediante la observación hospitalaria con evaluaciones clínicas, pruebas de laboratorio y/o de imagen seriadas (177, 293, 309). Esta medida es costoefectiva, especialmente si está disponible una unidad de observación que evite el ingreso (238). Esta observación hospitalaria podría ser criticada porque incrementa el riesgo de perforación debido al retraso diagnóstico y terapéutico, pero este retraso intrahospitalario no se asocia a un incremento de la tasa de perforación ni a otros efectos adversos (279, 291), y sí a una reducción de la tasa de apendicectomía negativa y de los costes sanitarios (240).

La observación domiciliaría podría estar indicada en situaciones de bajo riesgo de apendicitis, aunque es fundamental para que esta estrategia resulte beneficiosa, que los padres o familiares sean adecuadamente instruidos para que, si no observan mejoría, traigan al paciente para reevaluación clínica preferiblemente en menos de 10 horas y siempre antes de las 24 horas (310).



### 1.11.1 Pruebas de laboratorio

En general las pruebas de laboratorio no presentan una alta sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico de apendicitis, por lo que su capacidad de discriminación es limitada (238).

Las pruebas solicitadas habitualmente ante la sospecha de apendicitis son (177):

- a. Cifra absoluta de leucocitos en sangre.
- b. Cifra absoluta de neutrófilos en sangre.
- c. Porcentaje de neutrófilos.
- d. Concentración sérica de la PCR.
- e. Análisis de orina (macroscópico, físicoquímico y microscópico).

Un análisis de orina debe ser realizado siempre en niños con sospecha de apendicitis, para identificar una posible infección del tracto urinario o nefrolitiasis. Los pacientes con apendicitis pueden tener piuria (7-25 %) y ocasionalmente hematuria, debido a la irritación del uréter o la vejiga, por lo que estos hallazgos no deben utilizarse para excluir el diagnóstico (280, 295). La bacteriuria normalmente no se encuentra si la muestra es recogida adecuadamente (311).

En niñas tras la menarquia se debe realizar la prueba de embarazo (HCG en orina) por la posibilidad de embarazo ectópico ante cuadros de dolor abdominal (312).

Actualmente no existe ninguna prueba de laboratorio que tenga el suficiente poder discriminatorio para que pueda ser utilizada como única prueba diagnóstica de apendicitis, por lo que sus resultados deben de integrarse siempre dentro de la valoración clínica y radiológica del paciente (279, 313).

#### 1.11.1.1 Cifra absoluta de leucocitos, neutrófilos y porcentaje de neutrófilos

En la literatura los valores más aceptados a partir de los cuales se consideran elevados estos parámetros, a efectos de diagnóstico de apendicitis, serían una cifra absoluta de leucocitos mayor de 10.000/ $\mu$ L, una cifra absoluta de neutrófilos mayor de 7.500/ $\mu$ L y un porcentaje de neutrófilos mayor de 75 % (203, 285).

Las cifras absolutas de leucocitos y neutrófilos están elevadas en sangre en el 73-96 % de los pacientes con apendicitis (203, 269), pero no son específicas, porque aparecen en muchas otras enfermedades que cursan con dolor abdominal, por lo que su utilidad para discriminar la apendicitis es limitada (18, 203, 314).

La sensibilidad y especificidad de estas pruebas es muy variable en la literatura médica, con cifras del 55-89 % y 43-66 %, respectivamente (311, 315-317).

- i. Un estudio observacional de 280 niños (edad 3-18 años) evaluados por sospecha de apendicitis, con síntomas de menos de 24 horas de duración, mostró que la cifra absoluta de leucocitos mayor de  $14.600/\mu\text{L}$  y la cifra absoluta de neutrófilos mayor de  $11.000/\mu\text{L}$ , tenían una sensibilidad del 68 % y 69 % y una especificidad del 96 % y 75 %, respectivamente (318).
- ii. En un estudio observacional de 772 niños (edad 1-19 años) con dolor abdominal no traumático, se observó que la elevación de la cifra absoluta de leucocitos, la elevación de la cifra absoluta de neutrófilos y el porcentaje de neutrófilos mayor de 80 %, tenían una sensibilidad del 79 % y una especificidad del 80 % para el diagnóstico de apendicitis (319).

La elevación de los neutrófilos, definida como un porcentaje mayor del 75 % de la cuenta de leucocitos (320), parece ser más útil como parámetro inflamatorio en el 1º día del inicio del dolor, pues los procesos inflamatorios e infecciosos se asocian a activación de los neutrófilos en las primeras 3-6 horas del inicio del proceso (321). El incremento observado entre la primera determinación y los exámenes posteriores incrementan su precisión diagnóstica. En un estudio observacional prospectivo de 225 pacientes (edad media  $29,9 \pm 19,3$  años, rango 4-87 años) se observó que cuando el aumento del porcentaje de neutrófilos era superior a 3,2 % en el 1º día, con respecto a la determinación inicial, la probabilidad de apendicitis se incrementaba (322).

La respuesta leucocitaria está reducida en niños menores de 5 años, por lo que no es un buen marcador de apendicitis en este grupo de edad (311).

La presencia de granulocitos inmaduros en sangre periférica indica un incremento en la activación de la médula ósea que se asocia a infección y sepsis, pero no aporta beneficio diagnóstico adicional a las cifras absolutas de leucocitos y neutrófilos (323).

Aunque hay estudios que relacionan la disminución de la cifra absoluta de leucocitos con la disminución de la probabilidad de apendicitis (324), la leucopenia, especialmente linfopenia, podría ocurrir en casos complicados (325), por lo que debe ser siempre interpretada en el contexto clínico y junto a otros parámetros inflamatorios (279).

La apendicitis se asocia con el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (192, 193) que se caracteriza por la presencia de signos y síntomas clínicos de inflamación.

Según la definición de la Conferencia de Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica debe incluir al menos 2 de los siguientes 4 marcadores (326):

- I. Temperatura superior a 38,5°C o inferior a 36°C.
- II. Taquicardia.
- III. Taquipnea.
- IV. Leucocitosis o leucopenia (el rango normal para el diagnóstico del síndrome entre los 6 y 18 años es de 4.500-13.500/ $\mu$ L).

Su valoración en el paciente es una herramienta útil de predicción clínica. En un estudio pediátrico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en la apendicitis, se observó que se presentaba hasta en el 30 % de los pacientes y que era un importante indicador de morbilidad, asociándose a una mayor proporción de apendicitis complicada (44 % vs 20 %), mayor tasa de complicaciones (2,5 veces más probabilidad de absceso intraabdominal postoperatorio) y mayor estancia hospitalaria (327).

#### 1.11.1.2 Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR recibe su nombre por su capacidad para precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*. Fue la primera proteína de fase aguda descrita y es un marcador de inflamación y daño tisular (328).

Los reactantes de fase aguda son un grupo complejo y multifuncional de proteínas que aumentan su concentración en sangre como respuesta inespecífica al daño tisular asociado a la infección, la inflamación y las neoplasias malignas. Incluyen proteínas del complemento, proteínas de la coagulación, inhibidores de proteasas, proteínas fijadoras de metales y PCR. Algunas incrementan su concentración en sangre en un 50 %, como el complemento, otras alcanzan el 100 % como la haptoglobina, la  $\alpha$ 1-antitripsina o el fibrinógeno, y otras llegan a varias veces el 100 % sobre su línea basal, como la PCR y el amiloide A sérico. La síntesis de estas proteínas por los hepatocitos es modulada por citoquinas que se originan en el lugar patológico. La IL-1 $\beta$ , la IL-6 y el FNT son los reguladores más importantes de la síntesis de PCR (328).

La concentración sérica media de PCR en individuos sanos es inferior a 10 mg/L. La PCR se une a residuos de fosfocolina y galactosa y a otros polisacáridos y peptidopolisacáridos de bacterias, hongos y parásitos, activa la vía clásica del complemento y actúa como una opsonina. Estudios in vitro sugieren que la PCR activa neutrófilos, inhibe la agregación plaquetaria, inicia la degranulación de plaquetas,

estimula la actividad de células NK, facilita reacciones citotóxicas contra células infectadas y microorganismos y estimula la actividad tumoricida de monocitos y macrófagos. Se une también a ácidos nucleicos, heparina, histonas y mielina, lo que sugiere que juega un papel directo en la eliminación de tejidos necróticos (329).

La síntesis hepática de PCR se inicia 4-6 horas después del estímulo, duplicándose su concentración cada 8 horas, de manera que su nivel sanguíneo se eleva de manera significativa a partir de las 12-24 horas y alcanza el pico a las 36-50 horas. Su vida media es de 4-7 horas y es constante bajo todo tipo de condiciones de salud y enfermedad, de manera que refleja directamente la intensidad del proceso patológico que estimula su producción (330, 331). Cuando el estímulo cesa, la PCR cae rápidamente en sangre, lo que hace que sea un preciso marcador de la actividad de la enfermedad, superior a otros reactantes de fase aguda (332, 333).

En la práctica clínica se utiliza como un marcador bioquímico de inflamación inespecífico, que determina de la presencia y actividad de procesos inflamatorios o infecciosos y monitoriza la respuesta al tratamiento (328, 334). Los procesos inflamatorios leves-moderados y los procesos víricos causan generalmente elevaciones de PCR de 10-40 mg/L, mientras que procesos inflamatorios severos y las infecciones bacterianas, provocan elevaciones de 40-200 mg/L. Niveles superiores a 200 mg/L se encuentran en infecciones bacterianas severas y quemaduras. No obstante, valores de PCR superiores a 100 mg/L pueden ocurrir en infecciones víricas causadas por CMV, adenovirus, virus influenza, virus del sarampión, mixovirus parotiditis y otros virus (335).

La sensibilidad y especificidad de la PCR para el diagnóstico de apendicitis varían ampliamente en la literatura, con cifras del 58-100 % y 28-93 %, respectivamente (18, 316, 318, 332, 336-339). La PCR tiene menos sensibilidad que la cifra absoluta de leucocitos, cuando el periodo de evolución del cuadro clínico es inferior a 24 horas, en cambio su sensibilidad es mayor cuando la evolución es de 24-48 horas (318, 338, 340).

La PCR no discrimina la apendicitis con exactitud, especialmente en estadios iniciales de la enfermedad donde su valor se superpone con los presentes en otros procesos (337, 341), pero si es útil para diferenciar los casos complicados de los no complicados (316, 331). Diferentes estudios observacionales muestran que una PCR elevada podría diferenciar la apendicitis no complicada, asociada a cifras de 10-50 mg/L, de la complicada, que suele tener cifras superiores a 50 mg/L (311, 341-343). No

obstante, estas cifras elevadas pueden observarse en otros procesos que cursan con dolor abdominal, por lo que siempre deben ser interpretados en el contexto clínico (341).

#### 1.11.1.3 Otras pruebas de laboratorio

##### *I. Procalcitonina (PCT)*

La PCT es la prehormona precursora de la Calcitonina, codificada por el gen CALC-I en el cromosoma 11 y secretada principalmente por células neuroendocrinas C del tiroides y K del pulmón. En individuos sanos suele ser indetectable en sangre, con niveles inferiores a 0,1 ng/ml, pues en ausencia de estímulo inflamatorio la transcripción del gen CALC-I es suprimida. Su nivel aumenta cuando se incrementa la expresión del gen CALC-I en los tejidos, principalmente hígado, pulmón páncreas, riñón y testículo, por el estímulo de endotoxinas bacterianas, principalmente lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas, citoquinas proinflamatorias (FNT $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) y diversas situaciones clínicas no infecciosas (politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis, cirugía mayor, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes, neoplasias) (344, 345).

Su concentración aumenta rápidamente tras el estímulo infeccioso, detectándose a las 2-3 horas, con un pico máximo a las 6-12 horas y con una vida media de 24 horas. En ausencia de estímulos posteriores, su valor vuelve a la normalidad hacia el 3º día, pero permanecerá elevado mientras no se resuelva el proceso (346). La PCT se incrementa de manera importante en la inflamación sistémica grave de origen bacteriano, con un aumento menor en infecciones virales, infección localizada o en procesos inflamatorios de origen no infeccioso (344). Se ha demostrado que actúa como mediador proinflamatorio, tiene propiedades relacionadas con la quimiotaxis de los monocitos y modula la producción de óxido nítrico (347, 348).

El nivel sérico de PCT inferior a 0,5 ng/ml indica que la bacteriemia no es probable, valores entre 0,5-2 ng/ml representan una zona incierta para el diagnóstico de infección sistémica y cifras superiores a 2 ng/ml identifican a pacientes con alta probabilidad de sepsis grave o shock séptico. Los valores superiores a 10 ng/ml generalmente se encuentran en procesos infecciosos con fallo multiorgánico (349).

La PCT es útil en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, pues su concentración aumenta en proporción a la gravedad del cuadro, siendo un buen indicador pronóstico que informa del desarrollo de la infección y de posibles complicaciones, ayuda a identificar

pacientes en riesgo de shock y monitoriza la evolución de la enfermedad y la eficacia de las medidas terapéuticas (350).

Su determinación se ha mostrado útil en el diagnóstico de apendicitis en niños:

- i. Un estudio prospectivo de 212 niños intervenidos por sospecha de apendicitis (edad media  $9,4 \pm 2,6$  años) mostró que la PCT superior a 0,5 ng/ml indicaba apendicitis complicada con una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 94 % (315).
- ii. Un estudio prospectivo de 209 niños (edad media  $10,5 \pm 3,6$  años, rango 1-18 años) con sospecha de apendicitis, encontró que la utilidad diagnóstica de la PCT fue inferior a la mostrada por la leucocitosis y PCR, por lo que no se recomendaba su uso rutinario en estos casos (351).
- iii. Un estudio prospectivo de 111 niños (edad media 8,7 años, rango 1-17 años) con diagnóstico de apendicitis, observó que el nivel de PCT superior a 0,18 ng/mL identificaba casos complicados con una sensibilidad del 97 %, una especificidad del 80 % y un VPP del 72 %. Se concluía que su elevación sugería la existencia de un caso complicado (352).
- iv. Una revisión sistemática y metaanálisis de la utilidad de la cifra absoluta de leucocitos y las concentraciones séricas de PCR y PCT para el diagnóstico de apendicitis que incluyó 7 estudios, 4 de ellos pediátricos, concluía que los 3 marcadores inflamatorios tenían una baja sensibilidad y LR negativo como herramientas diagnósticas de exclusión de apendicitis, aunque observó que la PCT superaba a la PCR en precisión diagnóstica en casos complicados (353).

La ausencia de incremento significativo de la PCT en casos no complicados se explicaría por la etiología no bacteriana de la apendicitis, de modo que sólo cuando la participación bacteriana es importante, tras la translocación sistémica en casos complicados, el estímulo para la producción de PCT es suficiente (354).

## *II. Bilirrubina*

Varios estudios han observado que es un marcador útil de apendicitis, con una alta especificidad para el diagnóstico de casos perforados (355-357). En una reciente revisión sistemática de 5 estudios, 3 de los cuales incluían pacientes pediátricos, se observó que la bilirrubina tenía una sensibilidad del 38-77 %, especificidad del 70-87 %, VPN del 82-93 % y VPP del 21-51 % para el diagnóstico de apendicitis perforada (358).

El mecanismo de aumento de la bilirrubina se explica por la traslocación bacteriana asociada a la inflamación del apéndice, mediante la cual bacterias como la *Echerichia coli* alcanzan el hígado, vía sistema venoso portal (180). Estas bacterias interfieren con la microcirculación hepática, lo que induce daño celular y compromete la excreción de ácidos biliares (359). Además, se ha demostrado que la *Echerichia coli* induce hemólisis intravascular, lo que contribuiría al aumento de la bilirrubina circulante en sangre (360).

### *III. Calprotectina*

La calprotectina es una proteína citosólica que constituye el 60 % de las proteínas solubles en los neutrófilos humanos (361). Tiene propiedades bacteriostáticas y su concentración en sangre se incrementa de 5 a 40 veces en procesos inflamatorios e infecciosos al ser liberada por los neutrófilos activados (362). Podría ser útil para el diagnóstico de apendicitis aisladamente o en combinación con otros marcadores, como la cifra absoluta de leucocitos y la PCR (363).

La calprotectina puede encontrarse en heces, donde su concentración es 6 veces mayor a la plasmática (364). La calprotectina fecal es un marcador de inflamación intestinal neutrofílica, con estrecha correlación entre su concentración y la excreción fecal de leucocitos (365). Las células epiteliales del intestino también presentan calprotectina en su citoplasma, de manera que los procesos que impliquen destrucción o daño de la mucosa intestinal la incrementarán en heces (366). La calprotectina fecal está marcadamente elevada en la enfermedad inflamatoria intestinal (367) y su concentración se correlaciona con la valoración endoscópica e histológica de la enfermedad (368), siendo de ayuda en el diagnóstico diferencial con otras causas de disfunción intestinal (365). En la apendicitis existe un incremento de excreción leucocitaria fecal y un daño mucoso intestinal, por lo que esta proteína podría ser un marcador útil para diferenciarla de otras patologías, como por ejemplo la fiebre mediterránea familiar (369).

### *IV. Interleucina-6 (IL-6)*

La IL-6 sérica parece un buen predictor de apendicitis que se correlaciona bien con la severidad de la enfermedad (370, 371), aunque no aporta una mejora significativa con respecto a los marcadores comúnmente usados (314, 372). Un estudio prospectivo de 82 niños (edad media 9,9 años, rango 3-14 años) con sospecha de apendicitis (60 % apendicitis) en los que se evaluaron signos clínicos, ecográficos y pruebas de laboratorio que incluían cifra absoluta de leucocitos, PCR e IL-6, observó que la mayor precisión

diagnóstica la obtuvo la ecografía (92,9 %), siendo la IL-6 la de mayor precisión entre las pruebas de laboratorio (77,6 %) (370).

#### *V. D-lactato*

El D-lactato, esteroisómero de la L(+)-lactato, es producido únicamente por el metabolismo bacteriano y es un marcador de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (373). Algunos estudios realizados en adultos han observado que aumenta en pacientes con apendicitis y que se correlaciona con la severidad del cuadro (374). No obstante, estudios en pacientes pediátricos no lo encuentran útil (351).

#### *VI. Proteína del grupo de alta movilidad Box1*

Esta proteína ha sido recientemente identificada como un factor inflamatorio, que desempeña un papel crucial en la sepsis grave y su expresión se correlaciona estrechamente con la severidad de la enfermedad (375). Es una proteína muy abundante en el núcleo de células eucariotas, con múltiples funciones como estabilizar la formación del nucleosoma y participar en la transcripción, recombinación y reparación del ADN (376). Es secretada activamente por macrófagos y monocitos activados y es liberada pasivamente por células dañadas y necróticas, actuando como una potente citoquina proinflamatoria (377). Estudios en pacientes adolescentes y adultos han observado que su concentración sanguínea se incrementa en casos de apendicitis con respecto a individuos sanos, duplicándose en la apendicitis no complicada y cuadruplicándose en la complicada, con buena correlación positiva con la PCR (378).

#### *VII. Proteína de unión al lipopolisacárido*

Es una proteína sintetizada principalmente en los hepatocitos que actúa como mediador inflamatorio. Su transcripción genética es inducida por la IL-1 y la IL-6, alcanzando su máxima concentración en sangre a las 24-48 horas tras el estímulo (379). Algunos factores identificados que aumentan su síntesis son las endotoxinas y las bacterias Gram negativas (380). Su concentración sérica normal es de 5-15 mg/ml, aumentando hasta 10-50 veces durante la reacción de fase de aguda (381). En recientes estudios en pacientes adultos parece un buen marcador de apendicitis con alto valor pronóstico, presentando una buena correlación con la severidad de la enfermedad (382).



### *VIII. Otros marcadores*

Otros muchos posibles marcadores de apendicitis han sido evaluados:

- i. Amiloide A sérico. Familia de proteínas sintetizadas por el estímulo de citoquinas relacionadas con procesos inflamatorios como la IL-1, IL-6 y el FNT $\alpha$ . La isoforma Amiloide A sérico-1 se incrementa en plasma a las 2-3 horas de la activación del sistema inmune y vuelve a los niveles normales a los 5-7 días de finalizado el proceso desencadenante (383).
- ii. Lactoferrina. Proteína liberada por los neutrófilos activados (362).
- iii. Glicoproteína  $\alpha$ 1 rica en leucina (384).
- iv. Elastasa leucocitaria (385).
- v. Fosfolipasa A2 (386).
- vi. Expresión de CD64 en neutrófilos (371).

Hasta ahora no se ha encontrado ningún marcador de apendicitis que mejore a la cifra absoluta de leucocitos y PCR (342, 387).

#### 1.11.1.4 Combinación de pruebas de laboratorio

Cuando los valores de la cifra absoluta de leucocitos y de la PCR se combinan, su utilidad para el diagnóstico de apendicitis aumenta, alcanzando cifras de sensibilidad y especificidad del 90-95 % en algunos estudios. A mayor cifra absoluta de leucocitos y de PCR, mayor probabilidad de apendicitis y viceversa, observándose una correlación entre el incremento de ambos valores y la severidad de la apendicitis (286, 331, 337, 339, 341, 342, 351, 388). Algunos estudios en pacientes adultos sugieren que su medición conjunta podría llegar a reducir la tasa de apendicectomía negativa hasta en un 25 % (389).

En un metaanálisis realizado en 2004 sobre la capacidad diagnóstica de diferentes síntomas, signos y pruebas de laboratorio en casos de adultos y niños con sospecha de apendicitis, se observó que las variables de respuesta inflamatoria, como la cifra absoluta de leucocitos, cifra absoluta de neutrófilos, porcentaje de neutrófilos y valor de PCR, eran las que presentaban mayor poder de discriminación (área bajo la curva ROC de 0,78-0,75) y poder predictivo de apendicitis (LR positivo de 7,09-2,39), por lo que la probabilidad de apendicitis era baja cuando estas variables eran normales o no estaban presentes (LR negativo de 0,24-0,39). Estas variables también eran las de mayor capacidad discriminatoria (área bajo la curva ROC de 0,85-0,87) y mayor poder predictivo (LR positivo de hasta 7,20) para apendicitis perforada, de manera que la

apendicitis perforada era muy improbable ante una cifra absoluta baja de leucocitos y neutrófilos, y una PCR inferior a 10 mg/L (LR negativo de 0,20-0,11) (286).

Se ha observado que la combinación de variables de respuesta inflamatoria podría tener el mismo poder discriminatorio para apendicitis que la combinación de los hallazgos clínicos, ofreciendo una información diagnóstica adicional sobre las variables clínicas (390). En un estudio prospectivo de 257 pacientes adultos y niños con sospecha de apendicitis, se observó cómo el área bajo la curva ROC de un modelo de regresión logística basado en signos y síntomas clínicos, se incrementó de 0,85 a 0,92 cuando fue añadida la información de las variables inflamatorias (336).

El poder predictivo y discriminatorio aumenta considerablemente cuando dos o tres variables inflamatorias se combinan. La apendicitis es más probable cuando más de dos variables están incrementadas (LR positivo mayor de 10), siendo improbable cuando todos los marcadores de inflamación son normales (LR negativo menor de 0,10) (286).

Las pruebas de laboratorio no deben ser interpretadas de forma aislada y siempre se debe tener presente el contexto clínico del paciente. En muchos casos, la combinación de hallazgos clínicos característicos y la elevación de las cifras absolutas de leucocitos, neutrófilos y/o PCR son suficientes para un diagnóstico adecuado (391). En base a diferentes estudios observacionales, hasta en un 50 % de pacientes pediátricos puede indicarse la cirugía según los hallazgos clínicos y las pruebas de laboratorio, sin necesidad de pruebas de imagen, obteniéndose tasas bajas de apendicectomía negativa (5-6 %) (241, 392).

De manera similar, los valores normales de las cifras absolutas de leucocitos y neutrófilos han sido utilizados para predecir un bajo riesgo de apendicitis como un componente de algunas reglas de predicción clínica (393-396).

Un estudio que evaluaba la utilidad diagnóstica de apendicitis de varios marcadores inflamatorios (cifra absoluta de leucocitos, PCR, calprotectina y amiloide A sérico) en una población de 233 pacientes sospechosos de apendicitis (77 casos de apendicitis confirmados) en niños y adultos (edad media 30,3 años, rango 5-79 años), encontró que ningún marcador aislado discriminaba con precisión, y que los mejores resultados se obtenían combinando varios marcadores mediante modelos de regresión logística multivariable. La combinación de la cifra absoluta de leucocitos con amiloide A sérico obtenía una sensibilidad y especificidad del 75 % (área bajo la curva ROC de 0,80),

mientras que la combinación de la cifra absoluta de leucocitos y la PCR mostraba una sensibilidad del 82 % y especificidad del 70 % (área bajo la curva ROC de 0,80). Se concluía afirmando que la cifra absoluta de leucocitos tenía una sensibilidad equivalente o incluso mejor que los otros marcadores (387). Considerando que cuando una prueba tiene una alta sensibilidad, su valor negativo es efectivo para excluir el diagnóstico (397), se observó que la cifra absoluta de leucocitos inferior a 7.500 células/ $\mu$ L, unido a una baja sospecha clínica, identificaba un subgrupo de pacientes que podían ser dados de alta sin otras pruebas, siempre que fuese posible la reevaluación en las siguientes 12-24 horas (387).

Cuando la cifra absoluta de leucocitos y PCR son normales, es poco probable la apendicitis (389, 398), pero no la excluyen completamente (probabilidad de apendicitis no complicada inferior al 5 % y de apendicitis complicada prácticamente 0 %), por lo que se recomienda la reevaluación del paciente tras un periodo de observación, si persiste o empeora el cuadro clínico, para reducir la tasa de apendicectomía negativa (316, 342, 351, 399).

En un estudio prospectivo observacional de 209 niños (edad media  $10,5 \pm 3,6$  años, rango 1-18 años) con sospecha de apendicitis, se determinó que el punto de corte óptimo más discriminativo de la cifra absoluta de leucocitos era 12.000/ $\mu$ L (OR de 4,90, sensibilidad del 71 % y especificidad del 66 %) y el punto de corte óptimo más discriminativo de PCR era 30 mg/L (OR de 4,41, sensibilidad del 70 % y especificidad del 65 %). Combinando ambos valores, el poder discriminativo aumentaba significativamente (OR de 7,75, sensibilidad del 42 % y especificidad del 91 %). Otros factores de riesgo significativos identificados eran el signo del psoas (OR de 4,85), el dolor con el salto (OR de 3,64) y el dolor al caminar (OR de 2,56). Se concluía afirmando que el clínico debe tener un alto índice de sospecha de apendicitis en un niño con dolor en FID y cifra absoluta de leucocitos superior a 12.000/ $\mu$ L y PCR superior a 30 mg/L, pues en estos casos la enfermedad es 7,75 veces más probable (351)

#### 1.11.1.5 Pruebas de laboratorio seriadas

Las pruebas de laboratorio como la cifra absoluta de leucocitos, cifra absoluta de neutrófilos y concentración sérica de PCR, repetidas tras 6-12 horas de evolución, ayudan a diferenciar pacientes con apendicitis y a discriminar los casos no complicados de los complicados (279, 324, 388, 398, 400).

- i. Un estudio retrospectivo de 542 pacientes adultos y niños (edad media de  $22,3 \pm 19,4$  años, rango 0-89 años) intervenidos por sospecha de apendicitis, mostró que la PCR era un importante parámetro predictivo de apendicitis y apendicitis complicada, cuando se observaban sus valores seriados en los primeros 3 días desde el inicio de los síntomas. La probabilidad de apendicitis se incrementaba de manera importante cuando la cifra de PCR era superior a 15 mg/L el 1º día, superior a 40 mg/L el 2º y superior a 105 mg/L el 3º día. No obstante, su valor predictivo en el 1º día no era significativo, en probable relación con el retraso en la elevación del nivel sérico de 12-24 horas que muestran los estudios cinéticos. La probabilidad de apendicitis complicada aumentaba significativamente cuando la cifra de PCR era superior a 33 mg/L el 1º día, superior a 85 mg/L el 2º y superior a 120 mg/L el 3º día (331).
- ii. Un estudio prospectivo de 420 pacientes adultos y niños (edad media 21 años, rango 10-86 años) con sospecha de apendicitis en los que se realizó la cifra absoluta de leucocitos, cifra absoluta de neutrófilos y concentración sérica de PCR en el momento del ingreso hospitalario y 4-8 horas después, concluyó que el poder discriminatorio de todos los marcadores inflamatorios se incrementó tras la observación (el área bajo la curva ROC aumentó de 0,56-0,77 en el 1º examen a 0,75-0,85 en el 2º), siendo la variación de PCR en el 2º examen el único cambio de variable que tuvo un valor diagnóstico significativo. Este incremento de PCR fue un indicador de apendicitis independientemente del valor inicial, siendo su aumento mayor en casos de apendicitis complicada (31,1 mg/L vs 14,1 mg/L). Las variaciones de los otros marcadores inflamatorios no mostraron diferencias significativas (279).
- iii. Un estudio prospectivo de 594 niños (rango de edad 4-18 años) con sospecha de apendicitis, en los que se evaluaron la utilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio (cifra absoluta de leucocitos y concentración sérica de PCR), regla de predicción Alvarado y pruebas de imagen (ecografía y TC), observó que los leucocitos el 1º día de evolución y la PCR el 2º y 3º día tenían un valor predictivo de apendicitis, y la PCR el 1º, 2º y 3º día tenía un valor predictivo de apendicitis perforada comparable a la regla Alvarado y a la TC, mejorando a la ecografía. Los mejores puntos de corte de estos parámetros para diagnosticar apendicitis, según el área bajo la curva ROC, fueron una cifra absoluta de leucocitos de 11.000/ $\mu$ L el 1º día y una PCR de 25 mg/L el 2º día y de 89 mg/L el 3º día, y para diagnosticar

apendicitis perforada una PCR de 24 mg/L el 1º día, 50 mg/L el 2º día y 119 mg/L el 3º día. Se concluía afirmando que estos marcadores, realizados en diferentes momentos del periodo evolutivo, son un método diagnóstico útil, barato, objetivo y rápido, que evita la realización de pruebas de imagen (398).

- iv. En un estudio prospectivo de 198 niños (rango de edad 5-14 años) intervenidos por sospecha de apendicitis (62 % apendicitis no complicada, 24 % apendicitis perforada, 14 % apendicectomía negativa), la precisión diagnóstica de la cifra absoluta de leucocitos disminuyó ligeramente (del 90 % al 80 %) tras las primeras 12-24 horas desde el inicio de los síntomas, manteniéndose posteriormente constante. Este hecho se explicaba debido al secuestro de leucocitos circulantes por parte de los tejidos inflamados, que provocaba la disminución de la cifra de leucocitos en sangre con respecto al pico inicial observado en las primeras 12-24 horas. La precisión diagnóstica de la PCR disminuía a partir de las 48 horas del inicio del cuadro (del 80 % al 70 %), debido a que alcanzaba su pico en sangre en ese momento (388).
- v. En un estudio observacional prospectivo de 225 pacientes adultos y niños (edad media  $29,9 \pm 19,3$  años, rango 4-87 años) con sospecha de apendicitis, en los que se repitieron las pruebas de laboratorio tras un periodo de observación de 6-10 horas, se observó que el incremento del porcentaje de neutrófilos en el 1º día de evolución y del nivel sérico de la PCR en el 2º y 3º día tenían un importante valor predictivo. Una variación del porcentaje de neutrófilos superior a 3,2 % el 1º día y un aumento de la PCR superior a 9,5 mg/L en el 2º día y superior a 17,0 mg/L en el 3º día, incrementaban significativamente la probabilidad de apendicitis. Estos parámetros inflamatorios podían estar elevados en otros procesos abdominales en el momento de la evaluación clínica, pero no se observaba el incremento entre la 1ª y 2ª determinación que se asociaba a los casos de apendicitis. Se concluía afirmando que la repetición de las pruebas de laboratorio, tras cortos periodos de observación, es un método válido y económico en casos dudosos (322).
- vi. Un estudio prospectivo de 258 pacientes pediátricos (media de edad 11,5 años, rango 1-18 años) con sospecha de apendicitis, en los que se repitieron las pruebas a las 8-12 horas de la 1ª evaluación, se observó que un aumento del porcentaje de neutrófilos superior al 3 % en el 1º día de evolución y un aumento de la concentración sérica de PCR superior a 4,5 mg/L en el 2º día, y superior a 15,0

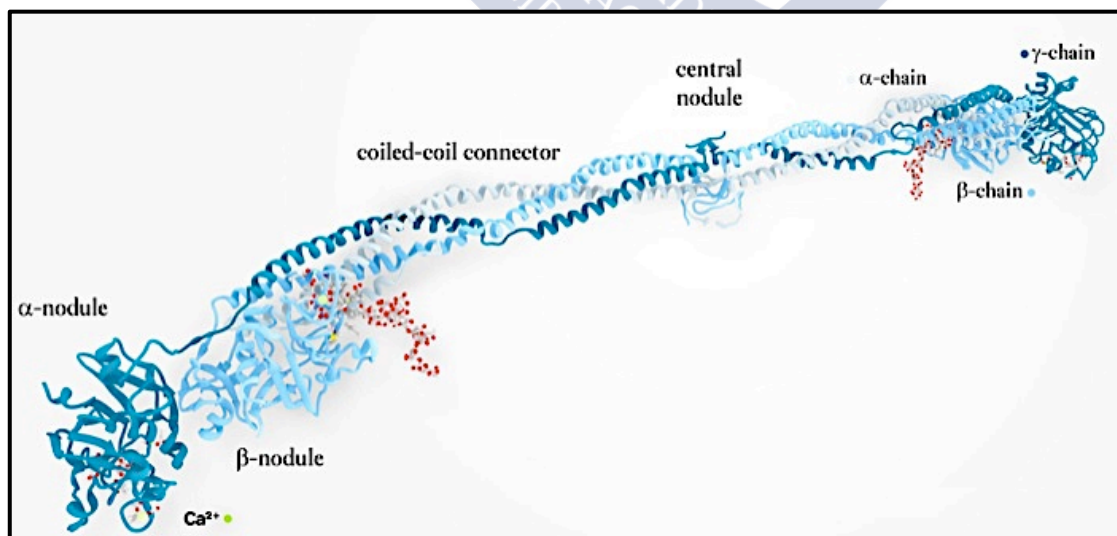
mg/L en el 3º día, eran útiles en la distinción de apendicitis de otros procesos de dolor abdominal. Se concluía que el porcentaje de neutrófilos en el 1º día de evolución y la PCR en el 2º y 3º día, eran parámetros útiles en el diagnóstico, y que las variaciones descritas entre la 1º y 2ª determinación 8-12 horas más tarde, incrementaban significativamente la probabilidad de apendicitis (400).

- vii. En un estudio prospectivo de 217 pacientes pediátricos (media de edad 11,2 años, rango 1-18 años) con sospecha de apendicitis, en los que se repitieron las pruebas de laboratorio a las 6 horas de la 1ª evaluación, se observó que el aumento de la PCR incrementaba significativamente la probabilidad de apendicitis si era superior a 4,80 mg/L, y de apendicitis complicada si era superior a 9,45 mg/L. Se concluía afirmando que la determinación seriada de la PCR era útil para diferenciar la apendicitis de otras causas de dolor abdominal, con un significativo valor predictivo de apendicitis y apendicitis complicada (401).

#### 1.11.1.6 Fibrinógeno

##### *I. Estructura y función hemostática del fibrinógeno*

El fibrinógeno, factor I de la coagulación, es una glicoproteína plasmática homodimérica sintetizada en el hepatocito, en la que cada molécula consta de tres cadenas polipeptídicas ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  y  $\gamma$ ) unidas por puentes disulfuro (Figura 19) (402).



**Figura 19. Molécula de fibrinógeno humano**

Fuente: <http://3dciencia.com/blog/?p=571>  
Acceso el 17/06/2015

La trombina escinde las cadenas A $\alpha$  y B $\beta$  para liberar fibrinopéptidos A y B, de modo que los monómeros de fibrina resultantes experimentan una polimerización para formar el coágulo insoluble de fibrina, que a su vez es lisado por el sistema fibrinolítico endógeno, formando los productos de degradación de la fibrina (402). El fibrinógeno es capaz de unirse a diferentes receptores o moléculas de adhesión, expresadas en células de los sistemas hematopoyético, inmunitario y nervioso (403) y participa en la agregación plaquetaria uniéndose al receptor de superficie integrina  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 (receptor GP IIb/IIIa) que expresan las plaquetas activadas (Figura 20) (402).

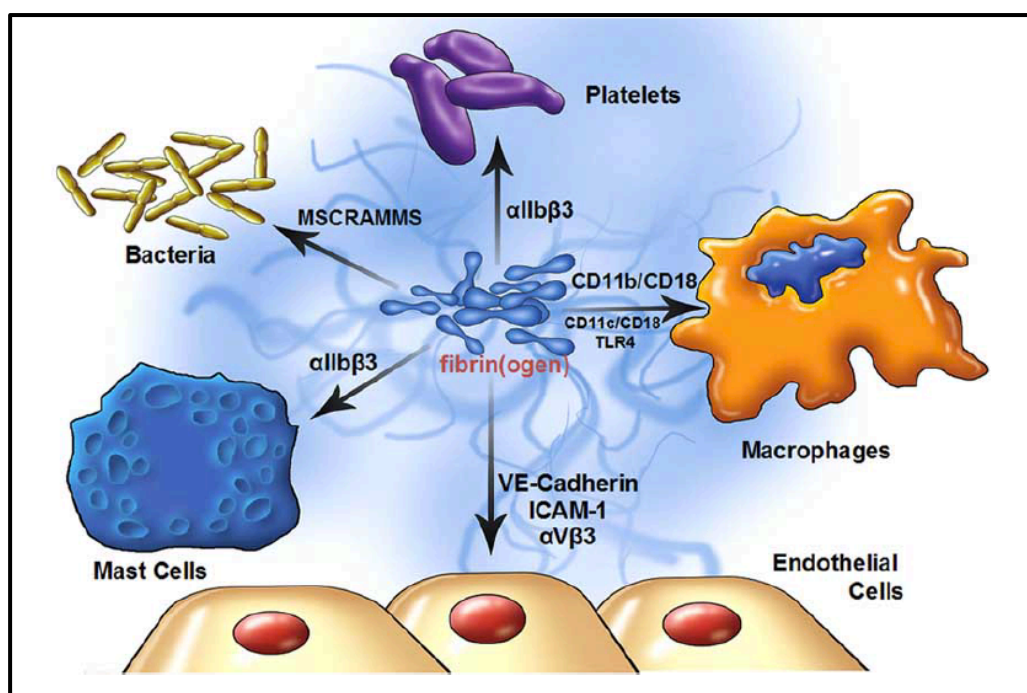


Figura 20. Receptores celulares y células diana del fibrinógeno

Fuente: Adams RA., *Current Medicinal Chemistry*, 2007

## II. Funciones proinflamatorias del fibrinógeno

Las funciones proinflamatorias del fibrinógeno y sus péptidos derivados están asociadas a su capacidad para unirse a receptores y activar una gran variedad de células del sistema inmunitario que participan en la respuesta inflamatoria (404). La extensión del reclutamiento leucocitario y la acción proinflamatoria de los leucocitos migratorios determinan la intensidad de la reacción inflamatoria. El fibrinógeno y sus péptidos derivados interactúan con los leucocitos migratorios en las zonas de inflamación, alcanzando el compartimento extravascular por exudación (405).

Estudios *in vitro* demuestran que puede alterar profundamente la función leucocitaria, conduciendo a cambios en la migración o propagación celular, fagocitosis y quimiotaxis, mediante la expresión de quimioquinas y citoquinas, degranulación y otros procesos (405). Muchos de sus efectos en la actividad de los leucocitos parecen estar mediados por el receptor integrina  $\alpha M\beta 2$ , específico de los leucocitos (406).

El fibrinógeno actúa como un modulador inflamatorio e induce funciones específicas en numerosas enfermedades (colitis, colitis asociada al cáncer, metástasis tumoral, distrofia muscular, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, infección bacteriana) (403). En la infección bacteriana contribuye a frenar el crecimiento y diseminación de las bacterias, uniéndose a proteínas específicas de su pared celular denominadas adhesinas, como por ejemplo las proteínas M estreptocócicas, con las que forma complejos proteicos que promueven la adhesión plaquetaria y la formación del coágulo (407).

### *III. Fibrinógeno y apendicitis aguda*

Existe una intensa interacción entre el sistema inmune y el sistema de la coagulación, de modo que muchos procesos inflamatorios asocian alteraciones hemostáticas, que van desde pequeños cambios en algunos parámetros a graves situaciones clínicas como la CID (408).

La apendicitis es un proceso inflamatorio localizado que en ocasiones progresa hacia un síndrome de respuesta inflamatorio sistémico, presente hasta en un 30 % de los casos en niños (327). En este síndrome participan citoquinas proinflamatorias activadas por endotoxinas y exotoxinas bacterianas (192, 193, 326, 408).

Los estudios sobre los cambios en los parámetros de la coagulación asociados a la apendicitis, incluyendo el fibrinógeno, son escasos en la literatura médica y básicamente han sido realizados en pacientes adultos (409-411).

- i. Un estudio retrospectivo de los parámetros de la coagulación preoperatorios en 702 pacientes adultos ( $32,35 \pm 13,23$  años) con diagnóstico confirmado de apendicitis, y 697 adultos sometidos a cirugía menor en el mismo periodo, mostró los siguientes resultados:
  - Tendencia a la prolongación del TP en casos de apendicitis, que se correlaciona positivamente con la severidad de la enfermedad, especialmente con la apendicitis perforada.



- No se apreciaron diferencias significativas en el TTPA según el tipo de apendicitis.
  - El nivel de fibrinógeno se incrementó significativamente en la apendicitis y mostró una correlación positiva con la severidad de la enfermedad, especialmente con la apendicitis perforada y el absceso intraabdominal.
  - El TP, el fibrinógeno y la cifra absoluta de leucocitos tenían un VPN alto y un VPP bajo para el diagnóstico de apendicitis complicada, siendo el fibrinógeno el mejor parámetro (VPP del 48,79 % y VPN del 84,58 %).
  - Se concluía afirmando que el fibrinógeno podría ser útil como indicador de exclusión de apendicitis complicada (409).
- ii. Un estudio prospectivo de 201 pacientes adultos (edad media  $24,8 \pm 7,7$  años, rango 20-57 años) con sospecha de apendicitis, en los que se determinó el fibrinógeno Clauss preoperatoriamente (límite normal 400 mg/dl), mostró los siguientes resultados:
- El mejor punto de corte para fibrinógeno fue 245,5 mg/dl (sensibilidad del 70 %, especificidad del 50 %, VPP del 92 %, VPN del 17 % y precisión diagnóstica del 68 %), siendo la probabilidad de apendicitis 2,38 veces mayor cuando el fibrinógeno superaba ese valor.
  - El fibrinógeno tenía una eficacia similar a la cifra absoluta de leucocitos y a la regla de predicción Alvarado en el diagnóstico de apendicitis, aumentando proporcionalmente con la severidad de la enfermedad.
  - La probabilidad de apendicitis fue 51 veces mayor cuando el fibrinógeno, la cifra absoluta de leucocitos y la regla de predicción Alvarado, estaban por encima de los niveles de corte (245 mg/dl, 11.900 leucocitos/ $\mu$ L y valor 7, respectivamente), con una sensibilidad del 85 %, especificidad del 90 %, VPP de 99 %, VPN del 43 % y precisión diagnóstica del 86 %.
  - Los autores concluían que el fibrinógeno era útil en el diagnóstico de la apendicitis, especialmente para diferenciar la apendicitis no complicada de la complicada (410).
- iii. Un reciente estudio retrospectivo en 466 niños con diagnóstico confirmado de apendicitis (edad media 7,6 años, rango 1-14 años) en los que se evaluó el fibrinógeno preoperatoriamente, mostró los siguientes resultados:
- Su nivel era significativamente mayor en la apendicitis perforada.

- La especificidad de la concentración plasmática de fibrinógeno superior a 500 mg/dl (no especifica el método de medición) para la apendicitis perforada era del 82 % (25 % para la leucocitosis superior a 12.000 leucocitos/ $\mu$ L y 34 % para la PCR superior a 8 mg/L) con una sensibilidad del 74 % (76 % para la leucocitosis y 94 % para la PCR).
- Se concluía afirmando que el fibrinógeno podía ser un buen marcador de apendicitis perforada, con aceptable sensibilidad y mayor especificidad que la cifra absoluta de leucocitos y la PCR (411).

#### *IV. Determinación de la concentración plasmática de fibrinógeno*

En condiciones fisiológicas, la concentración plasmática de fibrinógeno varía entre 200-400 mg/dl, con una vida media de alrededor de 4 días (412). El fibrinógeno plasmático se reduce en algunas enfermedades hereditarias (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia), hepatopatías (síntesis reducida), coagulopatías de consumo y situaciones de terapia trombolítica o hemodilución. Aumenta en determinadas situaciones fisiológicas (embarazo, menopausia o ejercicio físico agudo) y patológicas, como procesos traumáticos o enfermedades asociadas a daño vascular, infección o inflamación, considerándose un reactante de fase aguda (404).

El nivel bajo de fibrinógeno plasmático se utiliza en la práctica clínica para predecir el riesgo de sangrado, mientras que el nivel alto es un marcador de inflamación sistémica y de riesgo de enfermedad cardiovascular (402).

Existen diferentes métodos para determinar la concentración de fibrinógeno en plasma (413).

- i. Métodos inmunológicos. El plasma es incubado con anticuerpos específicos que forman complejos inmunes con el fibrinógeno. Estos complejos posteriormente se miden o detectan por difusión y precipitación en gel de agarosa (método RID), por dispersión de la luz (método inmunonefelométrico) o mediante la utilización de un segundo anticuerpo (método ELISA). Estos métodos no son funcionales, pues estiman la cantidad de fibrinógeno activo e inactivo (moléculas no reactivas), de modo que son poco específicos para determinar su capacidad coagulante.
- ii. Método de recuperación o análisis del coágulo. Se basa en la cuantificación directa de la fibrina generada en el coágulo. Se añade trombina al plasma citratado y durante un largo periodo de incubación se convierte todo el fibrinógeno en

fibrina, que posteriormente se cuantifica mediante espectrofotometría. Es el método funcional de referencia al ser altamente preciso y reproducible, pero requiere mucho tiempo y no es adecuado para aplicaciones clínicas. Este coágulo podría incluir altas cantidades de productos de degradación de la fibrina que incrementan el valor del fibrinógeno obtenido con respecto a otros métodos.

- iii. Método de tasa de coagulación o método Clauss. Mide el tiempo de formación del coágulo añadiendo al plasma citratado una cantidad estandarizada de trombina. La medición se realiza generalmente mediante un coagulómetro automático. No es una medida directa del fibrinógeno en plasma, sino una estimación en función del tiempo de trombina. Es el método funcional generalmente utilizado en la práctica clínica, aunque requiere de reactivos comerciales y cierto tiempo para su realización. Su resultado dependerá del protocolo empleado, de la fuente y composición de los reactivos utilizados, de la presencia de altas concentraciones de productos de degradación de la fibrina (CID, tratamiento trombolítico) y de la proporción existente de las moléculas de fibrinógeno de diferente peso molecular.
- iv. Método de cuantificación del fibrinógeno derivado. Es una estimación que realiza un coagulómetro foto-óptico durante el cálculo del TP o del TTPa, según los cambios en la absorbancia durante la formación del coágulo. Los productos de degradación de la fibrina no interfieren con este método, pero sí lo hacen el analizador, los reactivos comerciales y los calibradores utilizados. La gran ventaja de este método funcional es que permite un importante ahorro económico, ya que su costo es nulo siempre que se determinen el TP y TTPa (402, 414).

Los estudios que comparan los niveles de fibrinógeno plasmático obtenidos por diferentes métodos como el Clauss, el derivado del TP y los métodos inmunológicos, concluyen que dentro de los rangos normales, la variabilidad observada permite que sean comparables, con buena correlación entre las muestras analizadas en individuos sanos sin patología que afecte a la coagulabilidad plasmática (413, 414).

En un importante estudio prospectivo de la capacidad predictiva del nivel de fibrinógeno en relación con el riesgo cardiovascular y la mortalidad, que incluyó 13.278 pacientes, se compararon diversos métodos de determinación, incluyendo métodos Clauss, derivado del TP e inmunológicos. Se observó que no existían diferencias significativas entre ellos, recomendado que la elección del método, en la práctica clínica, dependiese de factores prácticos (415).

*V. Fibrinógeno derivado del TP y fibrinógeno Clauss*

La concentración de fibrinógeno determinada por el método derivado del TP es significativamente más alta que la obtenida por Clauss en determinadas condiciones que afectan a la coagulación, como la CID, hemolisis, hepatopatía, enfermedad renal, disfibrinogenemia, hipofibrinogenemia, reacción de fase aguda, alta concentración de fibrinógeno y tratamiento anticoagulante o trombolítico (402, 413, 414). Esta variabilidad se debe a varias causas:

- i. La presencia de productos de degradación de la fibrina en plasma. Estos productos son variables según el estado patológico e interfieren en el proceso de formación del coágulo, inhibiendo la tasa de conversión del fibrinógeno a fibrina. Al prolongar el tiempo de formación del coágulo, los productos de degradación de la fibrina influyen en la determinación del fibrinógeno mediante el método Clauss, no afectando al método derivado del TP (402, 414).
- ii. La heterogeneidad del fibrinógeno plasmático. Es consecuencia de la heterogeneidad de las tres cadenas que lo constituyen, resultantes de diferentes productos de transcripción-traducción y posteriores modificaciones por procesos de digestión parcial por trombina, plasmina y elastasa leucocitaria. Según su peso molecular, el fibrinógeno pueden subdividirse en tres grupos principales: alto peso molecular, bajo peso molecular y bajo peso molecular prima (70 %, 25 % y 5 % respectivamente, del fibrinógeno total en condiciones normales), que coagulan a diferente velocidad; por ejemplo, el fibrinógeno de alto peso molecular coagula mucho más rápido que el de bajo peso, de manera que incrementos relativos del primero, con fibrinógeno total constante, conducirán a un aparente incremento del fibrinógeno, si se determina mediante el método Clauss (416).
- iii. Las diferencias en las propiedades individuales de los métodos y en las calidades de los estándares disponibles comercialmente en relación a los reactivos, calibradores y analizadores (413).

Esta variabilidad no permite que se pueda establecer un rango común de referencia para ambos métodos y hace imposible el desarrollo de un algoritmo que compense las diferencias específicas. Esto hace que la extrapolación y comparación de resultados entre los métodos deba de realizarse con cuidado y sólo en grupos de pacientes bien caracterizados, siendo muy importante el especificar siempre el tipo de método que se utiliza en cada paciente o grupo de pacientes, y su rango de referencia (413).

### 1.11.2 Reglas de predicción clínica

Las reglas de predicción clínica han sido definidas como herramientas de toma de decisión que cuantifican la importancia relativa de 3 o más variables, obtenidas de la anamnesis, el examen físico y las pruebas complementarias, para proporcionar la probabilidad de un resultado o sugerir una acción diagnóstica o terapéutica, para un paciente individual. Estas reglas de predicción, si están rigurosamente desarrolladas y correctamente validadas, permiten reducir la incertidumbre y mejorar la precisión de la decisión médica (417).

La jerarquía de evidencia de las reglas de predicción, publicada por el Grupo de Trabajo de la Medicina Basada en la Evidencia, establece los siguientes niveles (418):

- I. Nivel 1. Regla de nivel 2 que ha supuesto un impacto en forma de cambio en el comportamiento clínico con consecuencias beneficiosas.
- II. Nivel 2. Regla ampliamente validadas en múltiples escenarios.
- III. Nivel 3. Regla validada prospectivamente en una única muestra.
- IV. Nivel 4. Regla desarrollada pero no validada.

Varias reglas de predicción para el diagnóstico de apendicitis en adultos han conseguido tasas de apendicectomía negativa (FP) del 5-17,5 % y tasas de apendicitis no detectada (FN) del 0-7 % (419-421). En muchos casos, su posterior intento de validación por otros grupos no ha logrado reproducir los resultados iniciales (tasas de apendicectomía negativa del 13-37 % y de apendicitis no detectada del 1-13 %), por lo que algunos autores no las recomiendan como herramienta diagnóstica estándar (422-424).

En las últimas décadas se han desarrollado diversas reglas de predicción para el diagnóstico de apendicitis en el niño y su uso clínico se asocia a un incremento de la precisión diagnóstica, una disminución de la tasa de perforación y una reducción en el uso de pruebas de imagen (425-427).

Varios autores han intentado validar prospectivamente las diferentes reglas de predicción en niños, con resultados dispares. Algunos las encuentran herramientas útiles y con importante precisión diagnóstica (238, 285, 422), pero otros refieren que su rendimiento no supera al del juicio clínico del médico experimentado (428-430), y que su sensibilidad, especificidad y VP no son suficientes para la toma de decisiones en la práctica clínica (431).

Para el desarrollo y análisis de las reglas de predicción, formadas por diferentes variables, es necesario considerar dos factores importantes:

- I. El poder discriminatorio de las variables utilizadas. En un metaanálisis realizado en 2004 sobre el valor diagnóstico de diferentes variables de la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio en casos de sospecha de apendicitis en adultos y niños, se observó que la combinación de variables aumentaba de manera importante su poder discriminatorio. Las mejores variables eran las pruebas de laboratorio que valoran la respuesta inflamatoria, los hallazgos clínicos de irritación peritoneal (signo de rebote, dolor con la percusión y defensa abdominal) y la historia de migración del dolor hacia FID, por lo que se aconsejaba su valoración en el proceso diagnóstico (286).
- II. La población en la que se estudian las variables. La selección de la población de estudio es importante, pues el valor diagnóstico de una variable depende de la incidencia de la enfermedad y del espectro de enfermedades en dicha población. El rendimiento diagnóstico de una variable será evaluado más adecuadamente en la población en la cual se tiene intención de utilizar, por lo que la población apropiada para el estudio del diagnóstico clínico de apendicitis serán los pacientes ingresados en el hospital con sospecha clínica de la enfermedad (286).

#### 1.11.2.1 Pediatric Appendicitis Score (PAS)

El PAS publicado en el año 2002, se desarrolló tras evaluar prospectivamente a 1.170 niños (edad 4-15 años) con dolor abdominal sospechoso de apendicitis, durante un periodo de 5 años. El objetivo era crear una regla de predicción que aumentara la precisión diagnóstica y redujera la tasa de apendicectomía negativa. Se realizó un análisis de regresión logística lineal múltiple de parámetros clínicos y analíticos, creando una regla que comprende 8 variables estadísticamente significativas (Tabla 4) (285).

A estas variables se les asignó un valor en función de su sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica, de manera que la regla finalmente categoriza a los pacientes según el riesgo de apendicitis en una escala de 10 puntos. Los pacientes con masa apendicular (plastrón y/o absceso intraabdominal) fueron excluidos del estudio. Aplicando el PAS retrospectivamente al grupo de estudio, presentaba una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 92 %, un VPP del 96 % y un VPN del 99 %, observándose una reducción en la tasa de apendicectomía negativa (<5 %). Según este estudio, el PAS

menor o igual a 5 no era compatible con el diagnóstico de apendicitis, recomendándose la observación, mientras que el PAS mayor o igual a 6 sí era compatible, por lo que se indicaba directamente la cirugía (285).

**Tabla 4. Pediatric Appendicitis Score**

<b>Variables</b>	<b>Puntuación</b>
Dolor a palpación en FID	2
Dolor con la tos/salto/percusión	2
Migración del dolor hacia FID	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Temperatura >37,3°C	1
Leucocitos >10.000/ $\mu$ L	1
Neutrófilos >7.500/ $\mu$ L	1

Fuente: Samuel M., J Pediatr Surg, 2002

El PAS ha sido evaluado en grandes series de pacientes con resultados variables. Algunos autores lo encuentran útil, aunque ninguno ha sido capaz de reproducir la precisión diagnóstica que mostraba en su primera descripción (393, 395, 431):

- i. En una evaluación prospectiva del PAS en 246 niños (edad 4-18 años) con sospecha de apendicitis, aplicando el valor 6 como punto de corte para determinar la indicación de apendicectomía, el VPP del PAS fue del 54 %. Se concluía afirmando que el PAS era útil, pero sin suficiente VPP para ser utilizado en la práctica clínica como un único método para indicar la cirugía (431).
- ii. En una validación prospectiva del PAS en 287 niños (edad 4-17 años) con sospecha de apendicitis, los pacientes diagnosticados de apendicitis tenían una media del PAS de  $7,6 \pm 2,4$  y los pacientes sin apendicitis de  $5,6 \pm 2,1$ . El punto de corte del PAS mayor o igual a 6 mostraba un VPP del 67,5 %, un VPN del 78,6 %, una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 50 %. En este estudio se realizó una estratificación por sexos que mostró un rendimiento sensiblemente mejor en varones. También se observó una significativa variabilidad en la recogida de las variables entre los observadores, incluso entre clínicos experimentados, con un 83,5 % de acuerdo interobservador, en probable relación con la dificultad de obtención y subjetividad de algunas variables. Se concluía

afirmando que su VP no era suficiente para ser recomendado como un único método diagnóstico (432).

Los síntomas, signos clínicos y otras variables valoradas en esta regla de predicción, aparecen y varían en función de la progresión del cuadro clínico, de modo que el tiempo de evolución debe considerarse. En un estudio del valor diagnóstico del PAS en diferentes momentos de la evolución clínica, realizado en 1.395 niños (edad 3-18 años) con sospecha de apendicitis, se observó que el PAS es útil en el diagnóstico de apendicitis en el 1º, 2º y 3º día. Ningún niño con PAS menor o igual a 3 en los dos primeros días y menor o igual a 4 en el 3º día, fue diagnosticado de apendicitis. El mejor punto de corte para el diagnóstico fue el valor 7 en los dos primeros días, y el valor 6 en el 3º día (433).

El PAS puede ser de ayuda en la predicción de la severidad de la apendicitis y de las complicaciones postoperatorias. En un estudio observacional prospectivo de 112 niños (edad 1-18 años) con sospecha de apendicitis, categorizados según el PAS, se observó que los niños con PAS menor o igual a 5 tenían una baja probabilidad de apendicitis complicada, baja tasa de complicaciones postoperatorias y corta estancia hospitalaria, mientras que aquellos con PAS mayor o igual a 9 se asociaban a una alta probabilidad de apendicitis complicada, mayor tasa de absceso intraabdominal postoperatorio y mayor estancia hospitalaria (434).

Probablemente el aspecto más importante del PAS es su capacidad de estratificar al paciente según el riesgo de apendicitis, usando síntomas, signos y pruebas de laboratorio.

- i. En una validación prospectiva del PAS en 849 niños (edad 1-17 años), con sospecha de apendicitis, se observó que, entre los finalmente diagnosticados de apendicitis, sólo el 2,4 % tenían un PAS menor o igual a 2, por lo que dar de alta a estos pacientes sin una posterior evaluación, tenía un riesgo de apendicitis no detectada del 2 %. El 61 % tenían un PAS mayor o igual a 7, de manera que si se operaban directamente estos casos, sin prueba de imagen, suponía un riesgo de apendicectomía negativa del 4 %. Se concluía que estos puntos de corte eran válidos para el diagnóstico de apendicitis y para su exclusión, siendo los valores intermedios (3-6) indeterminados (393).
- ii. En una validación prospectiva del PAS en 246 niños (edad 4-18 años), los pacientes con apendicitis presentaban una media del PAS significativamente mayor (7,5 vs 4,3). Entre los niños diagnosticados de apendicitis, ninguno tenía un PAS menor o igual a 2 y el 50 % tenían un PAS mayor o igual a 7. El alta de



pacientes de bajo riesgo ( $PAS \leq 2$ ) sin posterior evaluación, no generaba ningún caso de apendicitis no detectada, mientras que operar directamente al paciente de alto riesgo ( $PAS \geq 7$ ) sin prueba de imagen, tenía un riesgo de apendicectomía negativa del 22 %. Los valores intermedios (3-6) eran indeterminados. Se concluía que el PAS era útil en el diagnóstico y estratificación de pacientes sospechosos de apendicitis, pero sin conseguir el rendimiento del estudio original (395).

- iii. En una validación prospectiva del PAS en 99 niños (edad 4-18 años) con sospecha de apendicitis, el valor 6 como punto de corte mostraba una sensibilidad del 88,10 %, una especificidad del 98,25 %, un VPP del 97 % y un VPN del 92 % para el diagnóstico de apendicitis. Estos valores se comparaban con los obtenidos por la ecografía abdominal, en aquellos pacientes en los que se solicitó (31,3 %), que eran sensibilidad del 84,62 %, especificidad del 94,44 %, VPP del 91,7 % y VPN del 89,4 %. Se diseñó un protocolo combinando el PAS con la ecografía, de manera que los pacientes de bajo riesgo ( $PAS 1-3$ ) se determinaba que no tenían apendicitis, los pacientes alto riesgo ( $PAS 8-10$ ) se indicaba directamente la apendicectomía y en los pacientes de riesgo intermedio ( $PAS 4-7$ ) se realizaba ecografía, actuando según su resultado. Con este protocolo se lograba mejorar el diagnóstico, con una sensibilidad del 97,2 %, una especificidad del 97,6 %, un VPP del 97,2 % y un VPN del 97,6 %. Se concluía recomendando este tipo de protocolos, afirmando que la ecografía sólo debe indicarse cuando el diagnóstico clínico de apendicitis es dudoso (435).
- iv. En una validación prospectiva del PAS de 101 niños (edad 4-15 años), se observó que las variables más poderosas en el análisis de regresión logística fueron el dolor a palpación en FID y la leucocitosis. No hubo pacientes diagnosticados de apendicitis con PAS menor o igual a 3, por lo que refieren que este grupo de pacientes pueden ser dados de alta con seguridad, sin otros estudios. En los pacientes con un PAS mayor o igual a 8 se podría indicar la cirugía directamente, pues la tasa de apendicectomía negativa fue muy baja (4,95 %), mientras que en los pacientes con valores intermedios entre 4-7 se recomendaban las pruebas de imagen. Se concluía que el PAS es útil en la toma de decisiones y mejora el uso de los recursos, identificando adecuadamente pacientes de bajo riesgo de apendicitis en los que es innecesario realizar otras pruebas diagnósticas (436).

Teniendo en cuenta estos estudios se podrían establecer las siguientes recomendaciones (393-395):

- I. *PAS menor o igual de 2 o bajo riesgo de apendicitis.* Los pacientes podrían ser dados de alta a domicilio siempre que sus cuidadores entiendan que la persistencia o empeoramiento del cuadro obligaría a una nueva valoración. Esta reevaluación debería ser en las 6-23 horas siguientes, pues a partir de ese momento el riesgo de perforación aumenta significativamente (310).
- II. *PAS mayor o igual a 7 o alto riesgo de apendicitis.* Los pacientes deberían recibir valoración quirúrgica. No está claro que la valoración únicamente del PAS pueda ser utilizada para indicar la apendicectomía.
- III. *PAS 3-6 o indeterminado para apendicitis.* El mejor abordaje de estos pacientes no está claro. Las opciones incluyen consulta quirúrgica, realización de pruebas de imagen y/o exámenes clínicos seriados mientras permanece en observación hospitalaria, o una combinación de estos abordajes dependiendo de los recursos disponibles.

El PAS también puede ser utilizado como una simple guía para repetir un examen físico estructurado durante la observación activa (285).

#### 1.11.2.2 Regla de predicción clínica Alvarado

Es también conocida por su acrónimo en inglés MANTRELS. Fue desarrollada en 1986 tras la evaluación retrospectiva de 305 pacientes adultos con sospecha de apendicitis y consta de 8 variables (Tabla 5) (419).

**Tabla 5. Regla de predicción clínica Alvarado**

Variables		Puntuación
Migración del dolor hacia FID	Migratory RIF pain	1
Anorexia	Anorexia	1
Náuseas/vómitos	Nausea/vomiting	1
Defensa en FID	Tenderness RIF	2
Signo de rebote en FID	Rebound tenderness RIF	1
Temperatura >37,5°C	Elevated temperature	1
Leucocitos >10.000/μL	Leucocytosis	2
Desviación izquierda	Shift to the left	1

Fuente: Alvarado A., Ann Emerg Med, 1986

En el estudio de desarrollo de la regla de predicción se estratificó a los pacientes según su probabilidad de apendicitis en tres grupos, de modo que a los de bajo riesgo (valor 1-4, probabilidad de apendicitis del 30 %) se les dio el alta, en los de riesgo intermedio (valor 5-6, probabilidad de apendicitis del 66 %) se indicó observación hospitalaria, y en los de riesgo alto (valor 7-10, probabilidad de apendicitis del 93 %) se realizó directamente la apendicectomía. En este estudio inicial se demostraba una sensibilidad del 81 %, una especificidad del 74 %, un VPP del 92 % y VPN del 46 % (419).

Esta regla de predicción ha sido evaluada en numerosos estudios, tanto en pacientes adultos como en niños, con resultados muy variados (431, 432, 435, 437); actualmente no se recomienda su uso rutinario en niños.

- i. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de los estudios de validación de la RCP Alvarado, incluyendo adultos y niños (1.075 casos pediátricos), concluyó que el punto de corte en el valor 5 funciona bien para excluir apendicitis en todos los grupos de edad, pero el punto de corte en el valor 7 no es suficientemente específico en ningún grupo de edad para indicar directamente la apendicectomía. El estudio de calibración de la regla de predicción para estratificar a los pacientes pediátricos en grupos de riesgo presentó altos niveles de heterogeneidad, con una significativa tendencia a exagerar la probabilidad de apendicitis en niños con riesgo intermedio (valor 5-6) y alto (valor 7-10). Los autores consideraban que su validez en niños no era concluyente (438).
- ii. En una evaluación prospectiva de la regla de predicción Alvarado en 246 niños (edad 4-18 años) con sospecha de apendicitis, el valor 7 como punto de corte para determinar la indicación de apendicectomía mostraba un VPP del 65 %. Se concluía que la regla Alvarado era útil en el diagnóstico en niños, pero no presentaba el suficiente VPP para ser utilizado en la práctica clínica como método único para indicar la intervención (431).

#### 1.11.2.3 Otras reglas de predicción en niños

Otras reglas de predicción propuestas para el manejo del paciente pediátrico con sospecha de apendicitis son:

### *I. Regla de predicción de Van Den Broek*

Descrita en el año 2004, se desarrolló por análisis logístico regresivo, tras la evaluación prospectiva de 99 niños con sospecha de apendicitis y se validó en 143 niños (edad  $\leq 11$  años) en el mismo centro. Posteriormente se realizó una nueva evaluación en 114 niños (edad  $\leq 15$  años) de otro centro, pero esta validación no obtuvo resultados satisfactorios. Consta de 3 variables, significativamente correlacionadas con la apendicitis, a las que se les otorgó una puntuación: temperatura superior a  $38^{\circ}\text{C}$  (1 punto), leucocitosis mayor de  $10.000/\mu\text{L}$  (2 puntos) y signo de rebote (2 puntos). Con valor 0-1 (apendicitis improbable) se indicaba observación, con valor 2-4 (apendicitis dudosa) se indicaba laparoscopia diagnóstica, y con valor 5 (apendicitis probable) se procedía directamente con la apendicectomía. En su desarrollo mostró una sensibilidad del 89 % y especificidad del 85 % para el diagnóstico de apendicitis. En la primera validación se observó que su aplicación reducía la tasa de apendicitis no detectada del 6 % al 1 %, y la tasa de apendicitis perforada del 11 % al 0 %, pero no mejoraba la tasa de apendicectomía negativa. En la validación en el segundo grupo, que correspondía a otro centro, se observó una alta tasa de apendicectomía negativa (19 %), probablemente en relación con la variación de la prevalencia de apendicitis y las diferentes edades de los niños en esta nueva población. Se concluía que esta regla de predicción podía ser de ayuda en el diagnóstico, identificando adecuadamente el grupo que podía ser observado sin precisar otras medidas diagnósticas en ese momento (439).

### *II. Regla de predicción de García-Peña*

Descrita en el año 2004 tras la evaluación prospectiva de 958 niños (edad  $11 \pm 4,3$  años) con sospecha de apendicitis. Mediante un análisis de particionamiento recursivo se identificaron 5 variables que permitían establecer 3 grupos de riesgo de apendicitis. Los pacientes con porcentaje de neutrófilos mayor de 67 %, porcentaje de cayados mayor de 5 % y sin defensa abdominal, serían de bajo riesgo, ya que sólo un 10,5 % de ellos tenían apendicitis. Los pacientes con porcentaje de neutrófilos mayor de 67 %, cifra de leucocitos mayor de  $10.000/\mu\text{L}$ , defensa abdominal y duración del dolor superior a 13 horas, serían de alto riesgo, pues un 90 % de ellos tenían apendicitis. Según estos grupos se establecían unos protocolos de estudios de imagen mediante ecografía y TC, y se comparaban con la práctica estándar de realizar pruebas de imagen en todos los casos sospechosos de apendicitis. Se concluía que el uso selectivo de protocolos de estudios de imagen en los grupos de alto y bajo riesgo, disminuye el número de pruebas de imagen

con una mínima reducción de la precisión diagnóstica y manteniendo estables las tasas de apendicectomía negativa y de apendicitis no detectada (440).

Basándose en esta regla de predicción levemente modificada, se realizó un estudio prospectivo en 475 niños con sospecha de apendicitis (edad 7-15 años) estratificando a los pacientes en bajo, medio y alto riesgo, y estableciendo la consulta quirúrgica temprana en casos de alto riesgo, y el estudio de imagen (ecografía inicialmente y TC en casos dudosos) en casos de medio riesgo. Este protocolo conseguía una tasa de apendicectomía negativa del 1 %, una tasa de apendicitis no detectada del 2 %, una tasa de perforación del 18 %, un bajo uso de TC y una consulta quirúrgica selectiva (441).

### *III. Regla de predicción Ohmann*

En un intento de mejorar la regla de predicción Alvarado, se desarrolló una nueva regla de predicción de manera prospectiva y multicéntrica en 1.254 pacientes (niños >6 años y adultos) con sospecha de apendicitis, según un análisis de regresión logística, con posterior evaluación en 1.346 pacientes. Las variables de esta regla de predicción eran: dolor a palpación en FID (4,5 puntos), signo de rebote (2,5 puntos), ausencia de síntomas urinarios (2 puntos), dolor continuo (2 puntos), cifra absoluta de leucocitos superior o igual a 10.000/ $\mu$ L (1,5 puntos), edad menor de 50 años (1,5 puntos), migración del dolor (1 punto) y defensa abdominal (1 punto). Con un total de 16 puntos, menos de 6 puntos excluía la apendicitis (apendicitis rara), con más de 12 puntos se indicaba directamente apendicectomía (apendicitis frecuente) y con valores intermedios se establecía observación (apendicitis posible) (421). En un posterior estudio multicéntrico prospectivo en niños (>6 años) y adultos, integraron esta regla de predicción en el proceso diagnóstico y evaluaron su beneficio en el rendimiento, comparando un grupo de 870 pacientes con sospecha de apendicitis en los que no se aplicó la regla, con otro de 614 pacientes en los que sí se utilizó. Se encontró que el rendimiento final del examinador disminuía con la regla de predicción (especificidad de 86 % vs 78 %, VPP de 67 % vs 50 %, precisión de 88 % vs 81 %), sin diferencias en las tasas de apendicitis perforada, apendicectomía negativas y complicaciones. No obstante, se redujo de manera significativa la tasa de apendicectomía retrasada (2 % vs 8 %) y de alta domiciliaria retrasada (11 % vs 22 %) en el grupo donde se aplicó la regla de predicción. Se concluía que su uso no debía ser recomendado como un método estándar en el diagnóstico de apendicitis (442).

#### *IV. Regla de predicción Lintula*

Esta regla se deriva del estudio prospectivo de 131 niños con sospecha de apendicitis, en los que se analizan 35 variables mediante un análisis de regresión logística. Se construye con 9 variables, que no incluyen parámetros de laboratorio, a las que se les asigna un valor según su significación. Con un máximo valor de 32 puntos, el valor igual o superior a 21 se asociaba a una probabilidad del 100 % de apendicitis y se indicaba directamente apendicectomía. El valor inferior o igual a 15 se asociaba a una probabilidad 0 % de apendicitis y se daba el alta sin ninguna otra prueba adicional. En los valores intermedios se indicaba observación y reevaluación. Su validación prospectiva en 109 niños con sospecha de apendicitis, obtuvo una tasa de apendicectomía innecesaria (pacientes sin apendicitis asignados al grupo de apendicitis) del 13 %, una tasa de apendicitis perforada potencial (pacientes con apendicitis no asignados al grupo de apendicitis) del 33 %, una tasa de apendicitis perforada no detectada (pacientes con apendicitis perforada no asignados al grupo de apendicitis) del 0 %, y una tasa de apendicitis no detectada (pacientes con apendicitis asignados al grupo de no apendicitis) del 11 %. Se concluía que esta regla no puede alcanzar un 100 % de fiabilidad, por lo que la última decisión no debe basarse sólo en su resultado. Su integración en el proceso diagnóstico, unido al cuidadoso juicio clínico y al examen físico repetido, reduciría la tasa de apendicectomía innecesaria (443).

Posteriormente la regla Lintula fue evaluada en un estudio prospectivo controlado aleatorizado en 136 niños con sospecha de apendicitis, con el objetivo de determinar si mejoraba los resultados obtenidos por cirujanos generales. Se observó que la precisión diagnóstica fue significativamente mayor en el grupo manejado con la regla (92 % vs 80 %,  $p = 0,04$ ) y que la tasa de apendicectomía innecesaria fue significativamente mayor en el grupo no manejado con la regla (29 % vs 17 %,  $p = 0,05$ ). Se concluía que su uso reducía la tasa de apendicectomía innecesaria por parte de cirujanos generales que tratan niños con sospecha de apendicitis (444).

#### *V. Regla de predicción de bajo riesgo de apendicitis*

Se desarrolló con el objetivo de identificar pacientes de bajo riesgo de apendicitis que pudieran ser sometidos a observación de manera segura. La regla de predicción se derivó y validó de manera prospectiva en 601 niños (edad 3-18 años) con sospecha de apendicitis. Inicialmente, mediante un análisis de regresión logística, se determinaron

aquellas variables asociadas a apendicitis y se les asignó un valor según el grado de asociación: náuseas (2 puntos), máximo dolor en FID (2 puntos), migración del dolor (1 punto), marcha dificultosa (1 punto), signo de rebote/dolor con percusión (2 puntos) y cifra absoluta de neutrófilos mayor de 6.750/ $\mu$ L (6 puntos). Con un valor total de 14 puntos, el valor menor o igual de 5 tenía una sensibilidad de 96,3 % y un VPN de 95,6 %. A partir de estos datos se desarrolló la regla de predicción de bajo riesgo de apendicitis mediante particionamiento recursivo, que incluía 3 requisitos: cifra absoluta de neutrófilos menor o igual de 6.750/ $\mu$ L, ausencia de náuseas y ausencia de máximo dolor en FID, que presentaba una sensibilidad del 98,1 % y un VPN del 97,5 %. Se concluían afirmando que esta regla reducía en un 20 % los estudios de TC, al detectar niños de bajo riesgo que podían ser manejados de manera segura con observación (445).

Una evaluación posterior en 2.390 niños, mediante un estudio prospectivo multicéntrico, obtuvo unos valores similares al estudio inicial, con una sensibilidad del 98 % y VPN del 95 % para la identificación de niños de bajo riesgo de apendicitis (396).

#### *VI. Regla de predicción de respuesta inflamatoria*

Se desarrolló en un intento de solventar los errores de la regla Alvarado, como:

- i. Diseño en base a estudios retrospectivos de pacientes apendicectomizados, cuando está destinada a utilizarse en pacientes con sospecha de apendicitis.
- ii. No uso de un modelo matemático adecuado para la identificación de las variables con valor diagnóstico independiente y determinar su peso en la regla de predicción.
- iii. Dicotomización de las variables que genera pérdida de poder discriminatorio.

Esta regla de predicción se basa en un estudio prospectivo de 316 pacientes (niños y adultos), en el que se aplica un modelo de regresión logística a un conjunto de variables que incluyen marcadores inflamatorios (cifra absoluta de leucocitos y PCR) que tienen un alto poder discriminatorio. En total se consideraron 8 variables con valor diagnóstico independiente (dolor en FID, signo de rebote, defensa muscular, cifra absoluta de leucocitos, proporción de neutrófilos, PCR, temperatura y vómitos). En lugar de dicotomizar las variables cualitativas en sí/no, se graduaron en función de su severidad y las variables numéricas se dividieron en intervalos. Con una máxima puntuación de 12, se definieron dos puntos de corte, uno con alta sensibilidad para apendicitis (<5), para identificar pacientes que pueden ser dados de alta con seguridad, y otro con alta

especificidad (>8), para identificar pacientes que pueden ser operados directamente. El grupo intermedio necesitaría alguna otra medida adicional, como pruebas de imagen u observación hospitalaria. La regla fue validada en 229 pacientes (niños y adultos) obteniendo una mejor capacidad discriminadora para todos los tipos de apendicitis que la regla Alvarado, clasificando correctamente la mayoría de los pacientes y reduciendo el grupo intermedio que requería pruebas de imagen. El área bajo la curva ROC de la regla para todas las apendicitis fue de 0,93, comparado con 0,88 ( $p < 0,001$ ) de la regla Alvarado. El 63 % de los pacientes se clasificaron en los grupos de alto y bajo riesgo con una precisión del 97 %, dejando 37 % en el grupo intermedio (446).

Esta regla fue validada en otro centro, mediante un estudio prospectivo de 941 pacientes (edad media 32 años, rango 1-94 años, 21 % <18 años) estudiando separadamente sexos y tres grupos de edad (<18 años, 18-49 años, >49 años). Su poder discriminatorio permanecía alto incluso en grupos de difícil diagnóstico como mujeres, niños y ancianos, con un área bajo la curva ROC en menores de 18 años de 0,96 (447).

#### 1.11.2.4 Revisiones sistemáticas de las reglas de predicción

Recientes revisiones sistemáticas de las reglas de predicción utilizadas en niños con sospecha de apendicitis, han comparado su calidad metodológica y su rendimiento diagnóstico (320, 417). En un análisis de 12 estudios de validación de 6 reglas en niños (5 estudios de desarrollo y validación del PAS, 5 estudios de validación de la regla Alvarado y 4 estudios de otras reglas) se calculó para cada regla la sensibilidad y el VPN para el diagnóstico de apendicitis, medidas independientes de la prevalencia de la enfermedad, útiles para comparar las reglas en diferentes poblaciones. La sensibilidad mayor del 95 % y el VPN menor del 10 % se utilizaron para identificar las reglas de alto rendimiento. También se calculó la frecuencia de apendicitis pronosticada o frecuencia que resultaría aplicando la regla de predicción, y se comparó con la frecuencia real de apendicitis en cada estudio, lo que permite una cuantificación razonable del grado de sobretreatmento que la regla produciría. El PAS presentó una sensibilidad del 82-100 % (media 93 %), un VPN del 0-27 % (media 10 %) y una frecuencia de apendicitis pronosticada del 43-98 % (media 52 %). En relación a la frecuencia real de apendicitis en los estudios de validación del PAS (media 34 %), esta regla habría sobrediagnosticado la apendicitis en un 35 %. La revisión concluía que los estudios de validación del PAS tenían una mayor calidad metodológica y mejor rendimiento que los estudios de validación de Alvarado; aunque ambas reglas de predicción tenían un nivel 2 de evidencia (regla ampliamente validada en



múltiples escenarios), según la jerarquía de evidencia de las reglas de predicción publicada por el Grupo de Trabajo de la Medicina Basada en la Evidencia, se recomendaba precaución en su uso clínico rutinario, pues no conseguían el rendimiento que se consideraba necesario (320).

Por ahora, no ha sido identificada una regla de predicción de alta calidad, bien validada y de alto rendimiento para niños con sospecha de apendicitis, y son necesarios más estudios para recomendar su uso rutinario en la práctica clínica. Las reglas de predicción actuales podrían tener utilidad en facilitar la toma de decisión compartida entre padres y médicos en el niño con dolor sospechoso de apendicitis (320).

#### 1.11.2.5 Variabilidad y utilidad de las reglas de predicción

La variabilidad de resultados en los estudios de validación se debe a varios motivos:

- I. Muchas de las reglas se desarrollaron determinando la inclusión de variables según un análisis de regresión logística. Un problema reconocido de esta metodología es que las reglas resultantes son incapaces de lograr un rendimiento comparable en estudios de validación posteriores (448).
- II. La heterogeneidad de resultados en relación con la obtención de las variables de las reglas en diferentes poblaciones y por diferentes observadores, debido a múltiples factores (286):
  - i. La prevalencia de apendicitis y la proporción de apendicitis no complicada y complicada en la población de estudio.
  - ii. Las edades y los tiempos de evolución, que pueden ser diferentes a los de la población inicial donde se desarrolló la regla.
  - iii. Las diferencias en las indicaciones para derivar pacientes con sospecha de apendicitis desde atención primaria, y las diferencias en la definición del diagnóstico de apendicitis y no apendicitis en diferentes estudios.
  - iv. La valoración de algunas variables tiene un componente subjetivo, dependiente de la reacción del paciente al examen médico y de la experiencia del clínico que toma la variable, lo que impide su estandarización; por ejemplo, algunos signos o síntomas pueden no ser adecuadamente obtenidos en niños pequeños (430). En un estudio multicéntrico prospectivo de 811 niños (edad 3-18 años) con sospecha de apendicitis, en el que se realizaron evaluaciones independientes por

médicos con experiencia y entrenamiento variable, el grado de acuerdo en pacientes de 6-18 años fue moderadamente bueno para todas las variables estudiadas, con porcentajes de acuerdo entre observadores de 62,1-99,1 % (Kappa de Cohen entre 0,30-0,84) (Tabla 6) (449).

**Tabla 6. Grado de acuerdo entre observadores de variables del PAS**

Variable	% acuerdo	K (IC 95 %)
Dolor a palpación en FID	92,6	0,37 (0,21-0,53)
Vómitos	91,8	0,84 (0,79-0,88)
Dolor con la tos/marcha/salto	83,7	0,53 (0,44-0,63)
Migración del dolor	69,0	0,38 (0,30-0,46)

K: Kappa de Cohen, IC: intervalo de confianza  
Fuente: Kharbanda AB, *et al.*, Pediatrics, 2012

Esta heterogeneidad debería ser considerada cuando se desarrollan reglas de predicción y protocolos que se basan en hallazgos clínicos específicos. Como algunas variables son más fiables que otras al ser obtenidas por diferentes observadores, aquellas con mayor fiabilidad son las más apropiadas para su inclusión en estas reglas (396).

La utilidad de las reglas de predicción descansa en su capacidad para categorizar pacientes en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de apendicitis. Aunque tienen una capacidad limitada para identificar pacientes que precisan de apendicectomía, sí parecen ser válidas para identificar niños que podrían beneficiarse de pruebas de imagen y/o consulta quirúrgica (320).

### 1.11.3 Pruebas de imagen

La precisión de las pruebas de imagen para el diagnóstico de apendicitis muestra una significativa variabilidad en la literatura médica. Muchos autores refieren importantes beneficios tras la incorporación de las pruebas de imagen al proceso diagnóstico, con reducción de la tasa de apendicectomía negativa del 20-30 % al 1-8 %, sin incremento en la tasa de apendicitis complicada ni de apendicitis no detectada (254, 266, 310, 450-455). Otros no encuentran estos resultados positivos, refiriendo que las pruebas de imagen provocan un retraso del tratamiento definitivo y un aumento de costes, sin proporcionar una clara mejoría en la precisión diagnóstica, ni en los resultados (453, 456, 457), y afirmando que la evaluación por un médico experimentado es de mayor utilidad (241, 391, 392, 456, 458).

La ecografía y la TC separadamente, en combinación o incorporadas en un protocolo diagnóstico, son las pruebas de imagen más frecuentemente utilizadas (454).

#### 1.11.3.1 Radiografía simple (Rx)

La Rx simple de abdomen es típicamente normal en las etapas iniciales de la apendicitis y tiene un valor diagnóstico limitado, por lo que no se recomienda rutinariamente en niños si la ecografía está disponible (459).

Se consideran signos radiológicos sugestivos de patología inflamatoria en FID la presencia de un apendicolito, único signo específico de apendicitis pero que sólo ocurre en el 10-20 % de los casos, la no visualización de la línea del psoas derecho y el íleo parálítico localizado, que puede manifestarse como niveles hidroaéreos focales y/o como un asa centinela (asa de intestino delgado dilatada y fija) en FID (177, 450). Otros hallazgos posibles serían la presencia de signos de obstrucción intestinal, neumoperitoneo y signos de masa localizada en FID o pelvis, que desplaza las asas intestinales (459).

Algunos autores refieren que en casos de apendicitis perforada retrocecal, que puede ser difícil de diagnosticar clínica y ecográficamente, la Rx simple podría ser útil, al detectar el íleo parálítico asociado a la perforación (451).

#### 1.11.3.2 Ecografía

La aplicación de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis en niños fue descrita por primera vez en 1981 (460), y su uso se ha incrementado de manera importante en las

últimas décadas (461). Las tasas de ecografía preoperatoria en series recientes de apendicitis alcanzan cifras del 50-87 % (456, 462, 463).

El efecto de la ecografía en los resultados diagnósticos y terapéuticos de la apendicitis no han sido consistentes. Varias investigaciones han mostrado que no mejora la estancia hospitalaria, los costes sanitarios, la tasa de apendicectomía negativa ni la tasa de perforación, pero a pesar de retrasar el momento de la cirugía, tampoco se ha observado que incremente la tasa de complicaciones (457, 462).

### *I. Técnica*

La frecuencia de visualización del apéndice en la ecografía es muy variable en la literatura médica, con cifras del 17 al 98 % (464-469).

Se han descrito diversas técnicas para mejorar la visualización del apéndice y diagnosticar la apendicitis con mayor precisión:

- i. Compresión gradual. Consiste en comprimir gradualmente la FID con el transductor, lo que permite eliminar el gas intestinal superpuesto y desplazar las asas intestinales, reduciendo la distancia entre el transductor y el apéndice. Esta técnica también valora la reacción de la pared abdominal a la compresión, evaluando su rigidez. Al inicio del examen, se solicita al paciente que indique el punto de máximo dolor, para facilitar la localización del apéndice, especialmente si está en una posición anómala, y reducir la duración de la prueba (470).
- ii. Compresión manual posterior. La adición de esta maniobra durante el examen puede ayudar a identificar el apéndice. En un estudio de 570 pacientes (28 % menores de 16 años) con sospecha de apendicitis, la visualización del apéndice se incrementó del 85 % al 95 % con esta técnica (471).
- iii. Escaneo posicional. Además de la FID, el escaneo en el flanco derecho y pelvis es útil. En un estudio de 425 pacientes pediátricos (edad media 7 años, rango 6 meses-12 años) con sospecha de apendicitis (47 % apendicitis), el escaneo de la FID, seguido del escaneo sin técnica compresiva del área retrocecal, utilizando un abordaje posterolateral y de la pelvis, a través de una vejiga urinaria llena, tuvo buenos resultados diagnósticos (sensibilidad del 67,8 %, especificidad del 98,2 %, VPP del 97,1 % y VPN del 77,6 %), pero cuando se asoció la compresión los resultados mejoraron (sensibilidad del 98,5 %, especificidad del 98,2 %, VPP del 98 % y VPN del 98,7 %). Estos autores recomiendan iniciar la ecografía con

técnica no compresiva, sobre todo en casos de dolor importante, pues muchas veces es suficiente para establecer el diagnóstico (472).

La combinación de técnicas compresivas y no compresivas consigue identificar el apéndice en más del 95 % de los pacientes (473).

## II. Hallazgos

La imagen ecográfica del apéndice normal es generalmente tubular en el plano longitudinal, con apariencia de diana en el plano axial debido a sus diferentes capas concéntricas, fácilmente compresible, móvil, con extremo ciego y de un diámetro igual o inferior a 6 mm. Generalmente es posible identificar la submucosa como una delgada capa central ecogénica, y la *muscularis mucosae* como una zona externa hipoecoica. Su luz puede estar colapsada o contener una pequeña cantidad de material fecal, gas o líquido (467, 474). Para su diferenciación del intestino adyacente, resulta útil la ausencia de peristaltismo y de otros cambios en su configuración con el tiempo (459). La eco-Doppler muestra generalmente una ausencia de flujo vascular o una mínima señal dispersa (475).

Los hallazgos en la ecografía que soportan el diagnóstico de apendicitis pueden ser directos o indirectos e incluyen los siguientes (Figuras 21 y 22) (459, 469, 470, 474, 476):

Signos directos:

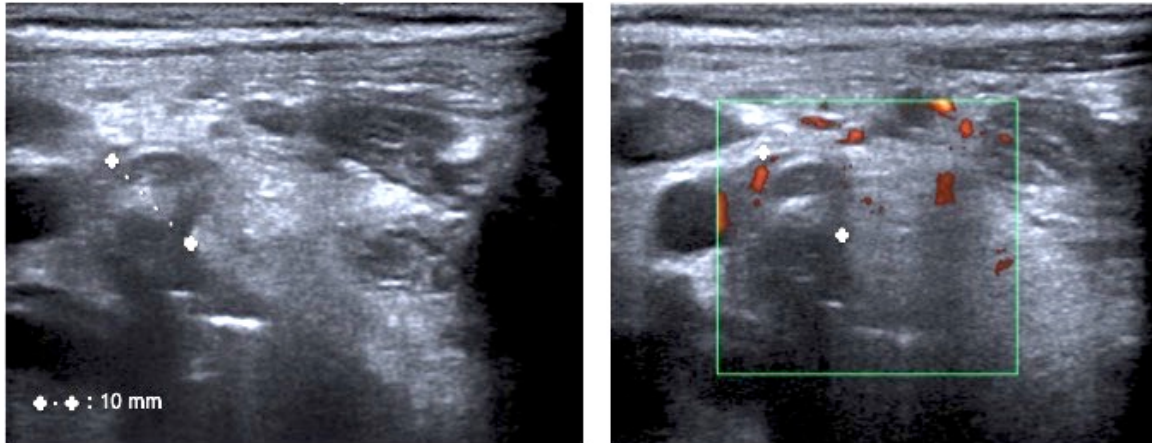
- i. Estructura tubular en FID no compresible.
- ii. Diámetro completo del apéndice mayor de 6 mm.
- iii. Grosor de la pared del apéndice mayor de 2-3 mm.
- iv. Pérdida de la capa submucosa ecogénica.

Signos indirectos:

- i. Hiperecogenicidad de la grasa mesentérica periapendicular o pericecal.
- ii. Líquido libre periapendicular o pericecal.
- iii. Apendicolito, que aparece como un foco ecogénico con sombra acústica.
- iv. Colecciones hipoecoicas, que pueden contener septos.
- v. Asas de intestino delgado dilatadas localmente.
- vi. Dolor localizado con la compresión gradual.

El líquido libre periapendicular o pericecal es un hallazgo inespecífico que puede aparecer en múltiples procesos quirúrgicos y no quirúrgicos (474).

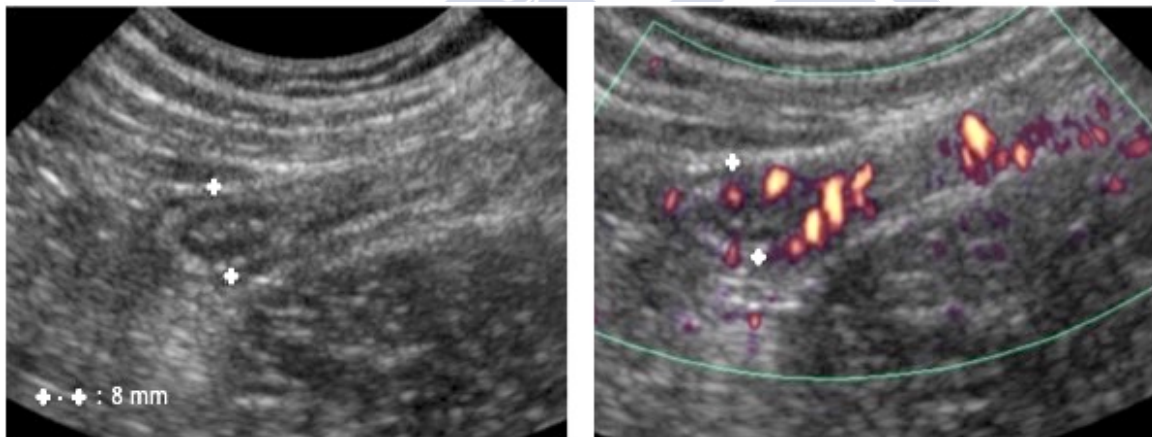
En la eco-Doppler el apéndice inflamado aparece hiperémico o presenta una ausencia de flujo vascular debido a la isquemia por la presión intraluminal, aunque siempre existirá un incremento de flujo en el tejido periapendicular (Figuras 21 y 22) (474, 475, 477).



**Figura 21. Ecografía de apendicitis, corte transversal**

Nota: Apéndice de 10 mm de diámetro con apendicolito y grasa periapendicular hiperecogénica (izquierda). Eco-Doppler con incremento de flujo periapendicular (derecha)

Fuente: elaboración propia



**Figura 22. Ecografía de apendicitis, corte longitudinal**

Nota: Apéndice de 8 mm de diámetro, no compresible (izquierda). Eco-Doppler con apéndice hiperémico (derecha)

Fuente: elaboración propia

Existe cierto grado de controversia en relación al diámetro apendicular y el grosor de la pared del apéndice más adecuados para establecer el diagnóstico de apendicitis.

- i. En un estudio retrospectivo de 204 pacientes pediátricos (edad media  $10,4 \pm 4,2$  años) con sospecha de apendicitis, en los que se realizó ecografía, el diámetro mayor de 6 mm diagnosticaba correctamente el 84 % de los casos. Utilizando el diámetro mayor o igual de 7 mm o el grosor de pared apendicular mayor de 1,7 mm, se diagnosticaban correctamente el 97 % de los casos (sensibilidad del 99 % y especificidad del 95 %). Los ajustes según la edad, el peso o teniendo en cuenta alguno de los signos indirectos, no mostraban mejores resultados (478).
- ii. Un estudio retrospectivo de 174 casos de apendicitis en niños (edad media 12,1 años, todos menores de 18 años) en los que se realizó ecografía, observó que no existía un punto de corte ideal en relación al mejor diámetro apendicular, siendo 7 mm el valor óptimo determinado por la curva ROC, con menor número de apendicectomías negativas y apendicitis no detectadas. Se concluía que lo más útil sería designar los valores menores de 6 mm como negativos, entre 6-7 mm como indeterminados y los mayores de 7 mm como positivos para apendicitis (479).

Los hallazgos de la ecografía asociados significativamente a la apendicitis perforada, según estudios pediátricos, son (474, 480):

- i. Pérdida de la capa circunferencial submucosa ecogénica.
- ii. Plastrón o masa periapendicular hiperecogénica no compresible.
- iii. Colección hipoecoica, en ocasiones septada, compatible con absceso intraabdominal, que puede limitarse a la región periapendicular o extenderse hacia la pelvis o hacia el espacio peritoneal.

La eco-Doppler mostrará el flujo vascular incrementado del plastrón, de la pared del absceso y de las paredes ecogénicas del intestino dilatado en caso de peritonitis (475, 480).

La ecografía podría ser útil para diferenciar la apendicitis perforada. En un reciente estudio retrospectivo de 161 niños (edad media  $11 \pm 4,4$  años, rango de 1-20 años) con diagnóstico ecográfico de apendicitis, se observó que la presencia de un absceso intraabdominal es altamente específica de apendicitis perforada (especificidad del 99 %), pero poco sensible (sensibilidad del 36 %), y los hallazgos de apendicolito y pérdida de la capa submucosa ecogénica sólo mostraban una sensibilidad y especificidad elevada (sensibilidad del 68,4 % y 100 %, especificidad del 91,7 % y 72,7 %, respectivamente) en niños menores de 8 años (481).

La no visualización ecográfica del apéndice, en ausencia de signos indirectos, descarta la apendicitis con seguridad para algunos autores (305, 476, 482, 483). Otros afirman que este hecho no reduce su probabilidad, por lo que no debe ser excluida con absoluta certeza si no se visualiza el apéndice de aspecto normal (469).

La presencia de signos indirectos, sin visualizar el apéndice, son un fuerte indicador de apendicitis (476) y su probabilidad se incrementa con el número de signos presentes (469), aunque para algunos autores, basarse únicamente en ellos conlleva una alta proporción de FP (452).

Las principales causas de FN ecográficos son:

- i. Apendicitis focal. Cuando la inflamación esta solamente localizada en el extremo distal. Para evitarlo es importante visualizar completamente el apéndice, asegurando la identificación de la punta con su terminación ciega (477, 484).
- ii. Apendicitis retrocecal. En esta situación el apéndice podría no ser fácilmente visible, en particular si el colon ascendente está lleno de aire. Para identificarlo, resulta útil una buena técnica de compresión gradual, que elimine el aire superpuesto, y la identificación del músculo psoas sobre el que se apoya el apéndice retrocecal (485).
- iii. Apendicitis perforada. Puede ser difícil encontrar un apéndice perforado y descomprimido, que incluso podría estar desintegrado, haciendo imposible su identificación. El apéndice es visible ecográficamente sólo en el 40-60 % de estos casos, siendo de gran ayuda los signos indirectos (476, 480, 486).

Pueden ser causa de FP en el examen ecográfico:

- i. Interpretar erróneamente un apéndice no inflamado como patológico. La hiperplasia folicular linfoide se asocia con frecuencia a un apéndice no inflamado con un diámetro mayor de 7 mm, especialmente en niños (474, 487).
- ii. Otro proceso patológico apendicular primario o secundario que simule una apendicitis, como el linfoma intestinal, la enfermedad de Crohn o la fibrosis quística (488). En la fibrosis quística el apéndice no inflamado puede ser mayor de 8 mm de diámetro, debido a la impactación mucoide (489).
- iii. La presencia de signos indirectos positivos en ausencia de apendicitis, como en peritonitis primarias o en adenitis mesentéricas (476).



Se debe tener en cuenta que la resolución espontánea de la apendicitis podría incrementar el número de FP ecográficos, al no intervenir quirúrgicamente a estos pacientes debido a su mejoría clínica (209, 211).

### *III. Rendimiento*

Considerando estudios en pacientes pediátricos, la sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis es del 74-100 % y la especificidad del 88-99 % (450, 451, 453, 472, 487, 490). En un metaanálisis de 26 estudios que evaluaban el rendimiento de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis en niños y adultos, entre los 9.356 niños estudiados, la sensibilidad y especificidad fue del 88 % y del 94 %, respectivamente (491).

Diversos factores pueden influir en el rendimiento diagnóstico de la ecografía, como la duración del dolor, la obesidad del paciente o la probabilidad clínica de apendicitis:

- i. En un reciente estudio observacional de 1.810 niños (edad media  $10,9 \pm 3,8$  años) con sospecha de apendicitis, la sensibilidad de la ecografía se incrementó linealmente con la duración del dolor, alcanzando el 95 % a las 48-72 horas del inicio del cuadro (492).
- ii. En un estudio prospectivo de 263 niños (edad media 10 años, rango de 4-17 años) en los que se realizó ecografía por sospecha de apendicitis (37 % apendicitis), se observó una sensibilidad del 86,9 %, una especificidad del 46,3 % y una precisión del 61,6 % para el diagnóstico ecográfico. La obesidad y la baja probabilidad clínica se identificaron como factores de predicción de diagnóstico impreciso. También se observó que la reevaluación clínica o ecográfica tras la primera ecografía incrementaba la precisión diagnóstica hasta el 93 %. Se concluía desaconsejando el uso de la ecografía en caso de obesidad o baja probabilidad clínica de apendicitis y recomendando la reevaluación clínica o ecográfica en casos de diagnóstico dudoso (468).

Los estudios del rendimiento ecográfico de los signos indirectos en pacientes pediátricos, muestran valores de sensibilidad del 40,2 % y especificidad del 90,6 %, por lo que su presencia incrementa la probabilidad de la enfermedad, pero su ausencia es insuficiente para descartar el diagnóstico (469, 490).

#### *IV. Limitaciones y ventajas*

Las tasas de visualización del apéndice en la ecografía, en casos de sospecha de apendicitis, son variables en la literatura, con cifras del 22-98 %, siendo los factores que dificultan su visualización (465, 472, 487):

- i. La habilidad, persistencia y experiencia del radiólogo. En muchos centros el radiólogo pediátrico no está presente o disponible durante todas las horas del día.
- ii. El grado de obesidad del paciente. El tejido adiposo absorbe y difunde los ultrasonidos, dificultando la visualización, y aumenta la distancia entre el transductor y el apéndice, lo que también dificulta la compresión. Algunos autores no recomiendan la ecografía en el paciente obeso por su baja precisión (468, 491).
- iii. La inflamación focal del apéndice, como en casos de apendicitis sólo de la punta.
- iv. La localización retrocecal o pélvica del apéndice.
- v. La presencia de abundante gas intestinal.
- vi. El dolor, la ansiedad, la defensa abdominal por irritación peritoneal y la ascitis marcada pueden dificultar o impedir la ecografía en algunos niños, por el movimiento o por la imposibilidad de compresión abdominal.

En la apendicitis perforada se asocian varios de estos factores, lo que reduce de manera importante la sensibilidad en estos casos (472, 484). Estas desventajas de la ecografía, incluyendo el mayor requerimiento de tiempo para su realización, han provocado que algunos centros utilicen la TC como la prueba de imagen inicial, lo que ha incrementado su uso en la pasada década, sobre todo en Estados Unidos (391).

La ecografía tiene ciertas ventajas específicas sobre la TC (451):

- i. Su bajo coste económico.
- ii. La no exposición a radiación ionizante.
- iii. La no necesidad de preparación específica del paciente.
- iv. Su movilidad y flexibilidad.
- v. Su cualidad dinámica, que permite una correlación precisa y en tiempo real del área patológica con los hallazgos, así como una comunicación directa con el paciente que puede ayudar en la búsqueda de hallazgos específicos.
- vi. En casos de líquido libre o colección líquida, permite su punción guiada.
- vii. La resolución espacial de la imagen ecográfica de alta frecuencia es mayor que la imagen de la TC.

### *V. Indicaciones*

En general se recomienda la ecografía en casos de sospecha de apendicitis clínicamente dudosos, teniendo en consideración su índice de FN, el posible retraso del tratamiento asociado a su realización y su superioridad en estos casos con respecto al juicio quirúrgico (485, 487, 493). No obstante, algunos autores la recomiendan en todo niño con sospecha de apendicitis (307).

Existen estudios que sugieren que la ecografía realizada por el médico en la sala de urgencias podría ser útil (494, 495). En un reciente estudio en donde se realizó la ecografía a 150 niños con sospecha de apendicitis por parte del médico de urgencias como método de evaluación inicial, se observó una reducción de los estudios con TC y se acortó la estancia media en urgencias, sin aumento de las tasas de apendicitis no detectadas ni apendicectomías negativas (496).

#### 1.11.3.3 Tomografía computarizada (TC)

La primera publicación que recomendaba el uso de la TC en casos de sospecha de apendicitis se realizó en 1998 (497). Desde ese momento se ha incrementado su uso de manera importante, tanto en adultos como en niños, sobre todo en Estados Unidos (343, 392).

#### *I. Técnicas*

Las técnicas para mejorar la precisión y la seguridad de la TC incluyen: el uso de contraste IV, limitar la zona de examen, ajustar los parámetros del examen y el uso de imágenes coronales. El objetivo es mantener la precisión diagnóstica con la dosis de radiación más baja posible.

- i. Uso de contraste IV. El uso de contraste IV no siempre es necesario. Existen varias series pediátricas de TC sin contraste en casos de sospecha de apendicitis que muestran una alta precisión diagnóstica (99 % vs 91 % de la ecografía) (498). El contraste IV puede ser útil para identificar el apéndice y las estructuras adyacentes, particularmente en niños con poca grasa mesentérica periapendicular. En un estudio de 306 niños con sospecha de apendicitis en los que se realizó TC con y sin contraste IV, su uso aumentaba la sensibilidad (90 % vs 66 %) con similar especificidad (94 % frente 96 %) (455). Es necesario tener en cuenta que en situaciones con hallazgos equívocos o negativos en una TC sin contraste, el estudio se repetirá con contraste IV, de manera que se incrementará

significativamente la exposición a radiación. Algunos estudios sugieren que el contraste oral o rectal no mejora el rendimiento de la prueba en relación con el CT con sólo contraste IV (499), aunque el contraste enteral podría aumentar la opacidad y distender el ciego, lo que mejoraría la visualización de la pared del apéndice inflamado o el mesenterio (465, 482).

- ii. TC focalizada. Un estudio limitado a la región abdominal inferior puede ser suficiente, lo que expone al paciente a menos radiación. Algunos autores recomiendan examinar desde la base del cuerpo de la 3ª vértebra lumbar hasta la rama púbica, expandiendo el examen para incluir la parte superior del abdomen si fuese necesario (466). En un estudio en 93 niños con sospecha de apendicitis en los que se realizó TC de abdomen con contraste oral e IV, todos los hallazgos que permitieron el diagnóstico fueron localizados por debajo del polo inferior del riñón derecho, sin diferencias en la sensibilidad y especificidad entre el TC abdominal completo y el TC focalizado por debajo de este punto (500).
- iii. Parámetros del examen. Los parámetros de la TC deben ser ajustados en función del peso y contorno del paciente, para reducir la dosis de radiación (501).
- iv. Imágenes coronales. Estas imágenes reformateadas incrementan el nivel de confianza en la identificación de un apéndice normal o patológico (502).

## *II. Hallazgos*

El diámetro apendicular mayor de 6 mm se ha considerado el criterio en la TC más importante para el diagnóstico de apendicitis en niños (455, 465, 486, 498), aunque este criterio, extrapolado de la ecografía, fue descrito en el adulto y aplicado directamente al paciente pediátrico (503). Recientes estudios del tamaño apendicular con TC en niños mostraron que la media del diámetro fue 5,7 mm, con rango de 2,7-8,7 mm, de manera que hasta el 34-39 % de los apéndice normales midieron más de 6 mm de diámetro. Múltiples factores influían en este diámetro en niños sanos, como la cantidad de tejido adiposo pericecal, el contenido apendicular y la presencia de adenopatías regionales (11). Estudios similares en adultos observaron un diámetro medio del apéndice normal de  $8,2 \pm 1,6$  mm (rango de 4,2-12,8 mm), con un 91,5 % de apéndice normales mayores de 6 mm de diámetro, por lo que sólo el tamaño apendicular, en ausencia de otros signos sugestivos, no debería considerarse diagnóstico de apendicitis (7). Otros hallazgos en la TC que soportan el diagnóstico incluyen (455, 498, 500):

Signos directos:

- i. Grosor de la pared del apéndice mayor de 2-3 mm.
- ii. Engrosamiento concéntrico de la pared apendicular (signo de la diana).

Signos indirectos:

- i. Engrosamiento de la grasa mesentérica.
- ii. Líquido libre periapendicular o pericecal.
- iii. Apendicolito.
- iv. Aire extraluminal periapendicular.
- v. Inflamación difusa de la grasa periapendicular, indicativa de plastrón.
- vi. Colección líquida en FID bien delimitada, indicativa de absceso intraabdominal.

La TC se considera negativa para apendicitis si se visualiza un apéndice normal, mientras el diagnóstico es improbable si no se visualizan signos indirectos cuando no se observa el apéndice (504, 505).

Al igual que ocurre con la ecografía, otros procesos patológicos, como el linfoma, la enfermedad de Crohn y la fibrosis quística, pueden simular apendicitis (488).

La TC es útil en la diferenciación de apendicitis no complicada y perforada. Los hallazgos con alta especificidad de apendicitis perforada serían el absceso intraabdominal, el aire extraluminal y el apendicolito extraluminal (506, 507). Otros hallazgos como el plastrón y el defecto en el realce de la pared apendicular, son menos específicos, y el líquido libre pericecal o periapendicular, las adenopatías mesentéricas y el apendicolito intraluminal, no son buenos predictores de perforación (508).

### *III. Rendimiento*

La TC tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía en la mayoría de los estudios pediátricos, con una sensibilidad del 84-100 % y una especificidad del 93-100 % (303, 453, 482, 509). En un metaanálisis de 26 estudios que evaluaron su rendimiento diagnóstico en adultos y niños, entre los 9.356 pacientes pediátricos la sensibilidad y especificidad fue del 94 % y 95 %, respectivamente (491).

En su rendimiento diagnóstico parece no influir el tiempo de evolución del cuadro clínico, pero sí la edad y el sexo del paciente.

- i. En un estudio observacional de 1.810 niños (edad media  $10,9 \pm 3,8$  años) con sospecha de apendicitis, la alta sensibilidad y especificidad de la TC fue independiente del tiempo de evolución del dolor abdominal (492).
- ii. En un estudio multicéntrico observacional de 52.290 niños (menores de 19 años) operados por sospecha de apendicitis, la tasa de apendicectomía negativa fue del 3,6 %, con cifras más elevadas en menores de 5 años (16,8 % en varones y 14,6 % en niñas) y en niñas mayores de 10 años (4,8 %) que en el resto (1,1-1,5 % en pacientes de 5-10 años y 0,8 % en varones mayores). Analizando los subgrupos de edad según la realización o no de pruebas de imagen (ecografía y/o TC), se observó que los pacientes menores de 5 años en los que se realizó TC tuvieron una significativa reducción en la tasa de apendicectomía negativa cuando se compararon con pacientes en los que no se realizó (5 % vs 22 % para varones (OR 0,18), 2 % vs 18 % para niñas (OR 0,11)). Entre los pacientes mayores de 5 años la tasa de apendicectomía negativa no presentaba diferencias significativas entre aquellos con y sin pruebas de imagen (ecografía, TAC o ambos). Se concluía que las estrategias de diagnóstico de apendicitis en niños debían tener en cuenta el riesgo de apendicectomía negativa por edad y sexo (266).

No obstante, algunos autores afirman que la TC no ofrece mejoría de la precisión diagnóstica de apendicitis en niños, en comparación con el diagnóstico clínico basado en la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio (391, 392, 456, 509).

#### *IV. Limitaciones*

Existen varias limitaciones para su uso, especialmente en niños:

- i. La exposición a radiación ionizante. Aunque no hay una evidencia concluyente que vincule directamente la radiación ionizante de la TC con el desarrollo del cáncer, múltiples estudios han mostrado que incluso bajos niveles de exposición a la radiación se asocian con un incremento del riesgo de cáncer (461, 510, 511).
  - Algunas estimaciones en Estados Unidos afirman que hasta un 2 % de todos los cánceres en niños podrían ser atribuidos a su uso (501).
  - Se ha observado una asociación significativa entre la dosis de radiación sobre la médula ósea y el cerebro y la incidencia de leucemia y tumores cerebrales en niños. Para niños con una expectativa de vida normal, el exceso de riesgo de algún tipo de cáncer por una TC craneal es de 1 caso por cada 1.000 TC craneales para niños menores de 5 años, disminuyendo a 1 caso de cáncer por

cada 2.000 TC craneales a la edad de 15 años. Para una TC abdominal o pélvica, el riesgo a lo largo de la vida para un niño, independientemente de la edad, es de 1 caso por cada 500 TC. Este exceso de riesgo absoluto de cáncer a lo largo de la vida es muy pequeño, comparado con el riesgo de desarrollar cáncer de la población general que es 1 de cada 3 (512, 513).

- Un importante estudio epidemiológico de 680.000 niños y adolescentes expuestos a TC realizado en Australia, observó que la incidencia total de cáncer fue un 24 % mayor en expuestos a radiación que en no expuestos, con una ratio de tasa de incidencia de 1,24 que se incrementaba en 0,16 por cada TC adicional. El incremento de la ratio era proporcionalmente mayor con la exposición a edades más tempranas y era significativo para muchos tipos de cáncer, que incluían diferentes tipos de tumores sólidos, leucemia, linfoma y mielodisplasias. Se observó además la existencia de correlación entre el tipo de cáncer y el lugar del examen, con un mayor incremento proporcional de la ratio para leucemia y mielodisplasias tras la exposición de la médula ósea asociada a la TC de abdomen y pelvis (514).

Es razonable actuar considerando que la exposición a bajos niveles de radiación de la TC podría aumentar el riesgo de cáncer, por lo que la comunidad médica debe buscar maneras de disminuirlo. Debido a su pequeño tamaño y mayor radiosensibilidad, la exposición a radiación en niños está magnificada. A esto se debe añadir un mayor periodo de vida durante el que desarrollar cáncer (511). Algunas estrategias dirigidas a reducir este riesgo serían:

- Disminuir el número de TC, indicándola sólo cuando exista un claro beneficio médico y reemplazándola por otra prueba de imagen exenta de radiación, como la ecografía o la resonancia, cuando sea posible (501, 511).
  - Uso de protocolos pediátricos, aplicando el principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), de manera que se ajuste la dosis a la mínima posible y se limite la prueba al área indicada (238, 511, 515).
  - Cuando la TC está bien indicada, el beneficio de la información diagnóstica obtenida supera el pequeño riesgo de cáncer asociado, lo que justifica su uso para muchos autores (501, 512, 513).
- ii. La escasez de grasa mesentérica. El poco tejido adiposo mesentérico de algunos niños podría hacer difícil la visualización del apéndice, especialmente en la TC sin contraste (516).

- iii. Uso de contraste. El contraste IV puede causar reacciones de hipersensibilidad, quimiotoxicidad y fallo renal. El riesgo de hipersensibilidad inmediata inducida por contraste puede ser reducida mediante el uso de contraste de baja osmolalidad (iodixanol) y asegurando un control de los síntomas antes del procedimiento en niños asmáticos (517). La administración de contraste rectal es incómoda, en ocasiones difícil de administrar en niños y contraindicada en pacientes con perforación intestinal. El contraste oral retrasa el examen en aproximadamente 2 horas, momento en el que aparece en el íleon terminal en el 30 % de los pacientes, y podría requerir la colocación de una SNG para administrarlo adecuadamente (499). Algunos estudios muestran que el uso del contraste oral se asocia a un incremento de la tasa perforación, en posible relación con el retraso del tratamiento (453).
- iv. El coste económico elevado. Algunos autores encuentran que su uso incrementa el coste hospitalario por paciente en un 26 %, comparado con el paciente sin prueba de imagen (456). Otros plantean que podría ser la estrategia más costo-efectiva, al ser la que más reduce las tasas de cirugía innecesaria y perforación, aunque sería una elección costosa cuando la probabilidad de apendicitis es baja o alta (310).

Algunas de las ventajas que la TC tiene respecto a la ecografía son (474, 482):

- i. Suele estar más disponible en la mayoría de los centros
- ii. Es más rápida.
- iii. Algunos factores dependientes del paciente (situación retrocecal del apéndice, gas intestinal, dolor, irritación peritoneal, ansiedad) interfieren menos en la realización e interpretación. La obesidad puede ser incluso una ventaja.
- iv. No es operador dependiente y puede ser revisado por otros radiólogos a distancia.
- v. Establece un diagnóstico alternativo con más frecuencia que la ecografía. En un estudio observacional de 125 niños con sospecha de apendicitis, examinados con TC focalizado, 62 casos negativos tuvieron un diagnóstico alternativo, como ileitis, colitis, adenitis mesentérica y quiste de ovario (518).

#### *V. Indicaciones*

En general la TC es la modalidad de imagen recomendada para niños con sospecha de apendicitis que tienen hallazgos no concluyentes en la ecografía (451, 461, 519). Sería la primera opción en casos de obesidad, cuando la ecografía no está disponible o es técnicamente difícil, y en situaciones de clara sospecha de un diagnóstico alternativo



(478, 520). Algunos autores consideran que la ecografía inicial en niños obesos podría evitar la TC en una importante proporción de pacientes. En un estudio observacional de 76 niños obesos en los que se realizó ecografía inicial por sospecha de apendicitis, se confirmó en 23 de 26 y se excluyó en 42 de 50, evitando en todos ellos la TC (521).

#### 1.11.3.4 Resonancia Magnética

En centros con experiencia y con los recursos necesarios para obtener e interpretar rápidamente el estudio, la resonancia es posible y efectiva en el diagnóstico, con una precisión similar a la TC y con la ventaja de evitar la exposición a radiación ionizante.

- i. En un estudio observacional de 208 niños (rango de 3-17 años) con sospecha de apendicitis (19 % apendicitis), la resonancia sin contraste tuvo una sensibilidad y especificidad del 98 %, con un tiempo medio de realización de 14 minutos y un tiempo medio desde la solicitud al informe de 123 minutos (522).
- ii. Otro estudio observacional de 42 niños con sospecha de apendicitis, mostró que la resonancia ultrarápida 3-Tesla tuvo una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 99 %, con un tiempo medio de realización de 6 minutos (523).
- iii. En una reciente revisión de 662 pacientes pediátricos (menores de 18 años) evaluados por sospecha de apendicitis mediante ecografía, TC y resonancia, se concluyó que la ecografía seguida selectivamente de resonancia, es posible y comparable a la TC, sin diferencias en tiempo de administración de antibióticos, momento de apendicectomía, tasa de apendicectomía negativa, tasa de apendicitis perforada o periodo de estancia hospitalaria (524).
- iv. En un estudio retrospectivo de 364 niños (edad media 11,3 años, rango 4-20 años) con sospecha de apendicitis en los que se realizó resonancia con contraste, esta prueba mostró una sensibilidad del 96,2 %, especificidad del 95,7 %, VPP del 92,7 % y VPN del 97,8 %. El apéndice se visualizó en ausencia de apendicitis en el 58 % de los casos, con una tasa de apendicitis no detectada del 1,4 % y con una duración media de realización de 19 minutos (525).

Se ha evaluado recientemente la técnica de imagen potenciada en difusión en resonancia en adultos, que permite obtener imágenes sin contraste en cortos periodos de tiempo y se ha mostrado útil para el diagnóstico de apendicitis (sensibilidad del 97,5 %, especificidad del 100 %, VPP del 97,5 %, VPN del 100 % y precisión diagnóstica del 98,1 %) y para la diferenciación de apendicitis no complicada y apendicitis perforada, según el coeficiente de difusión aparente (526).

#### 1.11.3.5 Protocolos de pruebas de imagen

El riesgo de FN de una prueba se incrementa cuando se emplea en pacientes con alta sospecha clínica, y el riesgo de FP se eleva cuando se usa en situaciones de baja sospecha clínica, de manera que el máximo beneficio de la prueba se obtiene cuando sólo se utiliza en pacientes con presentación clínica dudosa (527).

En el caso del niño con sospecha de apendicitis la literatura refleja una gran variabilidad en las indicaciones de las pruebas de imagen. En un estudio realizado en 30 hospitales pediátricos americanos su solicitud variaba del 18-89 %, según el centro (254).

Con el objetivo de hacer un uso más efectivo de estas pruebas, muchas instituciones desarrollan protocolos. Para ello es necesario tener en cuenta diversos factores dependientes de la situación clínica (por ejemplo, características del paciente, edad, sexo, grado de obesidad...) y de los recursos institucionales (por ejemplo, disponibilidad de ecografía y/o TC, grado de experiencia de los radiólogos...). Es necesario considerar que muchos médicos podrían rechazar un protocolo que incluya modalidades frecuentemente no disponibles o que no puedan ser interpretadas con confianza (466).

La utilidad de los protocolos institucionales específicos de uso selectivo de pruebas de imagen, basados en la estratificación del riesgo o en la evaluación quirúrgica, con un uso inicial de la ecografía seguido de la TC en casos dudosos, se demuestra útil en numerosos estudios, permitiendo una reducción en el número de pruebas solicitadas, sin pérdida de precisión diagnóstica (241, 266, 450, 451, 465, 528).

- i. En un estudio retrospectivo en el que se comparó un grupo de 861 niños evaluados por sospecha de apendicitis utilizando ecografía, seguida de TC focalizada con contraste rectal en casos no concluyentes, con un grupo similar de 920 pacientes valorados sin protocolo, la instauración de éste se asoció a (529):
  - Incremento del diagnóstico de apendicitis (79 % vs 57 %).
  - Disminución de la tasa de apendicitis perforada (16 % vs 35 %).
  - Disminución de la tasa de apendicectomía negativa (4 % vs 15 %).
- ii. En un estudio observacional que evaluó la aplicación de un protocolo a 631 niños, que consistía en ecografía inicial y TC con contraste IV en casos no concluyentes, la comparación del grupo adherido (46 % de los casos) con el no adherido, mostró que la sensibilidad y especificidad (99 % y 91 %, respectivamente), la tasa de

apendicectomía negativa (8 %) y la tasa de apendicitis no detectada (0,5 %) se mantenían en cifras adecuadas, evitándose la TC en el 53 % de los casos (530).

- iii. En un estudio observacional de 166 pacientes pediátricos operados por sospecha de apendicitis, la adopción de un protocolo de pruebas de imagen (70 preprotocolo y 92 postprotocolo) se asoció con un 62 % de disminución del uso de la TC sin cambios en la tasa de apendicectomía negativa (5 %) (531).

Estos estudios demuestran que los protocolos de pruebas de imagen para el diagnóstico de apendicitis en niños reducen significativamente la exposición a radiación ionizante, sin sacrificio de la precisión diagnóstica ni de los resultados clínicos.

Algunos estudios han mostrado que cuando la ecografía no visualiza el apéndice y no existen datos indirectos de apendicitis, la realización de la TC reporta pocos beneficios (440, 532), aunque esto podría ser diferente en casos de sospecha clínica elevada (533). Cuando la sospecha clínica de apendicitis es baja, la no visualización del apéndice ni de signos indirectos en la ecografía se puede considerar un resultado negativo o no diagnóstico de apendicitis (533, 534), por lo que se recomienda la observación y revaloración clínica antes de realizar una nueva prueba de imagen (535).

Actualmente, los Colegios Americanos de Radiología y de Médicos de Urgencias recomiendan la ecografía como prueba inicial, seguida de la TC si aquélla no es concluyente, como protocolo de elección para niños con posible apendicitis (536, 537).

#### 1.11.3.6 Pruebas de imagen y reglas de predicción clínica

La integración de las pruebas de imagen en protocolos diagnósticos que utilizan reglas de predicción clínica es beneficioso (343, 425, 437, 440, 441, 538).

- i. En un estudio retrospectivo de 211 pacientes pediátricos (edad media 11,3 años, rango 1-20 años) en los que se evaluaron la ecografía y la TC, en conjunción con una regla de predicción similar a Alvarado, se concluyó que la regla era útil para estratificar según el riesgo de apendicitis, generando un contexto para la interpretación de la ecografía que no visualiza el apéndice o signos de apendicitis. Realizar la TC cuando la regla era menor de 6 y la ecografía no visualizaba el apéndice ni signos indirectos de apendicitis, no reportaba prácticamente beneficio, lo que habría evitado el 66 % de las TC. También se observó que cuando la regla y la ecografía concordaban, la sensibilidad y especificidad de la ecografía eran

- similares a las de la TC; en cambio, cuando eran discordantes o cuando la regla de predicción era igual o mayor de 6, la TC superaba a la ecografía (533).
- ii. Un estudio de un protocolo en 100 pacientes pediátricos operados por sospecha de apendicitis, utilizó el PAS en combinación con pruebas de imagen. Si el PAS era mayor de 6, los pacientes eran operados sin realizar pruebas de imagen, y si el PAS era menor de 6 se realizaba ecografía, seguido de TC en casos dudosos. Al comparar los resultados con una cohorte histórica de 147 pacientes operados previamente, se observó una importante reducción en el uso de la TC (de 80,8 % a 60 %) y un incremento en el uso de la ecografía (de 2,7 % a 21 %), sin diferencias significativas en la tasa de perforación ni de apendicectomía negativa (519).
  - iii. En un estudio prospectivo de 99 niños (edad 4-18 años) con sospecha de apendicitis en los que se realizó el PAS, el valor 6 como punto de corte mostraba una sensibilidad del 88,1 %, una especificidad del 98,25 %, un VPP del 97 % y un VPN del 92 %. Estos valores se compararon con los obtenidos por la ecografía (realizada en el 31,3 %), que eran sensibilidad del 84,62 %, especificidad del 94,44 %, VPP del 91,7 % y VPN del 89,4 %. Se diseñó un protocolo combinando el PAS con la ecografía, de manera que con PAS 1-3 se determinaba que no tenían apendicitis, con PAS 8-10 se indicaba directamente la apendicectomía y con PAS 4-7 se solicitaba ecografía y se actuaba según su resultado. Con este protocolo se lograba mejorar el diagnóstico, con una sensibilidad del 97,2 %, una especificidad del 97,6 %, un VPP del 97,2 % y un VPN del 97,6 %. Se concluía recomendando este tipo de protocolo y afirmando que la ecografía sólo debe indicarse cuando el diagnóstico clínico es dudoso (435).
  - iv. Un reciente estudio prospectivo observacional de 196 pacientes pediátricos (rango 3-17 años) con sospecha de apendicitis, utilizó el PAS para estratificarlos según el riesgo (bajo con PAS 1-3, intermedio con PAS 4-7 y alto con PAS 8-10). Se indicaba alta a domicilio sin prueba de imagen en caso de riesgo bajo, realización de ecografía en caso de riesgo intermedio (128 casos) y consulta quirúrgica directamente en caso de riesgo alto. Los autores observaron que la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica mejoraba en comparación con el uso del PAS sin prueba de imagen (sensibilidad del 92,3 %, especificidad del 94,7 %, LR positivo del 17,3, LR negativo del 0,08, precisión diagnóstica del 94,7 %) con escasa utilización de la ecografía (6,6 %), baja tasa de apendicectomía negativa (4,4 %) y baja tasa de apendicitis perforada (15,4 %) (539).

### 1.12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APENDICITIS AGUDA EN EL NIÑO

Muchos de los síntomas y signos de la apendicitis son comunes a diferentes enfermedades, algunas con una alta incidencia en la edad pediátrica, lo que contribuye al importante desafío que supone su diagnóstico precoz (238).

El dolor es el síntoma fundamental o predominante en todos los procesos que, en algún momento de su evolución, pueden simular apendicitis. Desde un punto de vista fisiopatológico, este dolor puede tener un origen visceral, somático o reflejo (200, 201).

Muchos de los procesos que se plantean en el diagnóstico diferencial dependen de la edad del paciente, pues son más frecuentes a determinados periodos (540).

Tabla 7. Diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo según la edad

<2 años	2-5 años	5-12 años	>12 años
Cólico	GEA	GEA	Apendicitis
GEA	Apendicitis	Apendicitis	GEA
Estreñimiento	Estreñimiento	Estreñimiento	Estreñimiento
ITU	ITU	Dolor abd. funcional	Dismenorrea
Invaginación int.	Adenitis mesentérica	ITU	Mittelschmerz
Vólvulo int.	Invaginación int.	Adenitis mesentérica	Enf. inf. pélvica
Hernia encarcerada	Vólvulo int.	Traumatismo abd.	Emb. ectópico
Aganglionismo	Traumatismo abd.	Faringoamigdalitis	Torsión ovario
	Faringoamigdalitis	Neumonía	Torsión testículo
	Drepanocitosis	Drepanocitosis	
	Púrpura Schönlein-H.	Púrpura Schönlein-H.	

Fuente: Yang WC, *et al.*, World J Clin Cases, 2013

A la hora de afrontar un cuadro de dolor abdominal agudo en el niño estableceremos una serie de prioridades. La primera sería la estabilización del paciente grave; es necesario tener en cuenta que este proceso puede progresar hacia un estado de shock y que el shock cardiorrespiratorio puede presentarse con este tipo de dolor. Seguidamente sería necesario identificar los pacientes que van a requerir un tratamiento urgente, detectando aquellos que precisarán una rápida intervención quirúrgica para su adecuado manejo (540).

El diagnóstico diferencial de la apendicitis en el niño incluye una elevada cantidad de enfermedades y procesos, muchos de ellos poco frecuentes en la práctica clínica.

### **1.12.1 Procesos frecuentes en el diagnóstico diferencial**

#### 1.12.1.1 Adenitis mesentérica

Podemos diferenciar la adenitis primaria, en la que no se identifica un proceso específico responsable (459, 541), y la adenitis secundaria, asociada a procesos como GEA viral o bacteriana, infecciones virales, neumonía, tuberculosis, enfermedad de Crohn, linfoma (497), SIDA, enfermedad por arañazo de gato (542), salmonelosis, mononucleosis y hepatitis A (543, 544).

La adenitis mesentérica se presenta en el 30 % de los niños con dolor abdominal agudo (451) y en el 60 % de los que padecen dolor abdominal recurrente (542), siendo el diagnóstico intraoperatorio más frecuente en casos pediátricos con sospecha de apendicitis y apéndice normal (545).

En la apendicitis se identifican adenopatías mesentéricas hasta en el 14-40 % de los casos en los que se realiza ecografía (546, 547), pero a diferencia de la adenitis mesentérica, las adenopatías suelen limitarse al área periapendicular, son menos numerosas y tienen un tamaño menor de 10 mm en su eje corto, aunque estas características no son suficientes para diferenciar ambas entidades (546).

Las adenopatías mesentéricas son frecuentes en niños asintomáticos y no deberían ser consideradas siempre patológicas. Aumentan en número y tamaño con la edad, alcanzando un pico a los 10 años, momento en el que prácticamente todos las presentan. Posteriormente disminuyen, de modo que en el adulto asintomático e inmunocompetente no suelen observarse (548).

No se han establecido en la literatura unos criterios uniformes para diferenciar la adenitis mesentérica de las adenopatías normales en niños, en relación a su localización, número, forma, tamaño y edad del paciente (543).

En general, se establecerá el diagnóstico de adenitis mesentérica ante la presencia de adenopatías agrupadas en FID con apéndice de características normales, siendo los criterios de número y tamaño variables en la literatura. Algunos autores la consideran ante la presencia de 3 o más adenopatías mayores de 5-8 mm de diámetro en su eje corto (546, 547, 549, 550) y otros afirman que es suficiente con 1 adenopatía mesentérica de

más de 6-10 mm de diámetro en su eje corto (551). En un estudio prospectivo de 200 niños (edad 1-15 años) examinados con ecografía abdominal por diferentes motivos, se diferenciaron los casos según dolor abdominal agudo, dolor abdominal recurrente y otros motivos. En cada grupo se evaluó la frecuencia de adenopatías de 5-8 mm, 8-10 mm y mayores de 10 mm de diámetro en su eje corto, observándose que las diferencias sólo fueron significativas para el tamaño mayor de 10 mm (548).

La adenitis mesentérica puede simular una apendicitis en niños y adultos jóvenes, por lo que algunos autores recomiendan la ecografía en todo paciente sospechoso de apendicitis (546, 552). En la mayoría de los casos primarios el cuadro se resolverá espontáneamente en pocos días (547).

#### 1.12.1.2 Gastroenteritis aguda (GEA)

La GEA es más frecuente en niños menores de 2 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. En países desarrollados la etiología viral es la más común, con presencia y cantidad de diarrea acuosa variable, dolor difuso sin defensa ni otros signos de irritación peritoneal y frecuente asociación a infección respiratoria (265). La diarrea también puede ocurrir en niños con apendicitis, especialmente en pacientes menores de 5 años, pero el dolor suele ser más severo y progresivo. En los casos de GEA por *Yersinia enterocolitica* el dolor puede ser focal y clínicamente igual a la apendicitis (93). El diagnóstico de GEA es responsable de un importante número de errores diagnósticos de apendicitis, por lo que debe ser realizado con cautela en niños con dolor y vómitos que no tienen diarrea. En una revisión retrospectiva de 50 casos de apendicitis en niños menores de 13 años, diagnosticados inicialmente de manera errónea, la sospecha de GEA era responsable del 42 % de los casos (553). Algunos autores aconsejan realizar consulta quirúrgica en todo niño con GEA que presente un deterioro clínico progresivo, para descartar una posible apendicitis no detectada inicialmente (265).

#### 1.12.1.3 Estreñimiento

El estreñimiento es frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia del 0,3-8 %. Aunque puede provocar dolor abdominal agudo que simula apendicitis, la anamnesis y el examen físico suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. En ocasiones podrían ser de ayuda las pruebas de laboratorio, que no suelen estar alteradas, y la radiografía de abdomen, que muestra datos de retención fecal (177).

#### 1.12.1.4 Dolor abdominal funcional

Se denomina funcional al dolor abdominal sin causa orgánica identificable. Es un diagnóstico frecuente en el paciente pediátrico y se asocia a factores psicosociales mal definidos; por ejemplo, la ansiedad materna desempeña un papel significativo en el grado y duración del cuadro. Aunque se plantea con frecuencia el diagnóstico diferencial con la apendicitis, la incidencia de apendicitis no detectada entre los pacientes con dolor abdominal funcional es muy baja (0,2 %) (554).

#### 1.12.1.5 Neumonía

La neumonía de los lóbulos inferiores puede irritar el diafragma y causar dolor abdominal. Aunque este dolor es el síntoma principal en menos del 1 % de los niños con neumonía, más del 30 % lo manifestarán en algún momento de la evolución, asociado a los síntomas respiratorios. Las pruebas de imagen son de gran ayuda para establecer el diagnóstico. La neumonía que afecta a otros lóbulos, superior o medio, también puede originar dolor abdominal en relación con una adenitis mesentérica asociada (544).

#### 1.12.1.6 Infección del tracto urinario (ITU)

Puede causar dolor abdominal y vómitos, particularmente en niños pequeños. Aunque la piuria también se observa en casos de apendicitis, en la ITU suele existir además un resultado positivo para nitritos y bacteriuria (200, 555).

#### 1.12.1.7 Faringoamigdalitis

El niño con faringoamigdalitis puede tener vómitos y dolor abdominal. La prueba rápida de detección de antígenos de estreptococo del grupo A en el exudado faríngeo diagnostica la etiología estreptocócica en la mayoría de los casos. Las asociadas a procesos virales también pueden ser causa de adenitis mesentérica (200).

#### 1.12.1.8 Tiflitis

La tiflitis o síndrome ileocecal es un proceso inflamatorio del íleon terminal y colon ascendente que puede ocurrir tras el tratamiento de la leucemia aguda con quimioterapia. Además del dolor abdominal, fiebre y neutropenia, asocia con frecuencia diarrea. El diagnóstico se realiza con la TC que muestra signos inflamatorios en el íleon terminal y/o colon ascendente, con engrosamiento de la pared, edema pericecal y ocasionalmente neumatosis. Es importante su diferenciación de la apendicitis, que tiene una incidencia similar a la tiflitis en los pacientes con leucemia y precisa tratamiento quirúrgico. Se



requiere un alto índice de sospecha en estos casos, ya que el paciente con leucemia tiene una presentación atípica de apendicitis y frecuentes síntomas abdominales en relación con los efectos adversos de la quimioterapia. La mayoría de los casos de tiflitis responden a tratamiento médico con antibióticos de amplio espectro y reposo intestinal (90, 309).

#### 1.12.1.9 Procesos ginecológicos

##### *I. Quiste ovárico*

Generalmente ocurre en adolescentes postmenarquia y puede provocar dolor en FID, que puede ser intenso si ocurre hemorragia, rotura o torsión. La anorexia y los vómitos son poco frecuentes. El diagnóstico se establece mediante la ecografía (312, 541, 549).

##### *II. Enfermedad inflamatoria pélvica*

Es una enfermedad de transmisión sexual debida a la infección por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoea*. Generalmente causa dolor abdominal difuso, pero en ocasiones se focaliza en FID. La exudación purulenta endocervical y/o dolor cervical y anexial, en el examen bimanual de la pelvis, la distinguen de la apendicitis (312, 549).

##### *III. Mittelschmerz (dolor en el medio)*

Cuadro de dolor abdominal recurrente en mitad del ciclo menstrual provocado por un aumento folicular fisiológico antes de la ovulación o un sangrado folicular durante la ovulación. El dolor es típicamente moderado y unilateral, con una duración de unas pocas horas a uno o dos días. El inicio del dolor en mitad del ciclo menstrual y la historia de recurrencia ayudan a diferenciarlo de la apendicitis (312).

##### *IV. Torsión de ovario*

En la edad pediátrica es más común en prepúberes, debido a la mayor movilidad del ovario antes de la menarquia. El cuadro clínico suele incluir un inicio agudo del dolor abdominal de intensidad moderada o severa, asociado a vómitos y masa anexial palpable. El diagnóstico se establece mediante la ecografía y eco-Doppler (312, 549).

##### *V. Embarazo ectópico*

Generalmente se manifiesta a las 6-8 semanas del último periodo menstrual normal con los síntomas clásicos de dolor, sangrado vaginal y amenorrea. Podrían estar presentes signos gestacionales como dolor mamario, micción frecuente y náuseas. El diagnóstico se confirma con el test de embarazo y la ecografía (312).

### **1.12.2 Procesos poco frecuentes en el diagnóstico diferencial**

#### 1.12.2.1 Procesos que requieren tratamiento quirúrgico urgente

- I. Invaginación intestinal (540).
- II. Torsión testicular (549).
- III. Diverticulitis de Meckel (541, 556).
- IV. Obstrucción intestinal (177, 280).

#### 1.12.2.2 Procesos que requieren tratamiento médico urgente

- I. Síndrome hemolítico urémico (557).
- II. Cetoacidosis diabética (558).
- III. Peritonitis primaria (559).
- IV. Anemia de células falciformes o drepanocitosis (560).

#### 1.12.2.3 Otros procesos

- I. Nefrolitiasis (561).
- II. Colecistitis y/o pancreatitis (177, 280).
- III. Enfermedad de Crohn (109).
- IV. Infarto omental (541, 562).
- V. Apendagitis o apendicitis epiploica (563).
- VI. Púrpura de Schönlein-Henoch (545, 549).
- VII. Enfermedad de Kawasaki (177).
- VIII. Fiebre mediterránea familiar (545, 564).
- IX. Porfirias agudas (200).

## 1.13 TRATAMIENTO DE LA APENDICITIS AGUDA

### 1.13.1 Tratamiento quirúrgico de la apendicitis

El tratamiento depende del estado general del paciente y del tipo de apendicitis. La denominación de apendicitis complicada se establece ante la presencia de gangrena (necrosis) o perforación apendicular, pues clásicamente se ha asumido que la necrosis representa intestino no viable que funcionalmente actúa como una perforación (177).

Muchos aspectos del manejo de la apendicitis en niños son actualmente controvertidos. Recientes encuestas evidencian que existe poco consenso médico, especialmente en el manejo perioperatorio y postoperatorio en casos complicados, con escaso uso de protocolos y guías clínicas (565).

#### 1.13.1.1 Tratamiento preoperatorio

La evaluación preoperatoria incluye la valoración del estado hidroelectrolítico y la detección de condiciones que potencialmente pueden interferir con el procedimiento anestésico y tratamiento quirúrgico, como la presencia de procesos agudos o crónicos, medicaciones, diátesis hemorrágicas, alergias conocidas e historia familiar de complicaciones anestésicas (177, 238).

La mayoría de los pacientes pediátricos con apendicitis han pasado por un periodo variable de bajo aporte oral de líquidos, asociado a un incremento de pérdidas hídricas en relación con fiebre, anorexia y vómitos. Se debe iniciar precozmente la administración IV de sueros con el objetivo de corregir, antes de la posible intervención, cualquier anomalía hidroelectrolítica (177, 280). El control del dolor con analgésicos adecuados es un componente importante del tratamiento y se debe realizar preoperatoriamente (283).

En todo niño con sospecha de apendicitis que va a ser intervenido quirúrgicamente se recomienda la profilaxis antibiótica preoperatoria (566). Un metaanálisis de 45 ensayos clínicos evidencia la efectividad de esta práctica, al mostrar una reducción significativa de la infección de la herida quirúrgica (5 % vs 11 %, OR 0,37) y del absceso intraabdominal postoperatorio (0,6 % versus 1,4 %, OR 0,46) en adultos y niños en los que se realizó apendicectomía, sin observarse ningún beneficio del uso de dosis adicionales de antibiótico en casos de apendicitis no complicada (567).

Los antibióticos seleccionados se administrarán idealmente 30-60 minutos antes de la incisión quirúrgica y deben ser de amplio espectro, efectivos contra la flora bacteriana

intestinal habitual como los anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium* y *Peptostreptococcus*) y coliformes Gram negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* y *Klebsiella*). Los más utilizados son la Cefoxitina, Cefotetan, Piperacilina/Tazobactam, Ceftriaxona/Metronidazol, Ampicilina/Sulbactam, Ticarcilina/Ácido Clavulánico y Gentamicina/Clindamicina o Metronidazol en pacientes alérgicos a las penicilinas y/o cefalosporinas. Raramente se aíslan microorganismos Gram positivos (*Enterococcus*), por lo que actualmente muchos autores ya no recomiendan asociar Ampicilina (238, 566). El antibiótico recomendado en las pautas de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica ante la sospecha de un caso complicado es la Piperacilina/Tazobactam (566).

Los niños con apendicitis complicada podrían estar deshidratados, febriles, acidóticos y sépticos, por lo que es de vital importancia la preparación preoperatoria con una adecuada rehidratación y administración de antibióticos y analgésicos. Existe evidencia de que en estos casos, la duración del periodo de estabilización preoperatoria mayor de 6 horas podría ser una mejor estrategia que un periodo de menor duración, en términos de desarrollo de complicaciones postoperatorias. En un reciente estudio de 220 pacientes pediátricos (edad media 10 años, rango de edad 2-16 años) intervenidos por sospecha de apendicitis, ningún caso no complicado (126 pacientes) desarrolló un absceso intraabdominal. En los 94 pacientes con apendicitis perforada, ninguno de los intervenidos después de un periodo de estabilización de más de 6 horas (55 pacientes) desarrolló un absceso intraabdominal, mientras que se desarrollaron 4 abscesos en el grupo intervenido en menos de 6 horas (21 pacientes) (18 pacientes no fueron tratados quirúrgicamente). Se concluía que en la apendicitis perforada, el periodo de estabilización y administración de antibióticos era más importante que la cirugía inmediata, para prevenir el desarrollo de absceso intraabdominal postoperatorio (568).

Preoperatoriamente sería necesario la colocación de una SNG en caso de vómitos persistentes, y de una sonda vesical para monitorizar la diuresis en pacientes con deshidratación severa (217).

#### 1.13.1.2 Momento de la apendicectomía

La apendicectomía urgente ha sido el tratamiento clásicamente aceptado ante la alta mortalidad de la apendicitis perforada en la era preantibiótica y la asunción de que la apendicitis evolucionaba siempre hacia la perforación, lo que se ha demostrado que no siempre ocurre (182).

El momento de la apendicectomía en la apendicitis no complicada ha sido motivo de debate en los últimos años, existiendo actualmente acuerdo en que se puede realizar como un procedimiento semiurgente (238, 463). Varios estudios muestran que las tasas de perforación y la morbilidad clínica no se incrementan si la apendicectomía se retrasa 18-24 horas, siempre que estos pacientes inicien el tratamiento antibiótico tras el diagnóstico (263, 569-571). En muchas instituciones, estos pacientes reciben antibióticos y la apendicectomía se realiza en base a los recursos profesionales y operativos, con preferencia para realizar el procedimiento durante las horas del día (571)

- i. En un estudio retrospectivo de 695 pacientes pediátricos (edad media 10 años) con sospecha de apendicitis, en los que se inició tratamiento antibiótico tras el diagnóstico (72 % apendicitis no complicada y 18 % perforada, 10 % apéndice normal), 451 fueron intervenidos en menos de 6 horas tras el ingreso y 244 en 6-18 horas. El análisis de estos dos grupos no mostró diferencias significativas en las tasas de perforación y complicaciones ni en la estancia hospitalaria (569).
- ii. En un estudio retrospectivo de 126 pacientes pediátricos intervenidos por sospecha de apendicitis, en los que se inició tratamiento antibiótico tras el diagnóstico, 38 pacientes (26 %) en el periodo inferior a 6 horas desde el ingreso y 88 pacientes (74 %) en un periodo de 6-24 horas, no se observaron diferencias significativas en las tasas de perforación, en la estancia hospitalaria, en los costes económicos, en los tiempos operatorios ni en las complicaciones. Se concluía afirmando que un periodo de tratamiento antibiótico de 6-24 horas previo a la apendicectomía no se asocia a un incremento de la tasa de apendicitis perforada ni complicaciones y transforma la apendicitis en un proceso que puede ser manejado de manera semielectiva (263).

La apendicitis complicada se asocia a mayor morbilidad, estancia hospitalaria y costes sanitarios, por lo que la apendicectomía urgente tras una adecuada estabilización, ha sido el tratamiento clásico para interrumpir el proceso inflamatorio y disminuir la tasa de complicaciones. Actualmente sabemos que con la instauración del tratamiento antibiótico prácticamente ningún paciente progresará a la perforación desde una apendicitis no complicada (572).

La apendicitis complicada debe tratarse generalmente con apendicectomía en las primeras 24 horas si no hay una masa apendicular (plastrón y/o absceso intraabdominal), pues es seguro y costoefectivo (573).

- i. En un estudio prospectivo aleatorizado de 131 niños (menores de 18 años) con un diagnóstico clínico de apendicitis complicada sin masa apendicular, se comparó la apendicectomía urgente con un manejo inicial no operatorio, seguido de apendicectomía de intervalo tras 6-8 semanas (574). La apendicectomía urgente fue asociada con una incorporación más rápida a las actividades normales (14 vs 19 días de media), menores eventos adversos (absceso intraabdominal, obstrucción intestinal y readmisión hospitalaria) (35 % vs 55 %) y menores costes hospitalarios que la apendicectomía de intervalo (575).
- ii. En un estudio prospectivo de 105 pacientes pediátricos (edad media 9,8 años, rango de edad 2-18 años) con sospecha de apendicitis perforada sin masa apendicular, manejados no operatoriamente con apendicectomía de intervalo a las 8 semanas, se observó que un 27 % desarrollaron un absceso intraabdominal y la cirugía de intervalo tuvo que adelantarse en un 11 %. Aunque este manejo no operatorio de la apendicitis perforada sin masa apendicular es exitoso en la mayoría de los pacientes (66 %), las complicaciones antes de la apendicectomía de intervalo son frecuentes (34 %) (576).
- iii. En un estudio retrospectivo de 365 pacientes (edad media 10,8 años, rango de edad 1-18 años) intervenidos por sospecha de apendicitis, se compararon los operados en menos de 8 horas desde su ingreso (161 pacientes, 44 %, tiempo  $5,3 \pm 2,1$  horas) con los operados en más de 8 horas (204 pacientes, 56 %, tiempo  $16,8 \pm 9,7$  horas). Este análisis mostró que presentaban una tasa similar de apendicectomía negativa (3,7 % vs 5,4 %) y apendicitis complicada (47 % vs 36 %), sin diferencias significativas en la tasa de apendicitis perforada, readmisión, complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y costes. Se concluía afirmando que la apendicectomía urgente, no inmediata, en el momento más conveniente para el cirujano y la institución, debería ser considerada el tratamiento estándar (572).

#### 1.13.1.3 Consideraciones intraoperatorias

Aunque existe cierta variabilidad en la literatura médica, en relación a las recomendaciones para el manejo intraoperatorio de la apendicitis pediátrica (463), es aconsejable seguir algunos principios generales (280):

- I. Búsqueda de un fecalito en el área periapendicular o pélvica, en casos de perforación, especialmente si ha sido observado en las pruebas de imagen.

- II. Todo líquido o exudado purulento debe ser aspirado.
- III. El epiplón adherido firmemente al apéndice debe ser seccionado y extirpado.
- IV. La base apendicular debe ser identificada y ligada próxima a la pared cecal, para evitar una posterior apendicitis del muñón.
- V. No se ha demostrado beneficio de la práctica de inversión del muñón apendicular.
- VI. Las heridas quirúrgicas deben ser irrigadas generosamente con suero salino fisiológico y cerradas primariamente.

En casos complicados se podría encontrar un apéndice y ciego extremadamente inflamados, con densas adherencias y asas intestinales muy inflamadas y frágiles, haciendo difícil la apendicectomía y elevando el riesgo de lesión de otras estructuras abdominales. Las opciones quirúrgicas en esta situación incluyen dejar únicamente un drenaje abdominal, realizar pasos extras para el cierre seguro del muñón, la colocación de una cecostomía y la resección intestinal con o sin anastomosis primaria (577).

En la apendicectomía, los cultivos del exudado o líquido peritoneal no son útiles, ya que los resultados casi nunca alteran el tratamiento (202, 578, 579). No obstante, todavía se obtienen con frecuencia, recogiendo hasta en el 43 % de los casos por parte del cirujano (565). El tratamiento antibiótico indicado en casos de apendicitis es de amplio espectro y cubre generalmente las bacterias que crecerán en los cultivos, que pueden no ser necesariamente las clínicamente significativas. Un estudio demostró que los niños en los que se realiza cultivo presentan una peor evolución, probablemente por el inapropiado cambio de antibióticos basado en su resultado (578). Los cultivos sí deberían ser obtenidos en casos de absceso intraabdominal tras tratamiento antibiótico, pues este tratamiento inicial podría haber seleccionado los organismos resistentes. La Sociedad Americana de Infección Quirúrgica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, en sus recomendaciones del año 2010, no establecen como necesaria la recogida de cultivos del líquido peritoneal, a menos que la tasa de resistencias de las bacterias de la flora de las apendicitis en el ámbito geográfico u hospitalario sea amplia (10-20 %) (580).

El uso de drenajes peritoneales no es útil y se desaconseja en base a estudios retrospectivos (579, 581, 582) y prospectivos (583), excepto en cavidades de absceso intraabdominal bien delimitadas o en casos de dudosa ligadura del muñón apendicular. No obstante, todavía se coloca con frecuencia; hasta un 51 % de los cirujanos continúa dejándolo en casos de apendicitis complicada (565). Este drenaje podría ser perjudicial

porque expone la cavidad peritoneal al ambiente exterior, lo que altera el sistema inmune de defensa natural del peritoneo (584).

El lavado peritoneal con suero salino fisiológico o solución antibiótica no reduce la incidencia de absceso intraabdominal postoperatorio (585), aunque todavía un 82 % de los cirujanos continúan realizándolo (253, 565). Un estudio retrospectivo de 234 niños (edad media 8,9 años, rango 1,5-15 años) intervenidos por apendicitis perforada, comparó el grupo de pacientes en los que se realizó lavado peritoneal (61 casos) con los que no recibieron lavado (173 casos), no encontrándose diferencias significativas entre ambos en relación con complicaciones como infección o dehiscencia de herida quirúrgica, absceso intraabdominal, íleo prolongado u obstrucción intestinal (584). Sí se debe realizar la aspiración del exudado purulento y de los restos de fibrina y detritus, pero la irrigación o lavado podría incluso contaminar áreas limpias de la cavidad peritoneal, especialmente en casos con absceso intraabdominal o exudado purulento localizado (584).

El cierre primario de todas las heridas tras apendicectomía no presenta mayores tasas de complicaciones que otros abordajes (cierre retrasado o cierre alrededor de un drenaje) (586). Actualmente se recomienda el cierre primario en todos los casos de apendicitis, para evitar la morbilidad que generan las heridas abiertas en niños (579, 587). Algunos cirujanos evitan el cierre primario en niños obesos o inmunodeprimidos, pero la literatura médica no recomienda esta práctica. En una revisión sistemática y metaanálisis en relación al método de cierre de la herida en la apendicitis complicada, que incluyó 6 estudios aleatorizados (2 pediátricos, 1 en adultos y 3 mixtos), se observó que existía una reducción significativa de la tasa de infección con el cierre primario en comparación con el retrasado, por lo que se aconsejaba como método de elección en la apendicitis complicada (587).

#### 1.13.1.4 Tratamiento postoperatorio

##### *I. Tratamiento antibiótico postoperatorio*

La evidencia obtenida de revisiones sistemáticas concluye que el uso de antibióticos postoperatorios en niños con apendicitis no complicada es innecesario (566, 567).

El tratamiento antibiótico postoperatorio siempre está indicado en la apendicitis complicada, reduciendo significativamente la infección de la herida quirúrgica y la formación de absceso intraabdominal (567). Generalmente se utiliza la tradicional triple pauta antibiótica (Ampicilina, Gentamicina y Clindamicina o Metronidazol) o una



combinación como Ceftriaxona/Metronidazol o Ticarcilina/Ácido Clavulánico más Gentamicina (588, 589).

Estudios retrospectivos y prospectivos han mostrado que la terapia con uno o dos antibióticos (Piperacilina/Tazobactam, Cefoxitina, Ceftriaxona con o sin Metronidazol) es tan eficaz como la triple pauta (Ampicilina, Gentamicina y Clindamicina) para prevenir las complicaciones postoperatorias y reducir la estancia hospitalaria, y es más costoefectiva (566, 580, 590). En un estudio prospectivo aleatorizado de 98 niños con apendicitis perforada, una única dosis diaria de Metronidazol y Ceftriaxona fue tan eficaz como la triple pauta en la prevención de infección de la herida quirúrgica y formación de absceso intraabdominal, con menor consumo de antibióticos y menor coste (588).

La duración del tratamiento antibiótico debería ser el mínimo posible con el fin de prevenir el desarrollo de resistencias, minimizar la toxicidad, incrementar el seguimiento y aumentar su costoefectividad (591). Durante las últimas décadas, la falta de protocolos o guías clínicas basadas en la evidencia para establecer la duración de los tratamientos antibióticos en muchos procesos, incluida la apendicitis, ha conducido a un aumento alarmante de las resistencias bacterianas a antibióticos (592). Limitar la exposición a antibióticos en determinados grupos de pacientes, podría potencialmente enlentecer este proceso y además disminuir los potenciales efectos adversos asociados a su uso (220).

La evidencia en relación a la óptima duración de la terapia antibiótica postoperatoria en la apendicitis complicada es limitada. En una reciente revisión sistemática que incluía 28 estudios que comprendían un total de 2.284 pacientes pediátricos con apendicitis complicada, se concluía que todavía no se podía establecer un mínimo de estancia hospitalaria ni de tiempo total de tratamiento antibiótico postoperatorio en niños, aunque se observó que el tratamiento con antibióticos IV únicamente durante 3 días no incrementaba el número de complicaciones infecciosas, en comparación con periodos mayores (591). Actualmente la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica recomienda utilizar criterios clínicos para establecer la duración de la terapia antibiótica en la apendicitis complicada. La resolución del dolor, el retorno de la función intestinal, la normalización de la cifra absoluta de leucocitos y la ausencia de fiebre durante 24 horas, serían los indicadores más fiables para suspender la terapia antibiótica sin complicaciones (253, 566).

Muchos pacientes son capaces de completar el tratamiento antibiótico en domicilio, una vez están sin fiebre y tolerando la dieta oral, lo que permite una reducción de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios (253, 590, 593). Algunos estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico domiciliario es seguro y costoefectivo, con una tasa de readmisión hospitalaria del 7 % debido al desarrollo de absceso intraabdominal u obstrucción intestinal (594).

Los resultados usando antibióticos vía oral en domicilio podrían ser equivalentes a los regímenes tradicionales de tratamiento antibiótico IV hospitalarios. En un estudio prospectivo aleatorizado de 102 niños con apendicitis complicada, el 42 % fueron dados de alta a domicilio antes del 5º día del postoperatorio con Amoxicilina/Ácido Clavulánico vía oral hasta completar 7 días, sin un incremento significativo de las complicaciones postoperatorias (595). Actualmente la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica recomienda en la apendicitis complicada que, si la duración del tratamiento antibiótico IV ha sido inferior a 5 días, los antibióticos orales se administren hasta completar un periodo total de 7 días (566).

Recientemente algunos autores consideran que la apendicitis gangrenosa es una entidad separada de la perforada, por su diferente comportamiento y necesidad de tratamiento; en estos casos las complicaciones son raras y los antibióticos administrados únicamente durante las primeras 24 horas del postoperatorio son suficientes (218).

Existe evidencia de una posible asociación de la Difenhidramina y Ranitidina con el desarrollo de absceso intraabdominal postoperatorio, lo que podría explicarse fisiológicamente por el papel de los receptores de histamina, que están involucrados en la respuesta inflamatoria a la infección. Se ha observado en algún estudio retrospectivo que la tasa de absceso intraabdominal aumenta significativamente en los casos que reciben alguna de estas medicaciones, incluso con efecto sinérgico cuando se utilizan ambas, por lo que algunos autores sólo recomiendan utilizar Difenhidramina en reacciones alérgicas y evitar la Ranitidina en el postoperatorio de la apendicitis (596).

## *II. Analgesia postoperatoria*

El dolor postoperatorio debe ser manejado con analgésicos parenterales (Opioides, Ketorolaco, Metamizol y/o Paracetamol IV), con conversión a medicamentos orales (Ibuprofeno, Paracetamol y/o Metamizol) una vez que el paciente lo tolere (238).

Existe poca evidencia en relación a las diferentes pautas analgésicas utilizadas en la práctica clínica. En el pasado, el uso de AINES fue desaconsejado por el teórico riesgo de sangrado, aunque esto no ha sido demostrado en estudios realizados al respecto (597).

La inyección de anestésico local como la Bupivacaína en la herida quirúrgica reduce significativamente el dolor postoperatorio en niños (598).

### *III. Disfunción intestinal postoperatoria*

La SNG postoperatoria solamente será requerida por el 3-4 % de los pacientes intervenidos por apendicitis complicada, debido a un íleo paralítico prolongado que se asocia a vómitos persistentes y distensión abdominal. No está indicado su uso rutinario, pues no previene el íleo prolongado ni el desarrollo de obstrucción intestinal y retrasa el inicio de la alimentación oral, prolonga el tiempo necesario para lograr una dieta oral completa e incrementa la estancia hospitalaria (599, 600).

La NP está indicada en niños previamente sanos que son incapaces de tolerar alimentos por vía oral después de la primera semana del postoperatorio (177). En niños malnutridos se debería iniciar la NP precozmente en 48-72 horas tras la cirugía. En niños con apendicitis complicada se podría colocar una vía venosa central en el momento de la cirugía, para facilitar la administración de antibióticos, obtener sangre para estudios de laboratorio y administrar la NP. Una vez que el íleo paralítico se ha resuelto, se inicia la toma de líquidos por vía oral y la dieta se avanza progresivamente según la tolerancia del paciente. En la apendicitis no complicada el íleo paralítico es breve o prácticamente inexistente, de manera que en muchos casos se podría iniciar la alimentación por vía oral tras la recuperación anestésica (238).

### *IV. Alta hospitalaria*

La mayoría de los niños con apendicitis no complicada pueden ser dados de alta en 24-48 horas. Existe una limitada evidencia que sugiere que determinados niños con apendicitis no complicada podrían ser dados de alta en el mismo día de la cirugía (601).

En la apendicitis complicada, el alta se realiza cuando el paciente ha completado el tratamiento antibiótico postoperatorio IV establecido y no existe sospecha de complicaciones en base a criterios clínicos como la resolución del dolor, el retorno de la función intestinal, la normalización de la cifra absoluta de leucocitos y la ausencia de fiebre durante 24 horas (253, 566).

#### 1.13.1.5 Cirugía laparoscópica

La apendicectomía ha sido tradicionalmente realizada a través de una laparotomía, pero en las pasadas dos décadas la laparoscopia se ha ido imponiendo como el procedimiento de elección en muchos centros (246, 258, 602).

Actualmente existe gran variabilidad en su frecuencia de uso entre diferentes países y centros, e importante disparidad entre los resultados de los estudios que evalúan sus resultados y complicaciones. No obstante, numerosos estudios pediátricos concluyen que la laparoscopia es comparable a la laparotomía en la mayoría de los aspectos (603, 604).

Recientes revisiones en niños y adultos observan que ambos métodos presentan pequeñas ventajas y desventajas, con diferencias de limitada importancia clínica, por lo que la elección de la técnica actualmente depende más de la disponibilidad del equipamiento adecuado, de la experiencia del equipo quirúrgico y de la preferencia del paciente (604, 605).

La laparoscopia en niños parece reducir el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria, permitiendo un retorno más temprano a las actividades normales (606-608). No obstante, algunos autores refieren que podría ser más costosa, técnicamente más difícil y requerir un mayor periodo de tiempo operatorio (609, 610).

La laparoscopia reduce las tasas de infección de herida quirúrgica, pero podría incrementar el riesgo de absceso intraabdominal postoperatorio cuando se realiza en la apendicitis complicada (610). Una revisión sistemática de 45 ensayos clínicos que comparan la laparoscopia con la laparotomía en apendicitis de adultos y niños, mostró que la laparoscopia reduce la tasa de infección de la herida quirúrgica a la mitad, pero incrementa 4 veces la tasa de absceso intraabdominal (611). Sin embargo, esto no se observa en otros estudios:

- i. Un metaanálisis de 23 estudios (6.477 pacientes) que comparan la laparoscopia (43 %) con la laparotomía (57 %) en la apendicitis pediátrica, mostró que la laparoscopia se asociaba con una reducción significativa del riesgo de infección de herida quirúrgica (1,5 % vs 5 %, OR 0,45) y del íleo postoperatorio (1,3 % vs 2,8 %, OR 0,5), sin un aumento significativo del absceso intraabdominal. El análisis del subgrupo de estudios aleatorizados no mostraba diferencias significativas entre las dos técnicas en relación a las complicaciones (606).

- ii. En un reciente análisis retrospectivo de 111.194 apendicectomías pediátricas realizadas en Estados Unidos en el periodo 1999-2010, se observó un incremento en el uso de la laparoscopia (del 22,2 % al 90,8 %), con diferencias significativas respecto a la laparotomía en relación con menores tasas de infección de herida quirúrgica y obstrucción intestinal postoperatoria en los primeros 30 días, y sin diferencias significativas en relación con la formación de absceso intraabdominal postoperatorio. Estos autores alertan que los estudios de comparación entre ambos métodos son difíciles de interpretar, dado el posible sesgo de selección al realizarse la laparotomía en casos más complejos o severos, en los que no se ha intentado o podido realizar la laparoscopia (603).
- iii. Un metaanálisis de 26 estudios (123.628 pacientes) que comparan laparoscopia (34,1 %) con laparotomía (65,9 %) en apendicitis pediátrica (menores de 18 años), la laparoscopia se asociaba a mejores resultados en relación con: incidencia de infección de herida quirúrgica, incidencia de íleo paralítico postoperatorio, uso de analgesia en el postoperatorio, reinicio de dieta oral, estancia hospitalaria y reinicio de sus actividades normales; no se encontraron diferencias en cuanto a la formación de absceso intraabdominal (612).

Actualmente la laparoscopia se realiza frecuentemente en apendicitis complicada y varios estudios muestran su seguridad, con incluso mejores resultados en relación a la laparotomía en términos de complicaciones infecciosas (606, 608, 610). En un estudio retrospectivo de 118 pacientes pediátricos (edad media 10,5 años, rango de edad 2-16 años) intervenidos por sospecha de apendicitis complicada (54 mediante laparotomía y 64 mediante laparoscopia), las complicaciones postoperatorias fueron significativamente más bajas en la laparoscopia (9,2 % vs 15,6 %) sin diferencias en la estancia hospitalaria (609).

En pacientes obesos y mujeres jóvenes, la laparoscopia tiene una especial indicación. En casos de obesidad la laparotomía precisa grandes incisiones, por lo que las ventajas de la laparoscopia, en relación al dolor postoperatorio y el resultado estético, son importantes. Esta técnica ofrece una mejor visión de la pelvis, por lo que en mujeres jóvenes permite fácilmente el diagnóstico de otras causas de dolor abdominal (605).

La laparoscopia puede ser realizada mediante tres pequeñas incisiones (tres puertos) o mediante una técnica de única incisión (transumbilical o puerto único) que reduce el número de heridas quirúrgicas, el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria (613). En

un estudio prospectivo observacional de 186 niños en los que se realizó laparoscopia por apendicitis no complicada, en el 96 % de los casos se completó el procedimiento mediante técnica transumbilical (puerto único), lo que permitió un control del dolor postoperatorio con AINES en la mayoría de los pacientes y el alta hospitalaria en el mismo día de la cirugía en el 87 % de los casos (614).

#### 1.13.1.6 Masa apendicular

En algunos casos de apendicitis, el proceso inflamatorio es contenido por el epiplón y las asas intestinales adyacentes formando un plastrón o flemón inflamatorio y/o un absceso intraabdominal localizado, denominado masa apendicular (615). Esta evolución es más frecuente en niños menores de 5 años y su sospecha diagnóstica se establece ante la presencia de una masa abdominal palpable o un cuadro clínico de más de 3 días de evolución (272, 616). El diagnóstico se realiza clínicamente en un 5 % de los pacientes con sospecha de apendicitis y asciende hasta el 14 % entre los que tienen pruebas de imagen, por lo que se recomiendan en toda sospecha de masa apendicular para confirmarla (617).

El tratamiento de estos pacientes es controvertido. En los últimos años el abordaje no operatorio parece estar imponiéndose debido a su similar eficacia con respecto a la cirugía urgente y la evidencia de una menor tasa de complicaciones (618-620). Además, la apendicectomía urgente en estos casos podría ser técnicamente muy difícil debido a la distorsión anatómica y a las dificultades del cierre del muñón apendicular, lo que provoca que se realicen resecciones intestinales hasta en un 3 % de estos pacientes (617).

- i. En un metaanálisis de 61 estudios observacionales aleatorizados que incluyó 59.448 pacientes adultos y niños con apendicitis, en donde el 3,8 % presentaban una masa apendicular (plastrón o absceso), el grupo que recibió cirugía urgente (886 pacientes) presentó una tasa de complicaciones del 35,6 %, incluyendo infección, fístula intestinal, obstrucción intestinal y recurrencia, frente al 13,5 % del grupo manejado no operatoriamente (895 pacientes) (OR 3,4). El éxito del manejo no operatorio fue del 93 % y estaba asociado a menor morbilidad y estancia hospitalaria, aunque se precisó el drenaje del absceso en un 20 % (617).
- ii. En un estudio retrospectivo de 52 pacientes pediátricos (edad media 9 años) con absceso intraabdominal manejados de manera no operatoria con apendicectomía de intervalo (media de 62 días), el 71,1 % (37 casos) precisaron drenaje, desarrollando el 10 % (4 casos) complicaciones en relación con este drenaje, con

una tasa de recurrencia del absceso antes de la apendicectomía de intervalo del 17,3 % (9 casos). Se concluía que este abordaje era eficaz en un alto porcentaje de casos, pero que las complicaciones en relación con el drenaje, la recurrencia del absceso y los múltiples controles y TC necesarios, incrementaban los costes significativamente (621).

- iii. En un estudio prospectivo aleatorizado donde se compararon las dos estrategias terapéuticas en 40 pacientes pediátricos con absceso intraabdominal diagnosticado por TC (edad media 9 años, rango de edad 4-14 años, 20 pacientes sometidos a laparoscopia urgente y 20 pacientes manejados no operatoriamente con drenaje percutáneo del absceso intraabdominal y apendicectomía de intervalo a las 10 semanas de media), no se encontraron diferencias significativas en la estancia hospitalaria, en las tasas de recurrencia del absceso ni en los costes económicos (622).
- iv. En reciente estudio retrospectivo de 106 pacientes pediátricos (edad media 9,7 años) con plastrón (excluidos los casos de absceso) (60 % manejados no operatoriamente con o sin apendicectomía de intervalo, y 40 % tratados con cirugía urgente), se observó que los tratados no operatoriamente presentaron menor tasa de complicaciones infecciosas (0 % vs 10 %) y menor tasa de NP (0 % vs 12 %), aunque requirieron un mayor periodo de tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria (623).

La selección del paciente para el manejo no operatorio no es fácil. El mejor candidato sería el que presenta un periodo de evolución de 5-7 días, con poca afectación de su estado general, una masa abdominal bien localizada, sin signos de peritonitis generalizada (617, 619, 624).

El tratamiento no operatorio incluye la sueroterapia IV con introducción de dieta oral según tolerancia, la analgesia adecuada y la administración de antibióticos. Las recomendaciones dadas para el manejo con antibióticos de la apendicitis complicada son válidas para estos casos, con antibióticos de amplio espectro y una duración del tratamiento basado en criterios clínicos como el dolor, fiebre, resolución del íleo y cuenta leucocitaria (566).

El recuento leucocitario inicial no parece predecir el fallo del manejo no operatorio, pero su descenso en los primeros días sí se relaciona con la respuesta al tratamiento,

siendo el fallo de esta estrategia más probable si la cifra inicial de leucocitos no desciende un mínimo del 25 % en los primeros 3-4 días de tratamiento antibiótico (624).

Las pruebas de imagen (ecografía y/o TC) en casos de manejo no operatorio son útiles para identificar los candidatos a drenaje percutáneo del absceso intraabdominal. Los abscesos accesibles mayores de 3-4 cm de diámetro deberían ser drenados de manera guiada por ecografía o TC con aspiración y/o colocación de un catéter de drenaje (625).

Las indicaciones para la intervención quirúrgica urgente incluyen la falta de mejoría clínica con aumento del dolor o de los signos de irritación peritoneal, la persistencia de la fiebre o el incremento de tamaño de la masa apendicular tras las primeras 24-48 horas (238).

Frecuentemente, tras el manejo no operatorio del paciente con masa apendicular se indica la realización de apendicectomía de intervalo, en general a las 8-12 semanas tras la resolución del episodio. En una encuesta realizada a los miembros de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica, el 86 % la realizaban rutinariamente (565).

Los que defienden la realización de cirugía de intervalo destacan la elevada tasa de hallazgos patológicos en las piezas de apendicectomía (626), aunque en niños esta cifra es menor que en adultos.

- i. Un metaanálisis de 61 estudios observacionales aleatorizados (59.448 casos de apendicitis en adultos y niños) que comparó el manejo no operatorio con la cirugía urgente en casos de masa apendicular (3,8 % de los casos), observó que la tasa de morbilidad (infección y obstrucción intestinal) asociada con la apendicectomía de intervalo (11 %) no difería significativamente de la tasa de apendicitis recurrente de los casos manejados sin apendicectomía de intervalo (8,9 %). No obstante, en los casos sin apendicectomía de intervalo se detectó un proceso maligno durante el seguimiento en el 0,2 % de los niños y en el 1,4 % de los adultos, y una enfermedad de Crohn en el 0,1 % de los niños y en el 1,5 % de los adultos, por lo que el manejo no operatorio retrasó el diagnóstico de estos procesos en un 2-3 % de los pacientes, básicamente adultos (617).
- ii. Una revisión sistemática de 15 estudios que incluían 955 casos pediátricos sometidos a apendicectomía de intervalo, encontró una incidencia de tumor carcinoide apendicular del 0,9 % (615).



La mayoría de las apendicitis recurrentes tras el manejo no operatorio de la masa apendicular ocurren en los primeros 6 meses; la edad, el sexo, el tipo de apendicitis y la realización de drenaje de absceso intraabdominal no parecen influir en su incidencia (263, 627). Estos episodios de recurrencia se presentan, en la mayoría de los casos, de manera más benigna o leve que en el ataque primario (628). La presencia de apendicolito ha sido señalado, en los casos de manejo no operatorio, como un factor de riesgo de apendicitis recurrente (629) y de retraso en la resolución del cuadro (630), aunque algunos autores no encuentran esta relación (631).

- i. En un estudio de 49 pacientes pediátricos (rango de edad 16 meses a 17 años) diagnosticados de masa apendicular y manejados no operatoriamente sin apendicectomía de intervalo, la tasa de recurrencia en casos de apendicolito fue significativamente más alta (76 % vs 26 %) y más temprana (2 meses vs 3 meses), con un 2,8 de riesgo relativo de recurrencia en presencia de apendicolito, por lo que se sugiere realizar apendicectomía de intervalo en estos casos (632).
- ii. Un reciente estudio retrospectivo de 89 pacientes pediátricos (edad media 10,1 años, rango de edad 1,3-16,3 años) con absceso intraabdominal manejado no operatoriamente, con indicación de apendicectomía de intervalo sólo en casos de apendicitis recurrente, observó una tasa de recurrencia del 10 % durante el primer mes y sólo del 2,4 % posteriormente, con una media de seguimiento de 5,1 años (2,8-7,7 años). Se concluía que la apendicectomía de intervalo era innecesaria como parte del protocolo de tratamiento de estos casos. La presencia de apendicolito (41 pacientes) no se correlacionó con un incremento del riesgo de recurrencia o de retraso en la resolución del cuadro (631).

Actualmente, la necesidad de la apendicectomía de intervalo es un tema controvertido, con una limitada evidencia de sus beneficios; la mayoría de los estudios son de naturaleza retrospectiva y además presentan una importante heterogeneidad. Esta cirugía podría no estar indicada debido al bajo riesgo de apendicitis recurrente (7-20 %), el bajo riesgo de tumor carcinoide y enfermedad de Crohn no detectados (menor del 1 %) y su significativa tasa de complicaciones (3-11 %, incluyendo infección de herida quirúrgica, íleo prolongado y obstrucción intestinal postoperatoria) (615, 617, 620, 627, 629, 633).

#### 1.13.1.7 Apendicectomía de apéndice de aspecto normal

Ante un apéndice de aspecto normal durante la apendicectomía por sospecha de apendicitis, debe buscarse otro posible proceso, como diverticulitis de Meckel, ileitis terminal, adenitis mesentérica, torsión de epiplón o patología ovárica o tubárica. En ausencia de patología, algunos autores recomiendan la apendicectomía por varios motivos:

- I. La posible inflamación microscópica, demostrada en el examen patológico del apéndice de aspecto normal hasta en el 30 % de los casos (634).
- II. Hasta un 22 % de los apéndices de aspecto normal de pacientes con sospecha de apendicitis muestran alteraciones en la expresión de citoquinas como el FNT $\alpha$  y la IL-2, lo que indica una reacción inflamatoria no visible histológicamente (231).
- III. La eliminación del diagnóstico de apendicitis en el caso de que el paciente desarrolle otro episodio de dolor abdominal (238).
- IV. La posible existencia de un tumor carcinoide, raramente observado o palpado en el apéndice en el momento de la cirugía (635).

Otros autores no consideran relevantes estos motivos y aconsejan no realizar la extirpación si el aspecto macroscópico del apéndice es normal; la apendicectomía en estos casos se asocia a una recuperación postoperatoria más prolongada y no está exenta de complicaciones (636).

#### 1.13.1.8 Apendicectomía incidental

La apendicectomía incidental ha sido motivo de debate durante muchos años. Algunos motivos que apoyan no realizarla serían (636):

- I. El apéndice podría ser utilizado para futuros procedimientos quirúrgicos intestinales o de reconstrucción del tracto urinario o biliar. No obstante, la probabilidad de usarlo para alguno de estos infrecuentes procedimientos en niños es mucho menor que la probabilidad de apendicitis futura.
- II. Posibles problemas legales, como la inexistencia de consentimiento informado.
- III. El riesgo potencial de complicaciones.
- IV. Prolonga la recuperación postoperatoria.

Algunos estudios han comparado el riesgo de apendicitis futura con el riesgo que supone realizar la apendicectomía incidental. El riesgo de apendicitis durante la vida, que

se estima en 9 % en niños y 7 % en niñas (237), debe ser sopesado en relación con el riesgo y coste de realizar la extirpación. Este análisis parece apoyar la realización de la apendicectomía incidental en menores de 30 años, siempre que no exista una contraindicación específica como la inmunodeficiencia, la colocación de implantes quirúrgicos, la inestabilidad intraoperatoria, la historia de radiación abdominal o un apéndice inaccesible (238).

Muchos cirujanos la realizan en casos de corrección de malrotación intestinal (procedimiento de Ladd) o en casos de desinvaginación intestinal quirúrgica, para evitar futuras confusiones diagnósticas (238).

### **1.13.2 Tratamiento no quirúrgico de la apendicitis**

Reginald Fitz, cirujano que acuñó el término “apendicitis” en 1886, ya sugirió en su época que la apendicitis podía resolverse espontáneamente, tras observar signos de inflamación apendicular resuelta hasta en el 30 % de las autopsias (161).

A lo largo del siglo XX se han publicado en la literatura médica varias series de pacientes diagnosticados de apendicitis y tratados conservadoramente con antibióticos, con porcentajes de recurrencia del 10-15 % (168-170, 637-639). Aunque estos estudios presentaban importantes defectos en relación con el diagnóstico y seguimiento, sugieren que el tratamiento conservador es una alternativa posible (171).

En los últimos años, numerosos estudios prospectivos aleatorizados y metaanálisis realizados en pacientes adultos, han mostrado que el tratamiento no quirúrgico de la apendicitis no complicada es efectivo en un alto porcentaje de casos.

- i. La revisión de la literatura realizada por The Cochrane Collaboration en el año 2011 (5 estudios prospectivos aleatorizados o casi aleatorizados, con un total de 901 pacientes adultos) comparando la apendicectomía con el tratamiento antibiótico, concluía que la calidad de los estudios era moderada o baja y los resultados debían ser interpretados con precaución, no pudiéndose establecer conclusiones definitivas. Se observó que el porcentaje de curación del manejo conservador, tras 2 semanas de tratamiento antibiótico, era de un 73,4 %, sin presentar complicaciones, incluyendo la recurrencia durante el primer año. No obstante, el porcentaje de curación de la cirugía alcanzaba el 97,4 %, por lo que se concluía que debía permanecer como el tratamiento estándar, aunque el

tratamiento antibiótico podría considerarse una alternativa en situaciones específicas, como en casos de contraindicación quirúrgica (640).

- ii. Un reciente metaanálisis (3 estudios prospectivos aleatorizados, con un total de 531 casos) que revisa la apendicectomía (263 casos) vs tratamiento conservador con antibióticos (268 casos) en casos no complicados, también concluye que la cirugía presenta un menor número de complicaciones mayores (0,8 % vs 10,1 %) por lo que la considera el tratamiento de elección en estos casos (641).

Los estudios en relación al tratamiento conservador de la apendicitis no complicada han sido realizados casi en su totalidad en pacientes adultos, aunque un pequeño número de estudios pediátricos sugieren que también podría ser eficaz.

- i. Un estudio retrospectivo de 16 casos de pacientes pediátricos (edad media 9 años, rango de edad 5-13 años) con diagnóstico de apendicitis no complicada (menos de 24 horas de síntomas, dolor localizado a palpación, estabilidad hemodinámica y ecografía compatible) que recibieron tratamiento no quirúrgico (media 5 días, rango 4-7 días) logró el éxito en 15 casos (93,7 %) sin complicaciones y con una tasa de recurrencia en los siguientes 12 meses del 13,3 % (2 casos) (642).
- ii. Un estudio retrospectivo de 12 casos de pacientes pediátricos (edad media 12 años) con diagnóstico de apendicitis no complicada (menos de 48 horas de síntomas y ecografía compatible) que recibieron tratamiento conservador, logró la curación en 10 casos (83,3 %) sin complicaciones y con una tasa de recurrencia del 10 % (1 caso), tras una media de seguimiento de 6 meses, de manera que el 75 % de estos casos no operados inicialmente, se manejaron satisfactoriamente (643).
- iii. En un reciente estudio prospectivo aleatorizado en 51 pacientes pediátricos (rango de edad 5-15 años) con sospecha de apendicitis no complicada con prueba de imagen compatible, se comparó un grupo sometido a apendicectomía urgente (26 casos) con un grupo de tratamiento antibiótico durante 10 días (24 casos). Tras un seguimiento de 1 año se observó que los niños del grupo quirúrgico no tuvieron complicaciones significativas, mientras que en el grupo no operatorio 2 casos tuvieron que ser intervenidos por no mejoría del cuadro (un caso de apendicitis y un caso de adenitis mesentérica). De los 22 casos de manejo conservador que respondieron satisfactoriamente (92 %) sólo un paciente sufrió una apendicitis recurrente (5 %) durante el seguimiento. En otros 6 casos de este grupo se realizó apendicectomía por dolor o por solicitud de los padres, sin signos histopatológicos

de apendicitis. Se concluía que, aunque era un estudio preliminar con una muestra insuficiente para determinar diferencias significativas, mostraba que el manejo no operatorio era posible y seguro en niños, aunque no se recomendaba hasta lograr mayor evidencia de su eficacia (644).

- iv. En un estudio prospectivo no aleatorizado de 77 pacientes pediátricos (rango de edad 7-17 años) con diagnóstico de apendicitis no complicada (menos de 48 horas de evolución, cifra de leucocitos superior a 18.000/ $\mu$ L, ausencia de signos de apendicitis complicada en ecografía o TC y valoración quirúrgica compatible), 30 casos fueron tratados con antibióticos durante 10 días y el resto operados tempranamente. El éxito del manejo conservador fue del 90 % tras 30 días de seguimiento. Los pacientes no operados requirieron un menor periodo de tiempo para reincorporarse a su actividad normal, con menos días perdidos de escuela, aunque con una estancia hospitalaria significativamente mayor (645).

En los últimos años, han sido publicadas varias series de pacientes pediátricos con sospecha de apendicitis perforada sin masa apendicular tratados conservadoramente, con porcentajes de éxito del 62-100 %, aunque estos estudios presentan importantes limitaciones en relación al diseño, diagnóstico y criterios de selección.

- i. En un estudio prospectivo de 58 pacientes pediátricos (edad media 10 años, rango de edad 1-21 años) diagnosticados de apendicitis perforada mediante TC (incluyendo casos de absceso intraabdominal) tratados de manera conservadora con antibióticos, se alcanzó un porcentaje de curación del 62 % (36 casos). Los criterios de fallo del tratamiento fueron la persistencia o reaparición de dolor, fiebre o signos de irritación peritoneal. La fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) más allá de las primeras 24 horas del inicio del tratamiento era la variable más predictiva del fallo (75 % de los casos fallidos la presentaron). Otros signos asociados al fallo fueron la presencia en la TC de un proceso inflamatorio que se extendía fuera de la FID y la presencia de signos de obstrucción intestinal. El fallo fue más frecuente en menores de 5 años (63 %, 7 de 11 pacientes). Es importante destacar que el 46 % (10 casos) de los casos fallidos presentaron complicaciones tras la apendicectomía. En base a estos hechos los autores concluían que, dadas las frecuentes complicaciones en el grupo con tratamiento conservador fallido, es importante una decisión rápida y adecuada, por lo que recomendaban la apendicectomía urgente en las siguientes situaciones: menores de 5 años,

presencia de signos de enfermedad diseminada o de obstrucción intestinal en la TC, shock séptico, ausencia de mejoría clínica en las primeras 24 horas o persistencia de la fiebre tras las primeras 24 horas (646).

- ii. En un estudio prospectivo aleatorizado de 131 pacientes pediátricos (edad media 10 años, rango de edad 2-17 años) con sospecha de apendicitis perforada sin evidencia de masa apendicular, se comparó el grupo sometido a cirugía urgente (89 % perforados) con el grupo tratado sólo con antibióticos y apendicectomía de intervalo a las 6-8 semanas. Este análisis mostró una tasa de fallo del tratamiento conservador del 34 %, con mayor número de complicaciones como apendicitis recurrente, absceso intraabdominal y obstrucción intestinal, en el grupo manejado no operatoriamente (55 % vs 30 %) (574). Un posterior análisis de costes, mostró que el ahorro económico de la cirugía urgente era significativo (575).
- iii. En un estudio observacional prospectivo de 105 pacientes pediátricos (edad media 9,8 años, rango de edad 2-18 años) con sospecha de apendicitis perforada sin masa apendicular (menos de 96 horas de evolución, defensa abdominal generalizada, cifra total de leucocitos superior a 12.000/ $\mu$ L y ecografía o TC compatible) en los que se realizó tratamiento antibiótico con cirugía de intervalo tras 8 semanas, se observó una tasa de fallo inicial del 11 % y de absceso intraabdominal del 27 %. Los factores asociados al fallo fueron la cifra total de leucocitos superior a 15.000/ $\mu$ L en el momento del ingreso, la presencia de apendicolito en las pruebas de imagen y la duración de los síntomas superior a 48 horas. La tasa de éxito de este abordaje fue del 66 % (576).

### **1.13.3 Protocolos clínicos de tratamiento de la apendicitis**

Los protocolos clínicos de manejo de patologías se han hecho necesarios como una estrategia para afrontar el incremento de los costes sanitarios y la necesidad de un eficiente uso de los recursos. Estos protocolos o guías clínicas estructuradas y multidisciplinarias sirven a múltiples propósitos: facilitan la atención del paciente, introducen la medicina basada en la evidencia, disminuyen la variabilidad en la práctica clínica y permiten la estandarización de los datos y su auditoría, logrando un proceso continuo de mejora (647).

El primer protocolo de manejo de apendicitis pediátrica fue instituido en el Children's Hospital de Boston en 1976 y fue publicado en 1983 (648). Este protocolo ha

sido el referente con el cual se han comparado otras estrategias terapéuticas propuestas en las últimas décadas (202, 253, 579, 590).

Los protocolos para el manejo de la apendicitis no complicada y complicada, basados en la mejor evidencia disponible, han demostrado reducir de manera importante el uso de recursos, la estancia hospitalaria y los costes económicos, sin aumentar la morbilidad o complicaciones y mejorando los resultados (581, 599, 614, 649).

A pesar de estos datos, su uso no es frecuente. En una encuesta realizada en 2003 entre los miembros de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica, sólo un 17 % seguían una guía formal de práctica clínica para el manejo de la apendicitis. Un 24 % seguían una guía informal, basada en el consenso entre los miembros de su grupo, y un 59 % seguían sus preferencias individuales, a pesar de que el 80 % de los participantes en la encuesta trabajaban en un entorno académico (565).

La aplicación de protocolos *fast-track* o ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) basados en la optimización de los cuidados perioperatorios, logra mejorar la morbimortalidad, disminuyendo el estrés y la convalecencia postoperatoria (650). Estos protocolos, en el caso de la apendicitis, aplican medidas multidisciplinarias en las tres fases perioperatorias, como la alimentación y movilización precoz postoperatoria, la optimización en el uso de antibióticos, la utilización de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y la abolición de drenajes, sondas o catéteres innecesarios (651).

Es importante destacar la importancia de la participación de los especialistas pediátricos en el manejo de la apendicitis en niños, demostrándose que la estancia hospitalaria, los costes económicos, los errores diagnósticos y las tasas de complicaciones son menores cuando son manejados por cirujanos pediátricos, en comparación con cirujanos generales (652) y cuando son tratados en hospitales pediátricos de alto volumen de pacientes comparados con los de bajo volumen (653).





## 1.14 COMPLICACIONES Y MORTALIDAD DE LA APENDICITIS AGUDA

Los importantes cambios ocurridos en el diagnóstico y tratamiento de la apendicitis en las últimas décadas, han conducido a una expectativa de supervivencia próxima al 100 %, con una baja morbilidad a corto y largo plazo (238).

Algunos estudios han evaluado las complicaciones en relación con el tipo de especialista que trata al paciente, cirujano pediátrico o cirujano general, con resultados variables. En algunos de estos estudios las complicaciones aumentan significativamente en los casos complicados manejados por cirujanos generales (654, 655) pero en otros no se aprecia esa diferencia (656, 657). No obstante, el cirujano pediátrico suele tratar pacientes más jóvenes y una proporción mayor de casos complicados (654, 655).

### 1.14.1 Complicaciones tempranas

#### 1.14.1.1 Complicaciones infecciosas

La infección de la herida quirúrgica y el absceso intraabdominal postoperatorio son las complicaciones infecciosas más comunes, a pesar de que su incidencia se ha reducido de manera significativa con el uso de antibióticos preoperatorios (567).

La infección de la herida quirúrgica es menos frecuente en niños que en adultos y no se ha asociado con el tipo y duración de los antibióticos ni con el tipo de manejo postoperatorio de la herida (253). En instituciones donde la mayoría de las cirugías se realizan por laparoscopia, la infección de la herida quirúrgica ha disminuido y el absceso intraabdominal se ha convertido en la principal causa de morbilidad (568, 604).

Actualmente la infección de la herida quirúrgica ocurre en menos del 2 % de los casos tras apendicitis no complicada, y en el 2-9 % de los casos tras apendicitis complicada (258, 605, 606, 608). El absceso intraabdominal ocurre en menos del 2 % de los casos tras la apendicitis no complicada, pero alcanza cifras de 4-20 % tras la apendicitis complicada (574, 579, 584, 608). Los factores de riesgo de formación de absceso intraabdominal incluyen:

- I. Apendicitis perforada, definida como la presencia de un orificio macroscópico en la pared apendicular o un fecalito en el abdomen (217).
- II. Mayor edad, alto índice de masa corporal y obesidad. La grasa intraabdominal se incrementa con la edad y algunos autores sugieren que la respuesta antiinflamatoria podría ser inhibida por la grasa intraperitoneal, generando la

relación lineal positiva que se observa entre edad, peso e índice de masa corporal con el absceso intraabdominal (658).

- III. Historia de diarrea en la presentación. Esta diarrea es resultado de la irritación del colon distal por la contaminación purulenta o la masa inflamatoria pélvica. Algunos autores consideran que esta asociación se debe más a su efecto enmascarador causante de retraso diagnóstico, que a su relación con una mayor contaminación intraperitoneal (659).
- IV. Fiebre preoperatoria, fiebre hasta el 3° día del postoperatorio o fiebre después del 3° día del postoperatorio. Por cada día de fiebre a partir del 3° día del postoperatorio, se incrementa de manera progresiva y significativa la posibilidad de absceso (659). En un estudio multicéntrico de casos y controles en el que se evaluaron 265 niños (media de edad 10,1 años, rango de edad de 1-18 años) intervenidos de apendicitis perforada, con una tasa de absceso intraabdominal de 13,5 % (35 casos de absceso), se observó que ningún paciente sin fiebre y con buena tolerancia de dieta oral lo desarrolló (660).
- V. Leucocitosis hasta el 5° día o después del 5° día del postoperatorio (661).
- VI. Apendicectomía en menos de 6 horas, en relación con un inadecuado periodo de estabilización y administración de antibióticos. En un estudio retrospectivo de 220 pacientes pediátricos (edad media 10,5 años, rango 2-16 años) tratados por sospecha de apendicitis, 94 pacientes presentaron apendicitis perforada (43 %). El absceso solo ocurrió en 9 casos de apendicitis perforada (incidencia global de 4,5 %, 10 % en grupo perforado). Se observó que no hubo absceso en los 55 casos de perforación intervenidos después de un periodo de estabilización y administración de antibióticos superior a 6 horas. Sin embargo, sí los hubo en los casos manejados con cirugía en menos de 6 horas (4 abscesos en 21 casos de apendicitis perforada) o de manera no operatoria (5 abscesos en 18 casos de apendicitis perforada) (568).

No se han asociado al absceso intraabdominal el método de intervención quirúrgica, laparotomía o laparoscopia, la cobertura antibiótica utilizada, ni la duración del tratamiento antibiótico superior a 3 días (660).

En contraste con los adultos, el drenaje percutáneo de los abscesos es a menudo innecesario en niños, ya que se resuelve con tratamiento antibiótico IV u oral sin drenaje

en el 90 % de los casos (662). Además, el drenaje percutáneo presenta sus propias complicaciones, requiere sedación o anestesia y consume importantes recursos (621).

En abscesos mayores de 50-100 ml algunos autores recomiendan la aspiración o la colocación de un drenaje percutáneo o transrectal guiado por ecografía o TC (662). En un estudio retrospectivo de 71 pacientes pediátricos (edad media 9 años, <19 años), con absceso tras apendicectomía por apendicitis complicada, no hubo diferencias significativas entre el grupo drenado (36 pacientes) y el sólo tratado con antibióticos (35 pacientes), en relación al número de días con fiebre en el postoperatorio, momento de tolerancia de dieta oral y cifra absoluta de leucocitos en el momento de la TC postoperatorio, aunque sí en relación al tamaño del absceso, días de tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria, que fue mayor en los casos drenados. Se concluía que la mayoría de los abscesos pueden ser manejados sólo con antibióticos y que el drenaje no parece acelerar la recuperación en casos de absceso menor de 100 ml (663).

La apendicectomía negativa también presenta unas tasas de complicaciones similares a las encontradas en casos de apendicitis no complicada. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 4.950 casos (edad media 23 años, rango 1-82 años) de intervenciones por sospecha de apendicitis (66 % de apendicitis no complicada y 13,2 % de apendicectomía negativa), la tasa de complicaciones de la apendicectomía negativa fue incluso ligeramente superior a la de la apendicitis no complicada (4 % vs 3 %) (203).

#### 1.14.1.2 Disfunción intestinal

Es la segunda complicación en frecuencia tras las complicaciones infecciosas (280). En las primeras semanas generalmente se debe a una combinación de íleo paralítico y cierto grado de obstrucción intestinal mecánica por bridas o adherencias fibrosas. La mayoría de estas disfunciones intestinales tempranas se resuelven con descanso digestivo, incluido SNG y sueroterapia IV. La NP de soporte está indicada si el paciente es incapaz de tolerar la dieta oral después del 5º-7º día del postoperatorio (664).

La invaginación intestinal iniciada desde el muñón apendicular invertido o desde el apéndice cecal invertido, son raras causas de obstrucción temprana (665, 666).

#### 1.14.1.3 Otras complicaciones

Las complicaciones intraoperatorias son raras y algunas se asocian al uso de la laparoscopia, como el daño intestinal o el sangrado por punción vascular o de un órgano sólido (604).

Otras complicaciones poco frecuentes y que muestran mayor asociación con la apendicitis perforada son (177, 203):

- I. Retención urinaria e infección urinaria.
- II. Neumonía.
- III. Fístula estercorácea.
- IV. Pileflebitis o tromboflebitis séptica del sistema venoso portal. La ecografía mostrará la presencia de un trombo en la vena porta, con dilatación de las ramas portales intrahepáticas.
- V. Absceso hepático, que podría ser secundario a la pileflebitis.
- VI. Enterocolitis pseudomembranosa.
- VII. Fascitis necrotizante.

#### **1.14.2 Complicaciones tardías**

##### 1.14.2.1 Obstrucción intestinal por bridas

La obstrucción intestinal por adherencias o bridas ocurre en un 0,5-2,8 % de los pacientes, siendo más frecuente en casos complicados (667, 668). En un estudio retrospectivo de 1.105 apendicectomías (477 laparotomías, 40 % de casos perforados, con media de seguimiento de 5,4 años y 628 laparoscopias, 30 % de casos perforados, con media de seguimiento de 2,7 años) en niños (edad media 10 años), se observaron 7 casos de obstrucción por brida postoperatoria (0,7 %), con un intervalo medio de aparición de 46 días tras la cirugía (rango 4-285 días). La mayoría (6 casos) ocurrieron tras apendicitis perforada, con menor incidencia significativa en el grupo de laparoscopia (0,5 % vs 3,1 %) y sin casos de obstrucción después del año de seguimiento en ambos grupos (669).

Este menor riesgo de obstrucción tras laparoscopia no se observa en otros estudios (668). Recientes revisiones en niños y adultos refieren que la obstrucción es menos frecuente después de la laparoscopia, pero sólo durante los 2 primeros años tras el procedimiento, siendo posteriormente la diferencia no significativa (667).

El riesgo de obstrucción después de laparotomía es pequeño, aunque comparado con la población general es 200 veces mayor al año, disminuyendo a 6 veces a los 30 años, tras la apendicectomía (667).

El riesgo es mayor tras la apendicitis complicada y apendicectomía negativa que después de la apendicitis no complicada. Esto podría estar en relación con un mayor daño peritoneal y formación de adherencias provocados por una exploración y manipulación

intestinal más intensa (667-669). Tampoco se podría descartar la participación de la respuesta inflamatoria asociada a los procesos responsables de la apendicectomía negativa (231).

#### 1.14.2.2 Apendicitis del muñón

Consiste en la inflamación del tejido apendicular residual meses o años después de una laparotomía o laparoscopia, debido a una extirpación incompleta del apéndice que deja un muñón excesivamente largo (670). Esta rara condición representa el 0,13 % de las apendicitis y debe sospecharse ante cualquier paciente con dolor en FID a pesar de una historia de apendicectomía. Las pruebas de imagen son fundamentales para establecer el diagnóstico (671, 672).

En una revisión de la literatura que identifiqué 40 casos (media de edad 37 años, rango de edad de 8-72 años) observé que el 60 % de ellos estaban perforados en el momento del diagnóstico y el 68 % correspondían a cirugía inicial por laparotomía (32 % por laparoscopia), con un tiempo medio de presentación de 8 años tras la apendicectomía (rango de 4 meses-40 años) (673). La correcta identificación y extirpación de la base apendicular, minimiza el riesgo de esta complicación (670, 673).

#### 1.14.2.3 Infertilidad femenina

Aunque se ha relacionado la apendicitis perforada con un mayor riesgo de infertilidad en la mujer debido a una posible disfunción a largo plazo de las trompas de Falopio (674), algunos estudios no sostienen esta afirmación (675). La apendicitis perforada en la infancia no parece tener consecuencias negativas a largo plazo en la fertilidad. Aunque las trompas podrían afectarse por el proceso inflamatorio, la resolución es completa con la apendicectomía y el tratamiento antibiótico (272).

#### 1.14.2.4 Neuralgia postapendicectomía

El atrapamiento del nervio ilioinguinal es una rara complicación que se manifiesta por dolor agudo y alteración de la sensibilidad cutánea en el área cercana a la incisión, con un característico alivio temporal de los síntomas tras la inyección de anestésico local. Los síntomas pueden aparecer inmediatamente tras la intervención o varios años más tarde, lo que indica que el nervio podría verse afectado directamente por la sutura o indirectamente por el tejido cicatricial (272).

### 1.14.3 Mortalidad

Actualmente la tasa de mortalidad de la apendicitis pediátrica es muy baja, con menos de 0,05 casos por cada 1000 apendicectomías (203, 267). La mayoría de las muertes ocurren en niños pequeños con apendicitis complicada que son intervenidos quirúrgicamente antes de ser adecuadamente estabilizados y desarrollan una sepsis incontrolable (272, 676). Aunque la sepsis no es infrecuente en la apendicitis perforada, generalmente responde pronto a las medidas de estabilización con antibióticos (238).

Algunos estudios epidemiológicos que han analizado la mortalidad en los 30 días posteriores a la cirugía, muestran un incremento de la mortalidad de 3,5 veces tras apendicitis no complicada, 6,5 veces tras apendicitis perforada y 9,1 veces tras apendicectomía negativa con diagnóstico al alta de dolor abdominal inespecífico (267). Otros estudios también muestran un incremento de mortalidad de hasta 3 veces tras apendicectomía negativa, en comparación con la cirugía por apendicitis (268). Este exceso de mortalidad tras apendicectomía negativa, sólo puede ser parcialmente explicado por la patología subyacente que originó la intervención, por lo que el trauma quirúrgico del procedimiento innecesario sería parcialmente responsable (267).



## 2 HIPÓTESIS

El fibrinógeno, factor I de la coagulación, actúa como un importante modulador proinflamatorio, por lo que su determinación plasmática podría ser útil como herramienta diagnóstica de la apendicitis aguda en el niño, aisladamente y/o asociado a otras variables clínicas.







### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Demostrar la utilidad de la determinación del fibrinógeno plasmático como herramienta diagnóstica de la apendicitis aguda en el niño.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Evaluar la capacidad del fibrinógeno para discriminar entre apendicitis aguda y dolor abdominal inespecífico, así como entre diferentes tipos de apendicitis.
- II. Comparar el rendimiento diagnóstico del fibrinógeno con el rendimiento diagnóstico de la PCR, reactante de fase aguda habitualmente utilizado en casos de sospecha de apendicitis aguda.
- III. Estudiar el rendimiento diagnóstico de la regla de predicción clínica PAS y observar su comportamiento al incluir el fibrinógeno.
- IV. Proponer un protocolo diagnóstico de apendicitis aguda en el niño en base a la regla de predicción clínica PAS que incluya el fibrinógeno.



## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE DISEÑO

Estudio observacional prospectivo.

En el diseño del estudio se tuvo en consideración la guía STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*), herramienta que utiliza la medicina basada en la evidencia con el objetivo de mejorar la calidad de los estudios de rendimiento diagnóstico. Esta guía consta de una lista de verificación de 25 ítems y un diagrama de flujo que orientan al investigador en relación al diseño, metodología y publicación del estudio, ayudando a identificar posibles sesgos (677).

### 4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

El área sanitaria de Vigo comprende la zona sur de la provincia de Pontevedra y engloba 26 municipios agrupados en siete zonas de atención integrada (Figura 23).



Figura 23. Zonas sanitarias del área sanitaria de Vigo

Fuente: <http://chuvi.sergas.es>  
Acceso el 06/09/2015

En los años 2013 y 2014 el *Servizo Galego de Saúde* (SERGAS) contaba para la prestación de atención especializada en esta área con el *Complexo Hospitalario Universitario de Vigo* (CHUVI), integrado por los hospitales Xeral-Cíes, Meixoeiro, Nicolas Peña y Rebullón, y los centros de especialidades de Coia y A Doblada. Además, tenía contratado servicio asistencial con el hospital POVISA, de carácter privado concertado.

La atención quirúrgica pediátrica pública en el área sanitaria de Vigo fue únicamente realizada, durante este periodo, por la sección de Cirugía Pediátrica ubicada en el hospital Xeral-Cíes, al no existir ningún otro servicio o sección de la especialidad en esta área.

Según datos del SERGAS (tarjeta sanitaria), la población total media del área sanitaria de Vigo en el periodo 2013-2014 fue de 572.407 personas (277.299 varones y 295.108 mujeres), con una población pediátrica media (0-14 años) de 75.153 niños (38.701 varones y 36.452 mujeres), de los que 23.549 corresponden al grupo de 0-4 años (12.147 varones y 11.402 mujeres).

La población de estudio se obtuvo de los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Pediatría del CHUVI por sospecha clínica de apendicitis aguda durante los años naturales 2013 y 2014.

#### **4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se establecieron como criterios de inclusión:

- I. Sospecha clínica de apendicitis aguda.
- II. Anamnesis con recogida de los datos necesarios para la realización del PAS (historia clínica positiva o negativa de migración del dolor hacia FID, presencia o ausencia de náuseas y/o vómitos, presencia o ausencia de anorexia).
- III. Examen físico con recogida de los hallazgos necesarios para la realización del PAS (presencia o ausencia de dolor abdominal a palpación en FID, presencia o ausencia de dolor abdominal con la tos, salto o percusión abdominal, temperatura corporal en grados centígrados).
- IV. Analítica sanguínea que incluya hemograma con cifra absoluta de leucocitos y neutrófilos, PCR y fibrinógeno derivado del TP.
- V. Ecografía abdominal solicitada por sospecha de apendicitis aguda.
- VI. Consentimiento dado por el padre, madre o tutor del paciente, para poder acceder a sus datos con fines de investigación.

Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes:

- I. Edad menor de 5 años y mayor de 15 años.
- II. Duración del cuadro de dolor abdominal superior a 72 horas e inferior a 6 horas.
- III. Historia clínica de enfermedad hematológica u oncológica, enfermedad hepática o enfermedad aguda infecciosa o inflamatoria, diagnosticada en el mes previo al inicio del cuadro.
- IV. Historia de traumatismo en el mes previo al inicio del cuadro.
- V. Toma de medicación anticoagulante, antibiótica o antiinflamatoria en el mes previo al inicio del cuadro.
- VI. Diagnóstico de alguna enfermedad específica o toma de medicación antibiótica en el mes posterior al inicio del cuadro, en los casos de dolor abdominal inespecífico. Este control será realizado mediante consulta médica presencial o telefónica.
- VII. Periodo superior a 12 horas entre la analítica sanguínea y la intervención quirúrgica, en los casos de apendicitis.
- VIII. No obtención o disponibilidad de todas las variables necesarias.
- IX. Retraso psicomotor.
- X. Diagnóstico patológico poco claro o confuso (apendicitis focal, apéndice congestivo, apendicitis incipiente).
- XI. Ecografía abdominal con hallazgo específico (quiste de ovario, ileitis, colitis, adenitis mesentérica).

#### 4.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Diversos estudios han evaluado la utilidad de considerar nuevas variables asociadas a determinadas reglas de predicción clínica con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica. Un objetivo de este trabajo es valorar la utilidad de incluir el fibrinógeno en el PAS, que es la regla de predicción mejor evaluada para el diagnóstico de la apendicitis pediátrica. Mentş O, *et al.* (2012) evaluaron la utilidad del fibrinógeno para el diagnóstico de apendicitis en adultos (>20 años) (410). En este estudio se obtuvo una precisión diagnóstica con la regla Alvarado del 68,2 %, que se incrementaba hasta el 78,2 % cuando se consideraba el fibrinógeno. Asumiendo las precisiones estimadas en este estudio previo, una proporción de pares discordantes del 35,0 % y un nivel de significación del 5,0 %, estimamos que sería necesario incluir 273 pacientes para conseguir una potencia del 80,0 % en la detección de diferencias en la precisión, mediante comparación de proporciones para dos muestras relacionadas.

#### 4.5 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

La recogida de los datos durante la anamnesis y el examen físico del paciente fue realizado por el pediatra del servicio de urgencias y/o por el cirujano pediátrico de guardia, que fueron también los que solicitaron las pruebas complementarias que consideraron necesarias. Para la recogida de algunas variables clínicas del PAS se utilizó una sencilla plantilla (apéndice 1), con el objetivo de lograr una mayor uniformidad por parte de los diferentes médicos participantes.

La determinación de las variables analíticas fueron siempre realizadas en los laboratorios de Urgencias de Hematología (cifra absoluta de leucocitos y neutrófilos, fibrinógeno derivado del TP) y Análisis Clínicos (PCR) del CHUVI, según la práctica habitual y utilizando siempre el mismo método para cada variable:

- I. Determinación en sangre de la cifra absoluta de leucocitos en sistema ADVIA 120 (Siemens) por citometría de flujo mediante centrado hidrodinámico, dispersión óptica y absorción. Rango analítico  $0,02-400 \times 10^3$  leucocitos/ $\mu\text{L}$  e intervalo de referencia  $3,5-11,0 \times 10^3$  leucocitos/ $\mu\text{L}$ .
- II. Determinación en sangre de la cifra absoluta de neutrófilos en sistema ADVIA 120 (Siemens) por citometría de flujo mediante tinción de peroxidasa, dispersión óptica y absorción. Intervalo de referencia  $2,0-7,0 \times 10^3$  neutrófilos/ $\mu\text{L}$ .
- III. Determinación de fibrinógeno plasmático derivado del TP en coagulómetro ACL-TOP 500 (Izasa) por turbidimetría, utilizando como reactivo Recombiplastin 2g (tromboplastina recombinante humana) (Instrumentation Laboratory). Intervalo de referencia 150-600 mg/dl.
- IV. Determinación cuantitativa de PCR sérica en sistema Synchron Unicel DxC 600i (Beckman Coulter) por inmunoturbidimetría. Sensibilidad analítica (menor concentración mensurable que se puede distinguir de 0 con un grado de confianza del 95 %) de 0,20 mg/L. Intervalo de referencia 0-3 mg/L.

#### 4.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

- I. Edad comprendida entre los 5 y 14 años.
- II. Sexo masculino o femenino.
- III. Periodo de evolución en horas desde el inicio del cuadro clínico de dolor abdominal hasta la evaluación hospitalaria y realización de analítica.

- IV. Síntomas recogidos en la anamnesis:
  - a. Migración del dolor abdominal del área umbilical hacia FID.
  - b. Anorexia.
  - c. Náuseas y/o vómitos.
- V. Signos recogidos en el examen físico:
  - a. Dolor abdominal a palpación en FID.
  - b. Dolor abdominal con la tos, salto o percusión abdominal.
  - c. Temperatura corporal en grados centígrados.
- VI. Pruebas de laboratorio:
  - a. Cifra absoluta de leucocitos (leucocitos/ $\mu$ L).
  - b. Cifra absoluta de neutrófilos (neutrófilos/ $\mu$ L).
  - c. Valor de PCR en suero (mgr/L).
  - d. Valor del fibrinógeno derivado del TP en plasma (mgr/dl).
- VII. Pruebas radiológicas:
  - a. Ecografía abdominal compatible con el diagnóstico de apendicitis aguda (diámetro del apéndice  $>6$  mm, no compresible, presencia de apendicolito, alteración de la grasa periapendicular)
  - b. Ecografía abdominal no compatible con apendicitis aguda.
- VIII. Hallazgos quirúrgicos según el informe operatorio:
  - a. Apéndice cecal macroscópicamente normal.
  - b. Apéndice cecal flemonoso.
  - c. Apéndice cecal gangrenoso.
  - d. Apéndice cecal perforado.
- IX. Estudio histológico según el informe de Anatomía Patológica:
  - a. Apéndice cecal sin alteraciones relevantes.
  - b. Apéndice cecal flemonoso.
  - c. Apéndice cecal gangrenoso.
  - d. Apéndice cecal perforado.
- X. Tipo definitivo de apendicitis:
  - a. No apendicitis (criterio histológico).
  - b. Apendicitis flemonosa (criterio histológico).
  - c. Apendicitis gangrenosa (criterio histológico).
  - d. Apendicitis perforada (criterio quirúrgico).

#### **4.7 DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

La obtención y consulta de los datos necesarios para la realización del estudio en la historia electrónica de los pacientes se realizó durante su estancia hospitalaria en el servicio de urgencias o en la planta de hospitalización, previo consentimiento firmado de sus padres/madres o tutores para el uso de los mismos con fines de investigación.

Sólo se utilizaron las pruebas complementarias realizadas en la práctica clínica habitual y solicitadas por los médicos responsables de la atención, y en ningún caso se solicitaron o realizaron pruebas adicionales por motivo del estudio.

#### **4.8 DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

No se realizó un seguimiento de duración superior al de su estancia hospitalaria en los casos de apendicitis aguda.

Se realizó un control al mes de la atención inicial en los casos de dolor abdominal inespecífico, mediante consulta presencial y/o telefónica con los pacientes y/o sus familiares, para excluir del estudio los casos diagnosticados durante ese periodo de una patología específica que pudiese ser responsable del cuadro de dolor abdominal. También se excluyeron del estudio los casos que recibieron tratamiento antibiótico que pudo evitar o enmascarar el desarrollo de una patología específica.

#### **4.9 REGISTRO Y GESTIÓN DE LOS DATOS**

Los datos fueron consultados, registrados y gestionados únicamente por el investigador (Marcos Prada Arias) e introducidos en una base de datos para su análisis estadístico. No se ha registrado ningún dato de carácter personal que posibilite la identificación del paciente.

#### **4.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó una base de datos Excel 2011 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), que fue analizada con los programas estadísticos IBM SPSS Statistics 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2010) y EPIDAT 3.1 (Xunta de Galicia/OPS-OMS, España, 2006), realizándose los siguientes estudios:

- I. Análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio conjuntamente y por grupos de apendicitis y dolor abdominal inespecífico.
- II. Análisis univariante de las variables numéricas mediante pruebas paramétricas T-Student y ANOVA o no paramétrica de Kruskal-Wallis, según la normalidad de



las variables y la homogeneidad de varianzas, por grupos de apendicitis y dolor abdominal inespecífico y por tipos de apendicitis.

- III. Análisis univariante de las variables cualitativas mediante prueba no paramétrica Chi-cuadrado por grupos de apendicitis y dolor abdominal inespecífico y por tipos de apendicitis.
- IV. Análisis del rendimiento diagnóstico mediante valoración del área bajo la curva ROC del fibrinógeno y PCR, con obtención del punto de corte o valor más discriminatorio para el diagnóstico de apendicitis aguda vs dolor abdominal inespecífico y para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada vs apendicitis aguda no complicada.
- V. Análisis del rendimiento diagnóstico mediante valoración del área bajo la curva ROC de las variables categorizadas del PAS (temperatura, cifra absoluta de leucocitos y cifra absoluta de neutrófilos).
- VI. Categorización del valor del fibrinógeno y de la PCR mediante el punto de corte, para su inclusión de la regla de predicción clínica PAS.
- VII. Análisis de regresión logística multivariante de las variables del PAS y de las variables PCR y fibrinógeno categorizadas.
- VIII. Análisis del rendimiento diagnóstico mediante valoración del área bajo la curva ROC del PAS y comparación con el rendimiento de la regla de predicción incluyendo el fibrinógeno y la PCR. También se estudió la influencia de las variables edad, sexo y periodo de evolución en el rendimiento diagnóstico del PAS y PAS-fibrinógeno.
- IX. Análisis del rendimiento diagnóstico de la ecografía abdominal, determinando su sensibilidad, especificidad, FN y FP. Se estudió el comportamiento de la ecografía en los diferentes grupos de riesgo de apendicitis establecidos por el PAS-fibrinógeno.

#### **4.11 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

Durante el presente estudio no se realizó aleatorización a tratamiento ni ningún tipo de intervención adicional a la práctica habitual sobre los sujetos a estudio. El estudio consistió en recoger parámetros de la anamnesis, examen físico y pruebas diagnósticas, que se realizan dentro de la práctica clínica habitual.

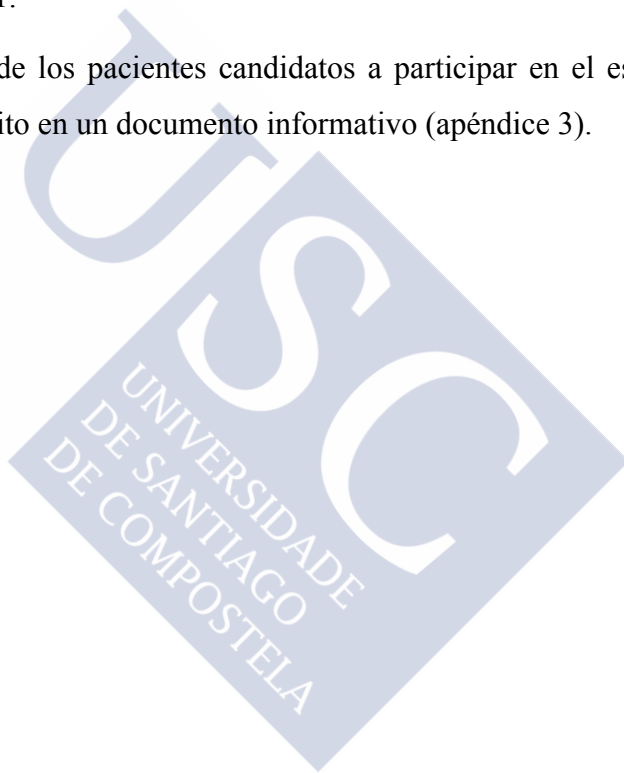
Se mantuvo la confidencialidad de los datos, de manera que los archivos empleados no contienen datos que posibiliten la identificación de pacientes de acuerdo con la Ley

Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre) y el reglamento que la desarrolla. Únicamente el investigador (Marcos Prada Arias) tuvo acceso a los datos, informes e historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio y sólo tras consentimiento informado dado por el padre, madre o tutor.

El estudio se realizó respetando la Declaración de Helsinki de Principios éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos, así como con las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización (BPC ICH).

El protocolo de estudio y el documento de Consentimiento Informado (apéndice 2) fueron presentados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia, Código de Registro 2013/361.

A los padres o tutores de los pacientes candidatos a participar en el estudio se les facilitó información por escrito en un documento informativo (apéndice 3).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EVALUADA

Durante los años naturales 2013 y 2014 se atendieron en el servicio de urgencias de Pediatría del CHUVI un total de 764 casos de dolor abdominal con sospecha de apendicitis, en los que se realizó ecografía abdominal y/o valoración por cirugía pediátrica (Tabla 8).

Tabla 8. Casos de sospecha de apendicitis en niños durante 2013 y 2014

Dolor abdominal inespecífico (DAI)	327
Apendicitis aguda (AA)	273
Adenitis mesentérica	35
Gastroenteritis aguda	24
Infección tracto urinario	17
Infección respiratoria	11
Quiste ovárico funcional/hemorrágico	14
Invaginación intestinal	10
Faringoamigdalitis	7
Neumonía	6
Colelitiasis/Colecistitis aguda	5
Ileitis	3
Nefrolitiasis/Cólico nefrítico	3
Púrpura Schönlein-Henoch	2
Himen imperforado	2
Peritonitis primaria	1
Mononucleosis infecciosa	1
Otitis media	1
Gastritis	1
Pubalgia	1
Malfunción válvula ventrículo-peritoneal	1
<b>Total</b>	<b>764</b>

### 5.1.1 Casos de apendicitis aguda

Durante el periodo de estudio, la Sección de Cirugía Pediátrica del CHUVI realizó 287 cirugías por sospecha de apendicitis, incluyendo 19 casos de apendicectomía negativa, y trató de manera conservadora 5 casos de plastrón y/o absceso apendicular, siendo el total de apendicitis atendidas de 273 casos (Tabla 9).

**Tabla 9. Casos de apendicitis aguda**

Nº apendicectomías (AP)	287
Nº apendicitis	273
Nº apendicectomías negativas	19
Nº apendicitis con tto conservador	5
Nº apendicitis <5 años (%)	19 (7,0%)
Edad media años (rango)	9,1 (2-14)
Nº varón/mujer (relación)	180/93 (1,9:1)
Incidencia de apendicitis <15 años	18,2/10.000/año
Incidencia <15 años en varones	23,2/10.000/año
Incidencia <15 años en mujeres	12,7/10.000/año
Incidencia de apendicitis <5 años	4,0/10.000/año
Apendicitis no complicada (AANC) n (%)	178 (65,2%)
Apendicitis complicada (AAC)	95 (34,8%)
Apendicitis gangrenosa	23 (24,2%)
Apendicitis perforada	72 (75,8%)
Tasa de AP negativa	6,6 %
Tasa de AP negativa <5 años	9,5 %
Tasa de AP negativa niñas >10 años	13,3 %
Tasa de perforación <15 años	26,4 %
Tasa de perforación <5 años	57,8 %
Tasa de perforación 5-14 años	24,0 %
Ecografía n (%)	222 (81,3 %)
TC	4 (1,5 %)
Tasa de infección de herida	1,5 %
Tasa de absceso intraabdominal	1,4 %
Tasa de absceso en AA perforada	5,2 %
Tasa obstrucción intestinal	1,0 %
Tasa obstrucción intestinal en AAC	3,0 %

En el análisis de la distribución anual de los casos de apendicitis no complicada y complicada se observa la existencia de picos estacionales estivales, con un comportamiento paralelo de los dos tipos a lo largo del año (Figura 24).

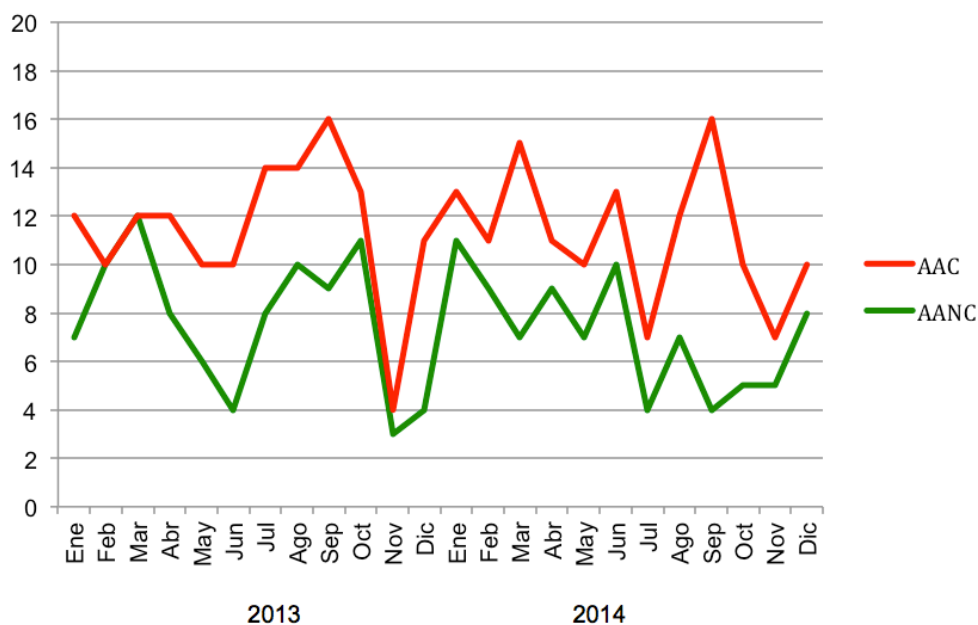


Figura 24. Casos de AANC y AAC durante 2013-2014

### 5.1.2 Casos de dolor abdominal inespecífico

El diagnóstico de dolor abdominal inespecífico fue siempre establecido en el servicio de urgencias de Pediatría tras la realización de ecografía abdominal y/o valoración por cirugía pediátrica. Se diagnosticaron un total de 327 casos (Tabla 10).

Tabla 10. Casos de dolor abdominal inespecífico

Nº dolor abdominal inespecífico	327
Edad media años (rango)	9,5 (1-14)
Nº varón/mujer (relación)	153/174 (1:1,14)
Ecografía n (%)	242 (74,0 %)
Ecografía en varones	102 (66,7 %)
Ecografía en mujeres	140 (80,5 %)

## 5.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN Y VARIABLES DEL ESTUDIO

De la población con sospecha de apendicitis evaluada prospectivamente en los años naturales 2013 y 2014, se obtuvo la población de estudio según los criterios de inclusión y exclusión, cuyas características y variables se describen a continuación (Tablas 11, 12 y 13).

Tabla 11. Descripción de población en grupos de DAI, AA y población total

	DAI	AA	Población total
Nº pacientes	143	132	275
Nº varón:mujer (relación)	60/83 (1:1,4)	93/39 (2,4:1)	153/122 (1,25:1)
Edad media (años)±SD	10,4±2,5	9,9±2,5	10,2±2,5
P* evolución media (horas)±SD	25,8±16,9	24,2±15,9	25,0±16,4

SD: desviación estándar, \*Periodo de evolución desde inicio del cuadro

Tabla 12. Variables cualitativas en grupos de DAI y AA

	DAI; n (%)	AA; n (%)
Dolor a palpación en FID	143 (100 %)	132 (100 %)
Dolor con la tos/salto/percusión	20 (14,0 %)	84 (63,6 %)
Migración del dolor hacia FID	18 (12,6 %)	70 (53,0 %)
Anorexia	37 (25,9 %)	88 (66,7 %)
Náuseas/vómitos	80 (55,9 %)	94 (71,2 %)

Tabla 13. Variables cuantitativas en grupos de DAI y AA

	DAI	AA
Temp. media (°C)±SD	37,2±0,9	37,1±0,8
Leucocitos (µL) media±SD	10.936±5.257	15.475±3.989
Neutrófilos (µL) media±SD	7.973±5.247	12.509±3.936
PCR media (mgr/L)±SD	15,8±22,0	37,1±52,1
Fibrinógeno media (mgr/dl)±SD	444±88	500±120
PAS media±SD	4,5±1,5	7,4±1,5

SD: desviación estándar

Existe cierto grado de discrepancia entre el diagnóstico realizado por el cirujano durante la intervención y el realizado por el patólogo en el examen histológico (Tabla 14).

Tabla 14. Tipos de AA según Cirugía vs Anatomía Patológica

		Anatomía Patológica				Total	%*
		AC normal	AA flem	AA gang	AA perf		
Cirugía	AC normal	2	2	0	0	4	50,0 %
	AA flem	2	96	6	0	104	92,3 %
	AA gang	0	2	3	0	5	60,0 %
	AA perf	0	6	5	12	23	52,2 %
	Total	4	106	14	12	136	
%*		50,0 %	90,6 %	21,4 %	100 %		

%\*: porcentaje de concordancia, flem: flemonosa, gang: gangrenosa, perf: perforada

El estudio de concordancia refleja un acuerdo observado del 83,1 %, con Kappa de Cohen de 0,56 (concordancia aceptable) ( $p < 0,001$ ).

Un total de 132 pacientes fueron finalmente diagnosticados de apendicitis según el criterio de Anatomía Patológica (flemonosa y gangrenosa) y según el criterio quirúrgico (perforada) (Tabla 15). Los 4 casos de apéndice normal se incluyeron en el grupo de dolor abdominal inespecífico.

Tabla 15. Diagnóstico Cirugía, Anatomía Patológica y final

Diagnóstico	AP negativa	AA flem	AA gang	AA perf	Total
Cirugía	4	104	5	23	136
Anatomía Patológica	4	106	14	12	136
<b>Final</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>23</b>	<b>136</b>

### 5.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE

#### 5.3.1 Edad

La edad media de los grupos de dolor abdominal inespecífico y apendicitis es similar, sin diferencias significativas entre ambos (Tabla 16).

**Tabla 16. Edad en relación DAI y AA**

	Nº casos	Edad Media (años)	SD
<b>DAI</b>	143	10,4	2,5
<b>AA</b>	132	9,9	2,5

$p = 0,152$  (T de Student), SD: desviación estándar

#### 5.3.2 Sexo

Se observan diferencias significativas entre los grupos de dolor abdominal inespecífico y apendicitis, debido al predominio de varones en los casos de apendicitis, con una relación 1,9:1 (Tabla 17).

**Tabla 17. Sexo en relación DAI y AA**

Sexo	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
<b>Varón</b>	60 (42,0 %)	93 (70,5 %)	153 (55,6 %)
<b>Mujer</b>	83 (58,0 %)	39 (29,5 %)	122 (44,4 %)
<b>Total ( %)</b>	143 (52,0 %)	132 (48,0 %)	275 (100 %)

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado)

#### 5.3.3 Periodo de evolución

El periodo de evolución presenta una media similar entre los grupos de dolor abdominal inespecífico y apendicitis (Tabla 18). Realizando el análisis por tipos de apendicitis se observa que la media del periodo se incrementa en relación a la gravedad del cuadro. No existen casos de apendicitis complicada con periodos de evolución inferiores a 12 horas, siendo la media superior a 24 horas en ambos tipos (gangrenosa y perforada) (Tabla 19) (Figura 25).



Tabla 18. Periodo de evolución (horas) en relación DAI y AA

	Nº casos	Media	SD
DAI	143	25,8	16,9
AA	132	24,2	15,9

p = 0,406 (T de Student), SD: desviación estándar

Tabla 19. Periodo de evolución (horas) en DAI y tipos de AA

	Nº casos	Media	SD	IC 95 %	Mín-Máx
DAI	143	25,8	16,9	23,0-28,6	6-72
AA flem	100	19,8	12,3	17,3-22,2	6-72
AA gang	9	32,7	17,8	19,0-46,3	12-72
AA perf	23	40,0	18,5	32,0-48,0	12-72
Total	275	25,0	16,4	23,1-27,0	6-72

p <0,001 (ANOVA), SD: desviación estándar, IC: intervalo de confianza

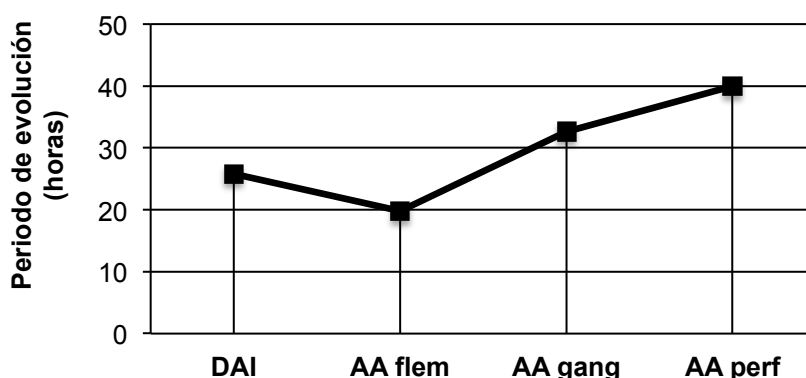


Figura 25. Media P. de evolución en grupos DAI y tipos de AA

### 5.3.4 Variables cualitativas

#### 5.3.4.1 Valoración de diferencias entre los grupos de DAI y AA

Al aplicar la prueba estadística no paramétrica Chi-cuadrado, todas las variables (dolor abdominal con la tos/salto/percusión; migración del dolor abdominal hacia FID; anorexia, náuseas/vómitos) muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dolor abdominal inespecífico y apendicitis (Tablas 20, 21, 22 y 23).

**Tabla 20. Dolor con la tos/salto/percusión en relación DAI y AA**

Dolor con la tos/salto/perc	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
No	123 (86,0 %)	48 (36,4 %)	171 (62,2 %)
Si	20 (14,0 %)	84 (63,6 %)	104 (37,8 %)
<b>Total (%)</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p <0,001 (Chi-cuadrado)

**Tabla 21. Migración del dolor en relación DAI y AA**

Migración del dolor	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
No	125 (87,4 %)	62 (47,0 %)	187 (68,0 %)
Si	18 (12,6 %)	70 (53,0 %)	88 (32,0 %)
<b>Total (%)</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p <0,001 (Chi-cuadrado)

**Tabla 22. Anorexia en relación DAI y AA**

Anorexia	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
No	106 (74,1 %)	44 (33,3 %)	150 (54,5 %)
Si	37 (25,9 %)	88 (66,7 %)	125 (45,5 %)
<b>Total (%)</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p <0,001 (Chi-cuadrado)

**Tabla 23. Náuseas/vómitos en relación DAI y AA**

Náuseas/vómitos	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
No	63 (44,1 %)	38 (28,8 %)	101 (36,7 %)
Si	80 (55,9 %)	94 (71,2 %)	174 (63,3 %)
<b>Total (%)</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p = 0,009 (Chi-cuadrado)

#### 5.3.4.2 Valoración de diferencias entre DAI y tipos de AA

Al aplicar la prueba estadística no paramétrica Chi-cuadrado, todas las variables muestran diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos (dolor abdominal inespecífico, apendicitis flemonosa, gangrenosa y perforada):

- Dolor abdominal con la tos/salto/percusión (p <0,001).

- Migración del dolor hacia FID ( $p < 0,001$ ).
- Anorexia ( $p < 0,001$ ).
- Náuseas/vómitos ( $p = 0,004$ ).

### 5.3.5 Variables cuantitativas

#### 5.3.5.1 Valoración de diferencias entre los grupos DAI y AA

Se aplicó la prueba estadística paramétrica T de Student, asumiendo la normalidad de todas las variables (muestras suficientemente grandes) y aplicando la prueba de Levene para la igualdad de varianzas.

El análisis de la temperatura muestra que no existen diferencias significativas ( $p = 0,871$ ), por lo que no sería de utilidad para diferenciar entre los grupos.

El análisis de todas las demás variables cuantitativas (cifra absoluta de leucocitos, cifra absoluta de neutrófilos, PCR y fibrinógeno) muestra que existen diferencias significativas en todos los casos ( $p < 0,001$ ), por lo que sí serían útiles para diferenciar entre ambos grupos.

#### 5.3.5.2 Valoración de diferencias entre DAI y tipos de AA

Se aplicó la prueba estadística paramétrica ANOVA, comprobando la normalidad de las variables mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov o asumiéndola en los casos con muestra suficientemente grande y confirmando la homogeneidad de varianzas. Ante diferencias significativas se realizó la prueba de Bonferroni para determinarlas. En los casos donde no fue aplicable ANOVA, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, que ofrece rangos promedio indicativos del grado de diferencias entre los grupos. En algunas ocasiones se utilizó la prueba paramétrica T de Student para analizar dos grupos.

##### *I. Temperatura corporal*

La prueba de Kruskal-Wallis muestra que existen diferencias entre los 4 grupos ( $p < 0,001$ ) (rangos promedio: DAI 137,2 / AA flemonosa 122,6 / AA gangrenosa 159,6 / AA perforada 201,3). Estos datos indican que la temperatura podría tener utilidad para diferenciar entre diferentes tipos de apendicitis (flemonosa, gangrenosa y perforada) y entre dolor abdominal inespecífico y apendicitis complicada (gangrenosa o perforada), pero no sería útil para diferenciar entre dolor abdominal inespecífico y apendicitis flemonosa o no complicada.

## II. Cifra absoluta de leucocitos

La prueba ANOVA muestra que existen diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los 4 grupos. La prueba de Bonferroni determina que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre:

- DAI y AA flemonosa.
- DAI y AA gangrenosa.
- DAI y AA perforada.

No existen diferencias entre los diferentes tipos de apendicitis (flemonosa, gangrenosa y perforada) ( $p > 0,05$ ).

La cifra absoluta de leucocitos sería de utilidad para diferenciar entre el dolor abdominal inespecífico y apendicitis, pero no para diferenciar entre los diferentes tipos de apendicitis.

## III. Cifra absoluta de neutrófilos

La prueba de Kruskal-Wallis muestra que existen diferencias entre los 4 grupos ( $p < 0,001$ ) (rangos promedio: DAI 99,7 / AA flemonosa 171,8 / AA gangrenosa 198,8 / AA perforada 205,2), por lo que la cifra absoluta de neutrófilos podría tener utilidad para diferenciar entre ellos.

## IV. PCR

El valor medio de la PCR se incrementa en relación a la gravedad del cuadro (Tabla 24) (Figura 26). La prueba de Kruskal-Wallis muestra que existen diferencias entre los 4 grupos ( $p < 0,001$ ) (rangos promedio: DAI 118,9 / AA flemonosa 133,5 / AA gangrenosa 228,1 / AA perforada 241,4), datos que indican que la PCR podría tener utilidad para diferenciar entre ellos.

Tabla 24. Variable PCR en DAI y tipos de AA

	n	Media	SD	IC 95 %	Mín.-Máx.
DAI	143	15,8	22,0	12,2-19,5	0,20-137,0
AA flem	100	18,8	25,8	13,7-24,0	0,20-177,5
AA gang	9	77,4	59,2	32,0-123,0	12,5-181,3
AA perf	23	101,0	73,8	69,0-133,0	12,2-253,8
Total	275	26,0	40,8	21,2-30,9	0,20-253,8

SD: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, Mín.-Máx.: valor mínimo-máximo

La aplicación de la prueba T de Student no establece diferencias significativas entre los grupos DAI y AA flemonosa ( $p = 0,349$ ), pero sí entre los grupos DAI y AA gangrenosa ( $p < 0,01$ ), y entre los grupos DAI y AA perforada ( $p < 0,01$ ).

Tabla 25. Variable PCR en AANC y AAC

	n	Media	SD
AANC	100	18,8	25,8
AAC	32	94,3	70,0

$p < 0,01$  (T de Student), SD: desviación estándar

La aplicación de la prueba T de Student establece diferencias significativas entre los grupos apendicitis no complicada (AA flemonosa) y apendicitis complicada (AA gangrenosa y AA perforada) ( $p < 0,01$ ) (Tabla 25).

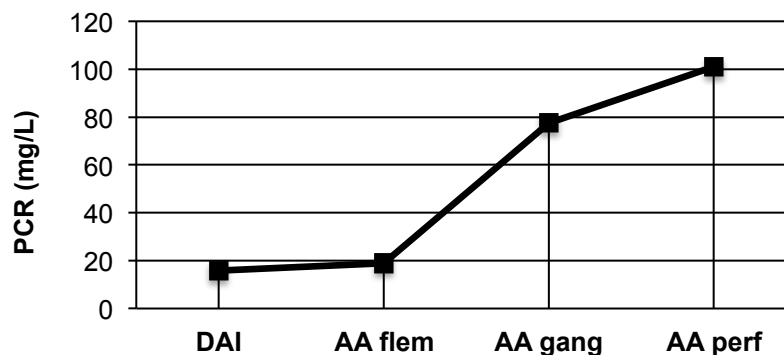


Figura 26. Media de PCR en los grupos DAI y tipos de AA

El valor de la PCR sería de utilidad para diferenciar entre el dolor abdominal inespecífico y la apendicitis complicada, y entre la apendicitis no complicada y complicada. No sería útil para diferenciar entre el dolor abdominal inespecífico y la apendicitis flemonosa o no complicada.

*V. Fibrinógeno*

El valor medio del fibrinógeno se incrementa según la gravedad del cuadro (Tabla 26) (Figura 27). La prueba ANOVA muestra que existen diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los 4 grupos. La prueba de Bonferroni determina que existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre:

- DAI y AA gangrenosa.
- DAI y AA perforada.
- AA flemonosa y AA gangrenosa.
- AA flemonosa y AA perforada.

Pero no existen estas diferencias ( $p > 0,05$ ) entre el DAI y la AA flemonosa, ni entre la AA gangrenosa y la AA perforada.

**Tabla 26. Variable fibrinógeno en DAI y tipos de AA**

	n	Media	SD	IC 95 %	Mín-Máx
<b>DAI</b>	143	444	88	429-458	263-659
<b>AA flem</b>	100	464	102	443-483	282-771
<b>AA gang</b>	9	585	123	490-679	446-782
<b>AA perf</b>	23	624	93	584-663	460-796
<b>Total</b>	275	471	108	459-484	263-796

SD: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; Mín-Máx: valor mínimo-máximo

La aplicación de la prueba T de Student no establece diferencias significativas entre los grupos DAI y AA flemonosa ( $p = 0,12$ ), pero sí entre los grupos DAI y AA gangrenosa ( $p < 0,01$ ) y entre los grupos DAI y AA perforada ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 27. Variable fibrinógeno en AANC y AAC**

	n	Media	SD
<b>AANC</b>	100	464	102
<b>AAC</b>	32	613	102

$p < 0,01$  (T de Student), SD: desviación estándar

La aplicación de la prueba T de Student establece diferencias significativas entre los grupos apendicitis no complicada (AA flemonosa) y apendicitis complicada (AA gangrenosa y AA perforada) ( $p < 0,01$ ) (Tabla 27).

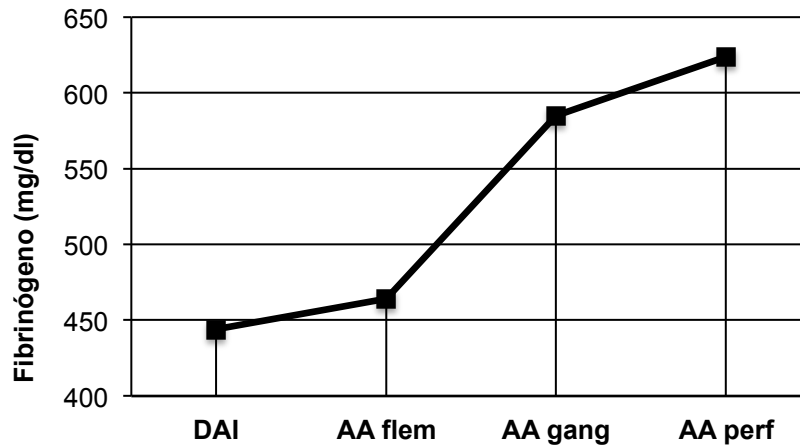


Figura 27. Media del fibrinógeno en grupos DAI y tipos de AA

El valor del fibrinógeno sería de utilidad para diferenciar entre el dolor abdominal inespecífico y la apendicitis complicada, y entre la apendicitis no complicada y complicada. No sería útil para diferenciar entre el dolor abdominal inespecífico y la apendicitis flemonosa o no complicada ni entre los dos tipos de apendicitis complicada.

## 5.4 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS VARIABLES

### 5.4.1 Rendimiento diagnóstico de la PCR

Se estudia el rendimiento de la PCR para el diagnóstico de apendicitis vs dolor abdominal inespecífico mediante la curva ROC (Figura 28).

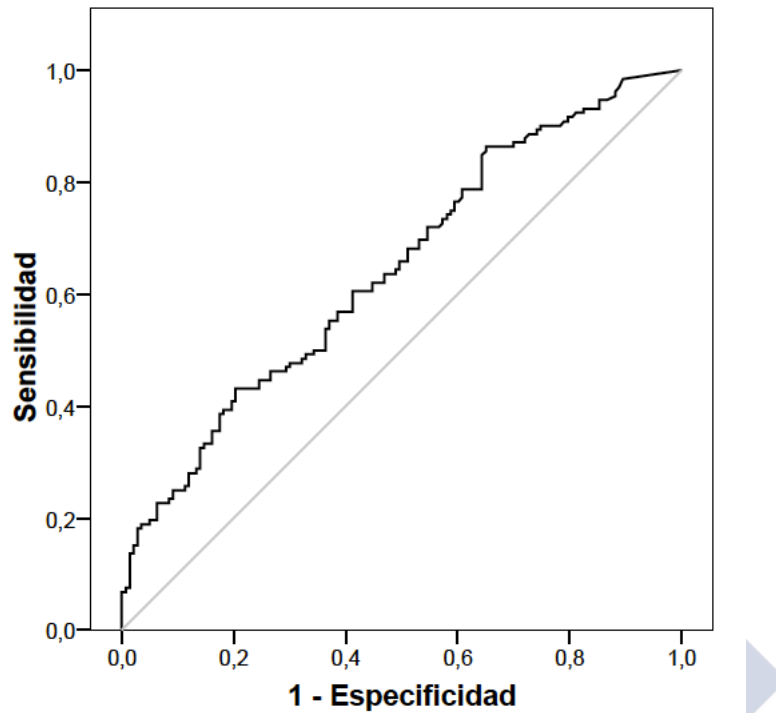


Figura 28. Curva ROC para PCR en AA vs DAI

El área bajo la curva es de 0,645 y el punto de corte de mayor poder discriminatorio es el correspondiente al valor 25,5 mg/L, que muestra una sensibilidad del 43,2 % y una especificidad del 80,0 %.



#### 5.4.2 Rendimiento diagnóstico del fibrinógeno

Se estudia el rendimiento del fibrinógeno para el diagnóstico de apendicitis vs dolor abdominal inespecífico mediante su curva ROC (Figura 29).

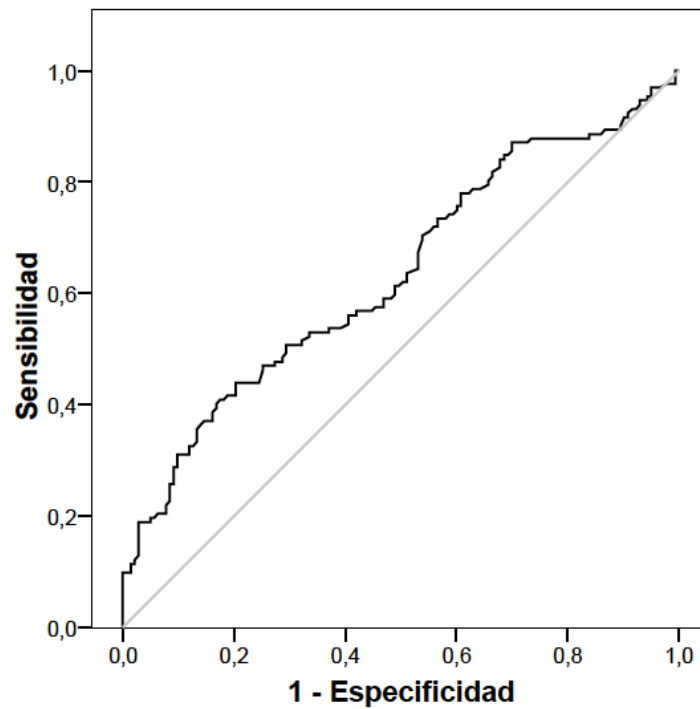


Figura 29. Curva ROC para fibrinógeno en AA vs DAI

El área bajo la curva es de 0,633 y el punto de corte con mayor poder discriminatorio es el correspondiente al valor 520 mg/dl, con una sensibilidad del 40,9 % y una especificidad del 82,5 %.

### 5.4.3 Rendimiento diagnóstico del PAS

Se estudia el rendimiento del PAS para el diagnóstico de apendicitis vs dolor abdominal inespecífico mediante su curva ROC, que muestra un área bajo la curva de 0,904 (Figura 30).

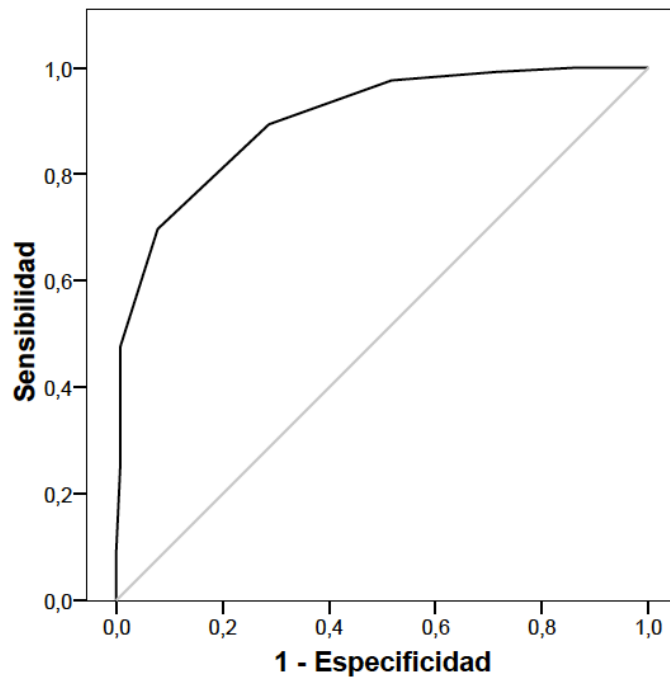


Figura 30. Curva ROC para PAS en AA vs DAI

Tabla 28. Valores S y E del PAS

PAS	S %	E %
1,00	100	0,0
2,50	100	14,0
3,50	99,2	28,7
4,50	97,7	48,3
5,50	89,4	71,3
6,50	69,7	92,3
7,50	47,7	99,3
8,50	25,8	99,3
9,50	9,1	100
11,00	0,0	100

Los puntos de corte 3 (alta sensibilidad y baja especificidad) y 8 (baja sensibilidad y alta especificidad) se utilizan para categorizar el PAS (Tabla 28). De 143 casos de dolor abdominal inespecífico, 101 se sitúan en el rango 4-7 del PAS (70,6 %), con sólo 1 caso (0,7 %) en el rango 8-10. De los casos de apendicitis, únicamente 1 caso (0,8 %) se sitúa en el rango 1-3 (Tabla 29).

**Tabla 29. PAS categorizado en relación DAI y AA**

Valores PAS	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
1-3	41 (28,7 %)	1 (0,8 %)	42 (15,3 %)
4-7	101 (70,6 %)	68 (51,5 %)	169 (61,5 %)
8-10	1 (0,7 %)	63 (47,7 %)	64 (23,3 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p <0,001 (Chi-cuadrado)

El análisis del PAS categorizado por tipos de AA muestra que ningún caso de apendicitis complicada se localiza en el rango 1-3. De 100 casos de apendicitis no complicadas o flemonosas, 61 se sitúan en el rango 4-7 (61 %). La mayoría de las apendicitis gangrenosas (66,7 %) y perforadas (82,6 %) se localizan en el rango 8-10 (Tabla 30).

**Tabla 30. PAS categorizado en relación DAI y tipos de AA**

Valores PAS	DAI	AA flem	AA gang	AA perf	Total
1-3	41 (28,7 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	42 (15,3 %)
4-7	101 (70,6 %)	61 (61,0 %)	3 (33,3 %)	4 (17,4 %)	169 (61,5 %)
8-10	1 (0,7 %)	38 (38,0 %)	6 (66,7 %)	19 (82,6 %)	64 (23,3 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>100 (36,4 %)</b>	<b>9 (3,3 %)</b>	<b>23 (8,4 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p<0,001 (Chi-cuadrado), resultados dados en N° casos (%)

#### 5.4.4 Rendimiento diagnóstico de las variables del PAS

Se analiza el rendimiento diagnóstico de las variables categorizadas del PAS mediante sus curvas ROC (Figura 31).

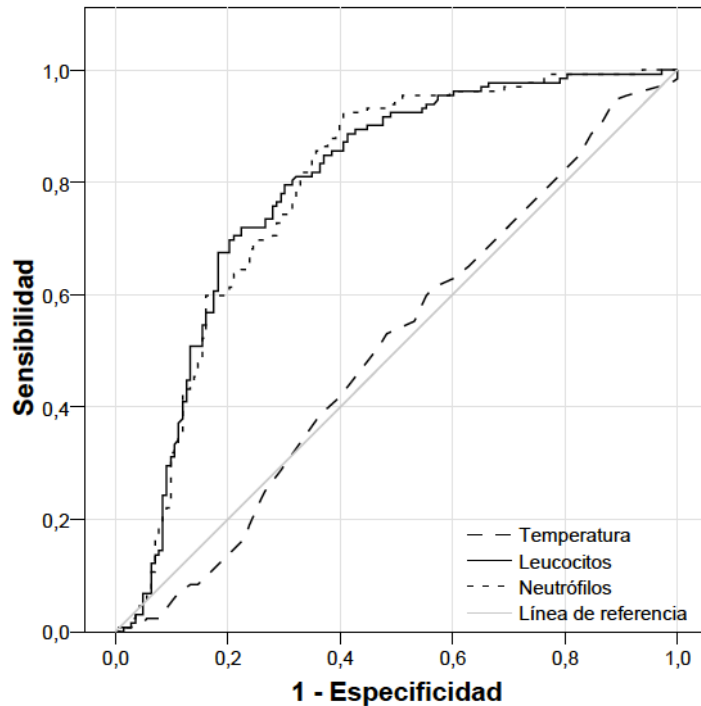


Figura 31. Curvas ROC para temperatura, leucocitos y neutrófilos

Las áreas bajo la curva son de 0,506 para la temperatura, 0,792 para los leucocitos y 0,790 para los neutrófilos.

Para la cifra absoluta de leucocitos el punto de corte utilizado en el PAS (10.000/ $\mu$ L) tiene una sensibilidad del 90,2 % y una especificidad del 53,1 % para el diagnóstico de apendicitis y se corresponde con el punto de mayor poder de discriminación.

Para la cifra absoluta de neutrófilos el punto de corte utilizado en el PAS (7.500/ $\mu$ L) tiene una sensibilidad del 90,2 % y una especificidad del 60,1 % para el diagnóstico de apendicitis y se corresponde con el punto de mayor poder de discriminación.

La temperatura del PAS categorizada tomando el punto de corte descrito en la literatura ( $>37,3^{\circ}\text{C}$  valor de 1 punto,  $<37,3^{\circ}\text{C}$  valor de 0 puntos), no presenta diferencias significativas entre los grupos dolor abdominal inespecífico y apendicitis ( $p = 0,761$ ) (Tabla 31).

Tabla 31. Temperatura categorizada en relación DAI y AA

Temperatura	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
<37,3°C	86 (60,1 %)	77 (58,3 %)	163 (59,3 %)
>37,3°C	57 (39,9 %)	55 (41,7 %)	112 (40,7 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52 %)</b>	<b>132 (48 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p = 0,761 (Chi-cuadrado)

La cifra absoluta de leucocitos del PAS categorizada tomando el punto de corte descrito en la literatura ( >10.000/ $\mu$ L valor de 1 punto, <10.000/ $\mu$ L valor de 0 puntos) sí presenta diferencias (p <0,001) (Tabla 32).

Tabla 32. Leucocitos categorizados en relación DAI y AA

Leucocitos	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
<10.000/ $\mu$ L	77 (53,8 %)	13 (9,8 %)	90 (32,7 %)
>10.000/ $\mu$ L	66 (46,2 %)	119 (90,2 %)	185 (67,3 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p <0,001 (Chi-cuadrado)

La cifra absoluta de neutrófilos del PAS categorizada tomando el punto de corte descrito en la literatura ( >7.500/ $\mu$ L valor de 1 punto, <7.500/ $\mu$ L valor de 0 puntos) sí presenta diferencias (p <0,001) (Tabla 33).

Tabla 33. Neutrófilos categorizados en relación DAI y AA

Neutrófilos	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
<7.500/ $\mu$ L	86 (60,1 %)	13 (9,8 %)	99 (36,0 %)
>7.500/ $\mu$ L	57 (39,9 %)	119 (90,2 %)	176 (64,0 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

p <0,001 (Chi-cuadrado)

### 5.4.5 Rendimiento diagnóstico de la PCR categorizada

La variable PCR se categoriza según el valor del punto de corte más discriminatorio (PCR >25,5 mg/L valor de 1 punto, PCR <25,5 mg/L valor de 0 puntos).

El análisis por grupos de dolor abdominal inespecífico y apendicitis muestra diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), destacando que sólo un 20,3 % de los dolores abdominales inespecíficos tienen una PCR >25,5 mg/L (Tabla 34).

Tabla 34. PCR categorizada en relación DAI y AA

PCR cat	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
<25,5 mg/L	114 (79,7 %)	75 (56,8 %)	189 (68,7 %)
>25,5 mg/L	29 (20,3 %)	57 (43,2 %)	86 (31,3 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado)

Por tipos de AA también se observan diferencias ( $p < 0,001$ ), destacando que la mayoría de las apendicitis flemonosas (71 %) tienen una PCR <25,5 mg/L y la mayoría de las apendicitis gangrenosas (77,8 %) y perforadas (91,3 %) tienen una PCR >25,5 mg/L (Tabla 35).

Tabla 35. PCR categorizada en relación DAI y tipos de AA

PCR cat	DAI	AA flem	AA gang	AA perf	Total
<25,5 mg/L	114 (79,7 %)	71 (71,0 %)	2 (22,2 %)	2 (8,7 %)	189 (68,7 %)
>25,5 mg/L	29 (20,3 %)	29 (29,0 %)	7 (77,8 %)	21 (91,3 %)	86 (31,3 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>100 (36,4 %)</b>	<b>9 (3,3 %)</b>	<b>23 (8,4 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado), resultados dados en N° casos (%)

Se estudia el rendimiento de la PCR para el diagnóstico de apendicitis complicada vs apendicitis no complicada mediante su curva ROC (Figura 32).

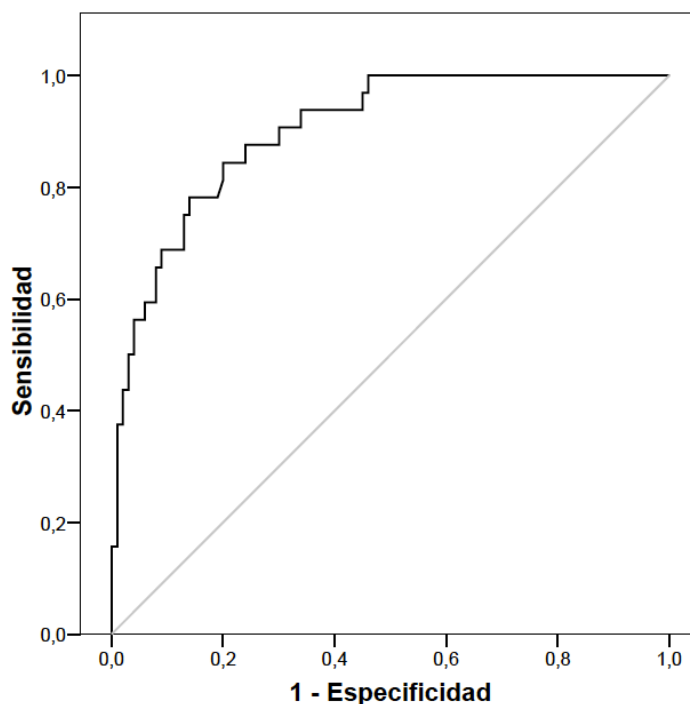


Figura 32. Curva ROC para PCR en relación AAC vs AANC

El área bajo la curva es de 0,902 y el punto de corte en el valor 25,5 mg/L presenta una sensibilidad del 87,5 % y una especificidad del 71,0 % para el diagnóstico de apendicitis complicada (Tabla 36).

Tabla 36. PCR categorizada en 25,5 mg/L en relación AANC y AAC

PCR	AANC; n (%)	AAC; n (%)	Total; n (%)
<25,5 mg/L	71 (71,0 %)	4 (12,5 %)	75 (56,8 %)
>25,5 mg/L	29 (29,0 %)	28 (87,5 %)	57 (43,2 %)
<b>Total</b>	<b>100 (75,8 %)</b>	<b>32 (24,2 %)</b>	<b>132 (100 %)</b>

p <0,01 (Chi-cuadrado)

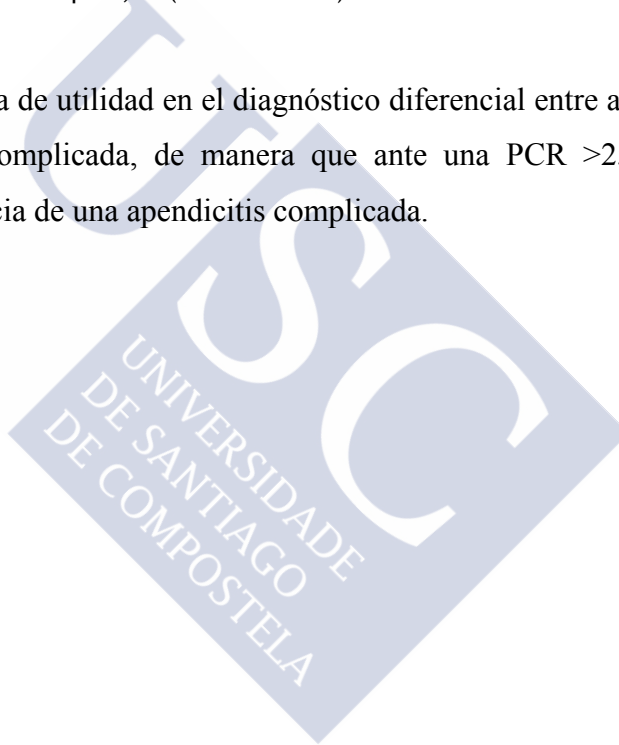
No obstante, valorando esta última curva ROC se encuentra que el punto de corte en el valor 28,7 mg/L mantiene la sensibilidad del 87,5 % y alcanza una especificidad del 76,0 % para el diagnóstico de apendicitis complicada, por lo que tiene un mayor poder de discriminación (Tabla 36).

**Tabla 37. PCR categorizada en 28,7 mg/L en relación AANC y AAC**

PCR	AANC; n (%)	AAC; n (%)	Total; n (%)
<28,7 mg/L	76 (76,0 %)	4 (12,5 %)	80 (60,6 %)
>28,7 mg/L	24 (24,0 %)	28 (87,5 %)	52 (39,4 %)
<b>Total</b>	<b>100 (75,8 %)</b>	<b>32 (24,2 %)</b>	<b>132 (100 %)</b>

p <0,01 (Chi-cuadrado)

La PCR sería una prueba de utilidad en el diagnóstico diferencial entre apendicitis no complicada y apendicitis complicada, de manera que ante una PCR >25,5 mg/L se debería sospechar la existencia de una apendicitis complicada.





#### 5.4.6 Rendimiento diagnóstico del fibrinógeno categorizado

La variable fibrinógeno se categoriza según el valor del punto de corte más discriminatorio (>520 mg/dl valor de 1 punto, <520 mg/dl valor de 0 puntos).

El análisis por grupos de dolor abdominal inespecífico y apendicitis muestra diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), destacando que sólo un 17,5 % de los dolores abdominales inespecíficos tienen el fibrinógeno >520 mg/dl (Tabla 38).

**Tabla 38. Fibrinógeno categorizado en relación DAI y AA**

Fibrinógeno	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
<520 mg/dl	118 (82,5 %)	78 (59,1 %)	196 (71,3 %)
>520 mg/dl	25 (17,5 %)	54 (40,9 %)	79 (28,7 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado)

Por tipos de apendicitis también se observan diferencias ( $p < 0,001$ ), destacando que la mayoría de las apendicitis flemonosas (72 %) tienen el fibrinógeno <520 mg/dl y la mayoría de las apendicitis gangrenosas (66,7 %) y perforadas (87 %) tienen el fibrinógeno >520 mg/dl (Tabla 39).

**Tabla 39. Fibrinógeno categorizado en relación DAI y tipos de AA**

Fibrinógeno	DAI	AA flem	AA gang	AA perf	Total
<520 mg/dl	118 (82,5 %)	72 (72,0 %)	3 (33,3 %)	3 (13,0 %)	196 (71,3 %)
>520 mg/dl	25 (17,5 %)	28 (28,0 %)	6 (66,7 %)	20 (87,0 %)	79 (28,7 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>100 (36,4 %)</b>	<b>9 (3,3 %)</b>	<b>23 (8,4 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado), resultados dados en Nº casos (%)

Se estudia el rendimiento del fibrinógeno para el diagnóstico de apendicitis complicada vs apendicitis no complicada mediante su curva ROC (Figura 33).

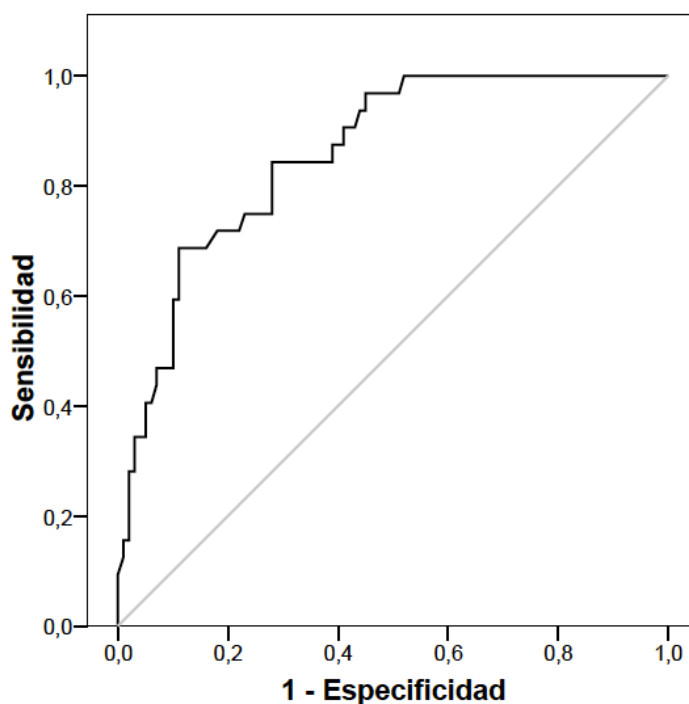


Figura 33. Curva ROC para fibrinógeno en AAC vs AANC

El área bajo la curva es de 0,858 y el punto de corte más discriminativo corresponde al valor 520 mg/dl, con una sensibilidad del 81,3 % y una especificidad del 72,0 % para el diagnóstico de apendicitis complicada (Tabla 40).

Tabla 40. Fibrinógeno categorizado en AANC y AAC

Fibrinógeno	AANC; n (%)	AAC; n (%)	Total; n (%)
<520 mg/dl	72 (72 %)	6 (18,8 %)	78 (59,1 %)
>520 mg/dl	28 (28 %)	26 (81,3 %)	54 (40,9 %)
<b>Total</b>	<b>100 (75,8 %)</b>	<b>32 (24,2 %)</b>	<b>132 (100 %)</b>

p<0,01 (Chi-cuadrado)

El fibrinógeno sería una prueba útil en el diagnóstico diferencial entre apendicitis no complicada y apendicitis complicada, de manera que ante un fibrinógeno >520 mg/dl se debería sospechar la existencia de una apendicitis complicada.

### 5.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

Se incluyeron en el modelo las variables categorizadas (temperatura  $>37,3^{\circ}\text{C}$ , leucocitos  $>10.000/\mu\text{L}$ ; neutrófilos  $>7.500/\mu\text{L}$ ; fibrinógeno  $>520$  mg/dl; PCR  $>25,5$  mg/L).

Tabla 41. Análisis de regresión logística de las variables

Variable	OR	IC 95 %	p
Dolor con la tos/salto/percusión	20,0	7,8 - 51,3	<0,001
Migración del dolor hacia FID	11,4	4,5 - 28,9	<0,001
Anorexia	7,5	3,2 - 17,5	<0,001
Neutrófilos $>7.500/\mu\text{L}$	7,3	1,3 - 41,2	0,025
Leucocitos $>10.000/\mu\text{L}$	4,9	0,8 - 31,0	0,093

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

Las únicas variables que presentan significación estadística en el modelo de regresión logística fueron el dolor abdominal con la tos/salto/percusión ( $p < 0,001$ ), la migración del dolor hacia FID ( $p < 0,001$ ), la anorexia ( $p < 0,001$ ) y la cifra absoluta de neutrófilos  $>7.500/\mu\text{L}$  ( $p < 0,025$ ) (Tabla 41).

La cifra absoluta de leucocitos  $>10.000/\mu\text{L}$  se mantiene en el modelo pero sin significación estadística ( $p = 0,093$ ). La temperatura corporal, la PCR y el fibrinógeno no se mantienen en el modelo.

El modelo de regresión logística manteniendo el fibrinógeno sería:

Tabla 42. Análisis de regresión logística manteniendo fibrinógeno

Variable	OR	IC 95 %	p
Dolor con la tos/salto/percusión	19,5	7,6 - 50,2	<0,001
Migración del dolor hacia FID	11,0	4,3 - 27,7	<0,001
Anorexia	7,4	3,2 - 17,3	<0,001
Neutrófilos $>7.500/\mu\text{L}$	6,7	1,2 - 36,9	0,028
Leucocitos $>10.000/\mu\text{L}$	5,2	0,8 - 32,3	0,074
Fibrinógeno $>520$ mg/dl	1,6	0,7 - 3,8	0,259

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

El modelo de regresión logística manteniendo la temperatura sería:

**Tabla 43. Análisis de regresión logística manteniendo temperatura**

Variable	OR	IC 95 %	Sig (p)
Dolor con la tos/salto/percusión	19,8	7,7 - 50,8	<0,001
Migración del dolor hacia FID	11,1	4,4 - 28,2	<0,001
Anorexia	7,5	3,2 - 17,5	<0,001
Neutrófilos >7.500/ $\mu$ L	7,8	1,3 - 45,4	0,022
Leucocitos >10.000/ $\mu$ L	4,5	0,7 - 29,5	0,117
Temperatura >37,3°C	0,8	0,4 - 1,8	0,642

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

La temperatura corporal sería la peor variable según el análisis de regresión logística, con una *odds ratio* de 0,8.



## 5.6 INCLUSIÓN DE LA PCR Y FIBRINÓGENO EN EL PAS

Se sustituye la variable temperatura del PAS por el fibrinógeno categorizado según el punto de corte 520 mg/dl, para construir una nueva variable que denominamos PAS-fibrinógeno (>520 mg/dl valor de 1 punto, <520 mg/dl valor 0 puntos). Se realiza la misma operación con la PCR categorizada según el punto de corte 25,5 mg/L, construyendo el PAS-PCR (>25,5 mg/L valor de 1 punto, <25,5 mg/L valor 0 puntos). Se analiza el rendimiento diagnóstico del PAS-fibrinógeno y del PAS-PCR mediante sus curvas ROC (Figura 34).

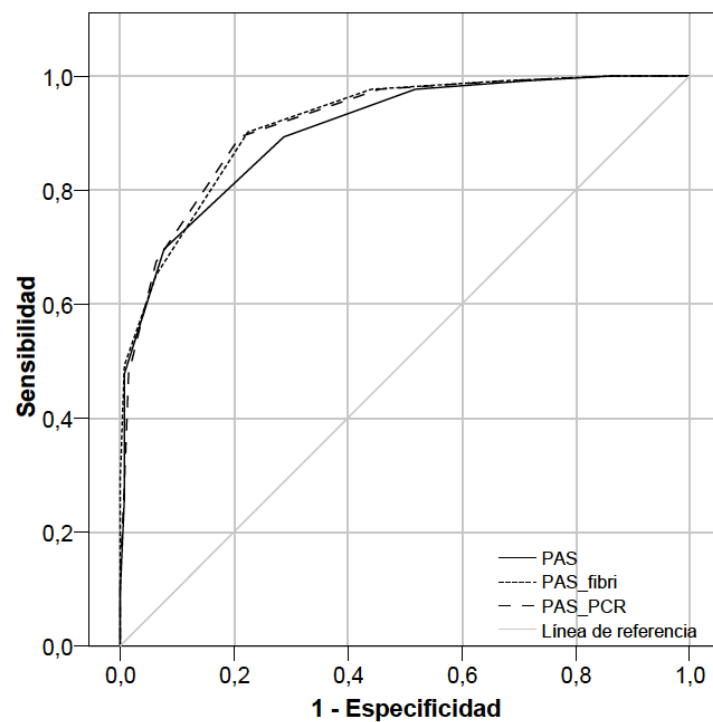


Figura 34. Curvas ROC para PAS, PAS-fibrinógeno y PAS-PCR

Las áreas bajo la curva ROC son:

- 0,904 para el PAS.
- 0,919 para el PAS-fibrinógeno.
- 0,918 para el PAS-PCR.

Tabla 44. S y E del PAS-PCR y PAS-fibrinógeno

PAS-PCR	S %	E %	PAS-FB	S %	E %
1,00	100	0,0	1,00	100	0,0
2,50	100	14,0	2,50	100	14,7
3,50	99,2	32,2	3,50	99,2	32,9
4,50	97,7	54,5	4,50	97,7	55,9
5,50	89,4	79,0	5,50	90,2	77,6
6,50	67,4	93,7	6,50	65,2	93,7
7,50	47,7	98,6	7,50	49,2	99,3
8,50	28,0	99,3	8,50	28,8	100
9,50	12,1	100	9,50	9,1	100
11,00	0,0	100	11,00	0,0	100

Los puntos de corte 3 (alta sensibilidad y baja especificidad) y 8 (baja sensibilidad y alta especificidad) se utilizan para categorizar el PAS (Tabla 44).

Tabla 45. PAS-PCR categorizado en relación DAI vs AA

Valores PAS	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
1-3	46 (32,2 %)	1 (0,8 %)	47 (17,1 %)
4-7	95 (66,4 %)	68 (51,5 %)	163 (59,3 %)
8-10	2 (1,4 %)	63 (47,7 %)	65 (23,6 %)
Total	143 (52,0 %)	132 (48,0 %)	275 (100 %)

p <0,001 (Chi-cuadrado)

De 143 casos de dolor abdominal inespecífico, 95 se localizan en el rango 4-7 del PAS (66,4 %), con sólo 2 casos (1,4 %) en el rango 8-10. De los casos de apendicitis, únicamente 1 caso (0,8 %) se sitúa en el rango 1-3 (Tabla 45).

Tabla 46. PAS-PCR categorizado en relación DAI y tipos de AA

Valores PAS	DAI	AA flem	AA gang	AA perf	Total
1-3	46 (32,2 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	47 (17,1 %)
4-7	95 (66,4 %)	64 (64,0 %)	2 (22,2 %)	2 (8,7 %)	163 (59,3 %)
8-10	2 (1,4 %)	35 (35,0 %)	7 (77,8 %)	21 (91,3 %)	65 (23,6 %)
Total	143 (52,0 %)	100 (36,4 %)	9 (3,3 %)	23 (8,4 %)	275 (100 %)

p <0,001 (Chi-cuadrado), resultados dados en N° casos (%)

El análisis del PAS-PCR categorizado por tipos de apendicitis muestra que ningún caso de apendicitis complicada se localiza en el rango 1-3. De 100 casos de apendicitis flemonosas, 64 se sitúan en el rango 4-7 (64 %). La mayoría de las apendicitis gangrenosas (77,8 %) y perforadas (91,3 %) se localizan en el rango 8-10. Se observa una mejora en la categorización de la apendicitis complicada con respecto al PAS (Tabla 46).

**Tabla 47. PAS-fibrinógeno categorizado en relación DAI vs AA**

Valores PAS	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
1-3	47 (32,9 %)	1 (0,8 %)	48 (17,5 %)
4-7	95 (66,4 %)	66 (50,0 %)	161 (58,5 %)
8-10	1 (0,7 %)	65 (49,2 %)	66 (24,0 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>132 (48,0 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado)

De 143 casos de dolor abdominal inespecífico, 95 se sitúan en el rango 4-7 del PAS (66,4 %), con sólo un 1 caso (0,7 %) en el rango 8-10. De los casos de apendicitis, únicamente 1 caso (0,8) se sitúa en el rango 1-3 (Tabla 47).

**Tabla 48. PAS-fibrinógeno categorizado en relación DAI y tipos de AA**

Valores PAS	DAI	AA flem	AA gang	AA perf	Total
1-3	47 (32,9 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	48 (17,5 %)
4-7	95 (66,4 %)	63 (63,0 %)	1 (11,1 %)	2 (8,7 %)	161 (58,5 %)
8-10	1 (0,7 %)	36 (36,0 %)	8 (88,9 %)	21 (91,3 %)	66 (24,0 %)
<b>Total</b>	<b>143 (52,0 %)</b>	<b>100 (36,4 %)</b>	<b>9 (3,3 %)</b>	<b>23 (8,4 %)</b>	<b>275 (100 %)</b>

$p < 0,001$  (Chi-cuadrado), resultados dados en N° casos (%)

El análisis del PAS-fibrinógeno categorizado por tipos de apendicitis muestra que ningún caso de apendicitis complicada se sitúa en el rango 1-3. De 100 casos de apendicitis flemonosas, 63 se sitúan en el rango 4-7 (63 %). La mayoría de las apendicitis gangrenosas (88,9 %) y perforadas (91,3 %) se localizan en el rango 8-10. Se observa una mejora en la categorización de la apendicitis complicada con respecto al PAS (Tabla 48).

Se compara el rendimiento del PAS y el PAS-fibrinógeno mediante sus curvas ROC (Figura 35).

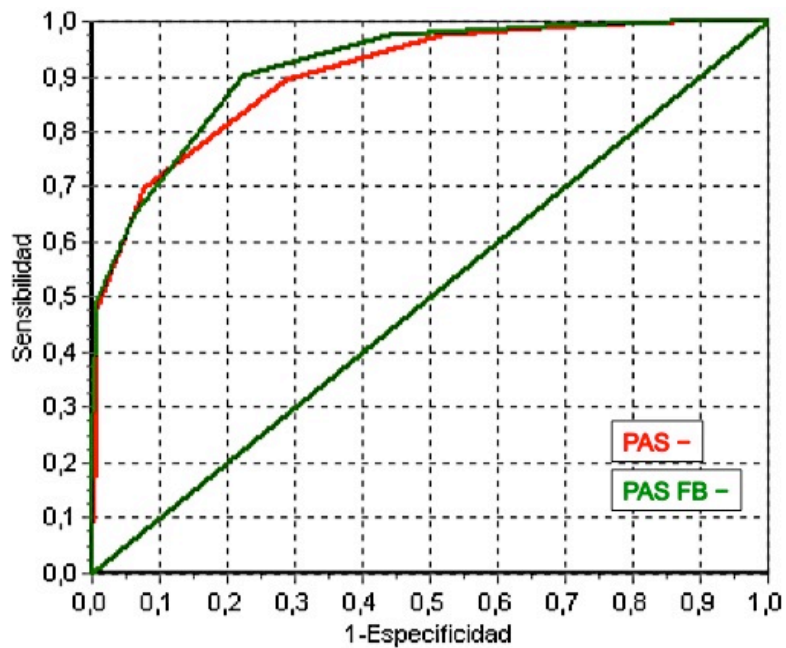


Figura 35. Curvas ROC para PAS y PAS-fibrinógeno

Tabla 49. Curvas ROC PAS vs PAS-fibrinógeno

Curva	Área	IC 95 %	p
PAS	0,904	0,871-0,937	0,524
PAS-fibrinógeno	0,918	0,888-0,948	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado no establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 49).



Se compara el rendimiento del PAS y el PAS-PCR mediante sus curvas ROC (Figura 36).

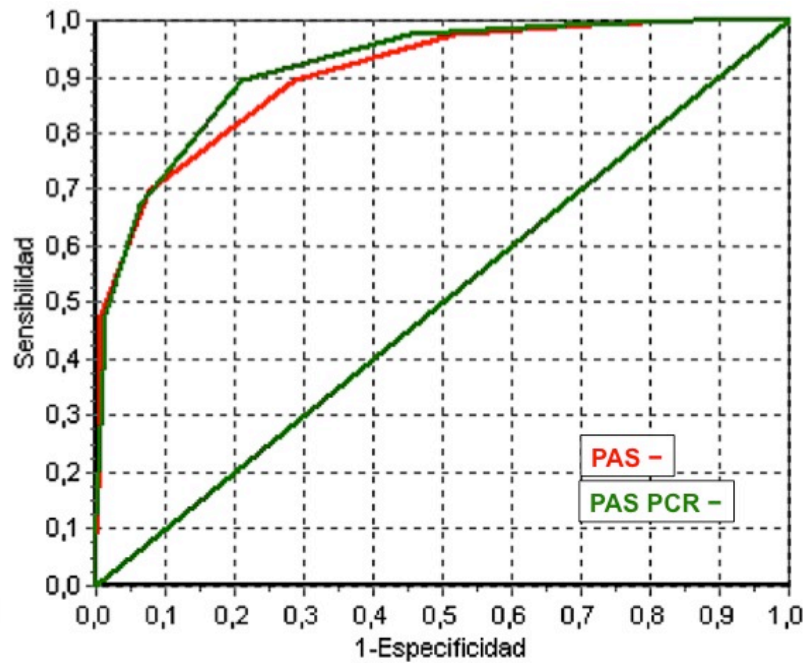


Figura 36. Curvas ROC para PAS y PAS-PCR

Tabla 50. Curvas ROC PAS vs PAS-PCR

Curva	Área	IC 95 %	p
PAS	0,904	0,871-0,937	0,552
PAS-PCR	0,917	0,887-0,948	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado no establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 50).

Se compara el rendimiento del PAS-fibrinógeno y PAS-PCR mediante sus curvas ROC (Figura 37).

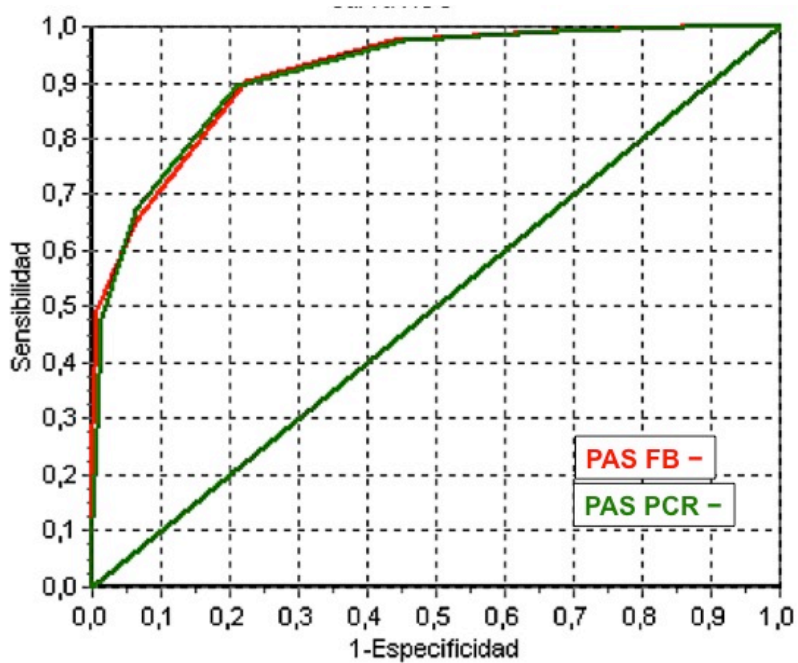


Figura 37. Curvas ROC para PAS-fibrinógeno y PAS-PCR

Tabla 51. Curvas ROC PAS-fibrinógeno vs PAS-PCR

Curva	Área	IC 95 %	p
PAS-fibrinógeno	0,918	0,889-0,948	0,972
PAS-PCR	0,917	0,887-0,948	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado no establece diferencias significativas entre ambas.

### 5.6.1 Análisis del PAS-fibrinógeno según la edad

Se analiza la curva ROC del PAS y PAS-fibrinógeno en relación con la edad, estableciendo el punto de corte en 10 años (Figura 38 y 39).

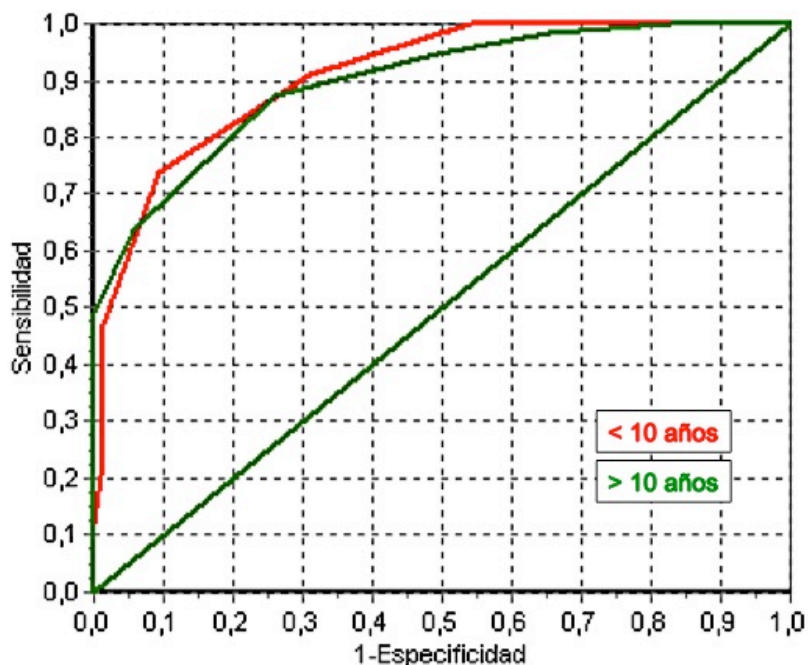


Figura 38. Curvas ROC PAS según edad (10 años)

Tabla 52. Curvas ROC PAS según edad (10 años)

Curva	Área	IC 95 %	p
<10 años	0,908	0,865-0,952	0,732
>10 años	0,896	0,844-0,949	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado a las curvas ROC PAS según la edad <10 años y >10 años, no establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 52).

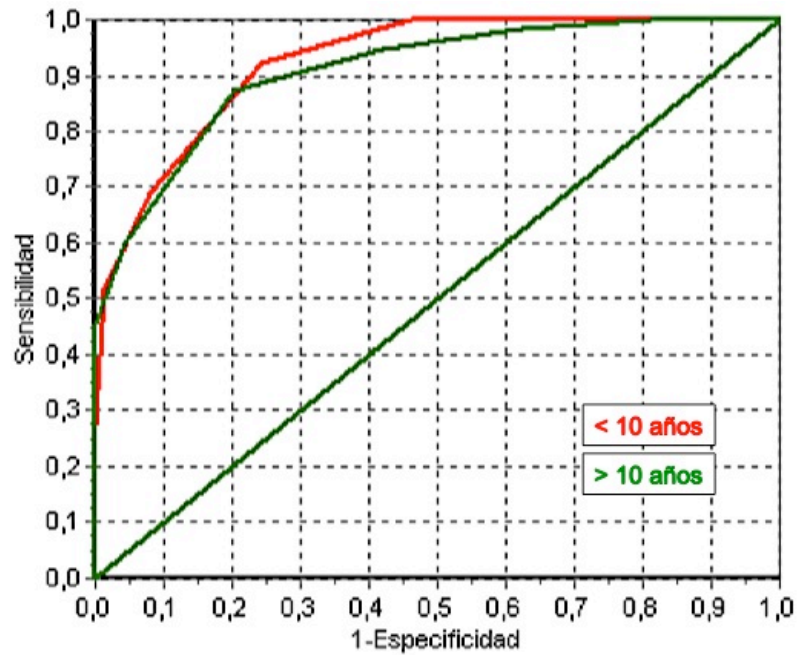


Figura 39. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según edad (10 años)

Tabla 53. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según edad (10 años)

Curva	Área	IC 95 %	p
<10 años	0,925	0,888-0,962	0,599
>10 años	0,909	0,860-0,957	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado a las curvas ROC PAS-fibrinógeno según la edad <10 años y >10 años, no establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 53).

**5.6.2 Análisis del PAS-fibrinógeno según el sexo**

Se analiza la curva ROC del PAS y PAS-fibrinógeno en relación con el sexo (Figuras 40 y 41).

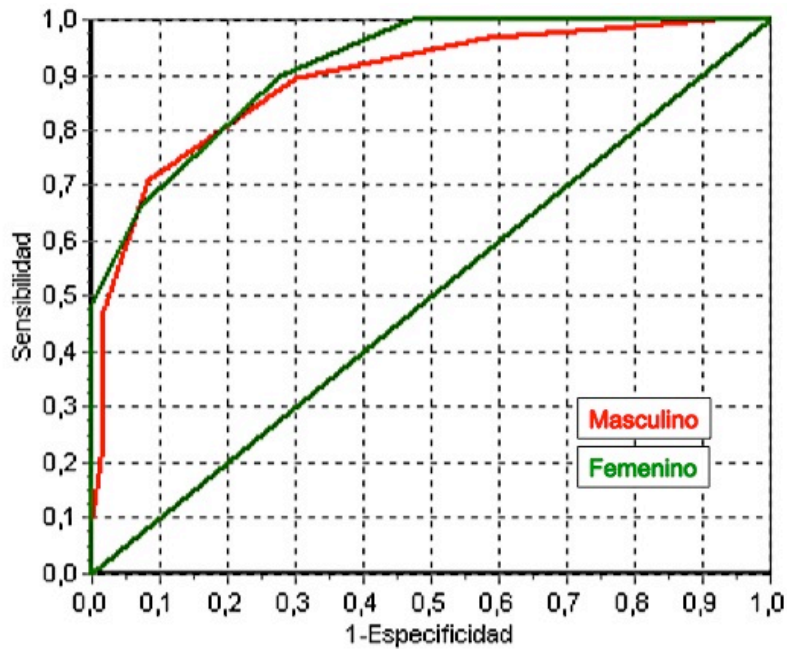


Figura 40. Curvas ROC PAS según sexo

Tabla 54. Curvas ROC PAS según sexo

Curva	Área	IC 95 %	p
Masculino	0,891	0,840-0,941	0,490
Femenino	0,915	0,868-0,962	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado a las curvas ROC PAS según el sexo, no establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 54).

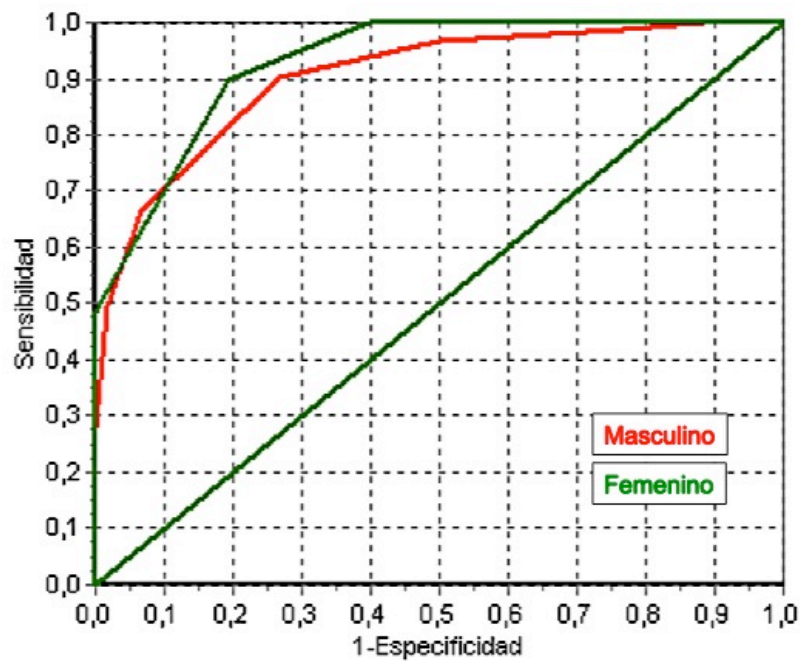


Figura 41. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según sexo

Tabla 55. Curvas ROC PAS-fibrinógeno según sexo

Curva	Área	IC 95 %	p
Masculino	0,904	0,859-0,949	0,402
Femenino	0,930	0,890-0,970	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado a las curvas ROC PAS-fibrinógeno según el sexo, no establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 55).

### 5.6.3 Análisis del PAS-fibrinógeno según el periodo de evolución

Se analiza la curva ROC del PAS y PAS-fibrinógeno en relación con el periodo de evolución, estableciendo el punto de corte en 24 horas (Figuras 42 y 43).

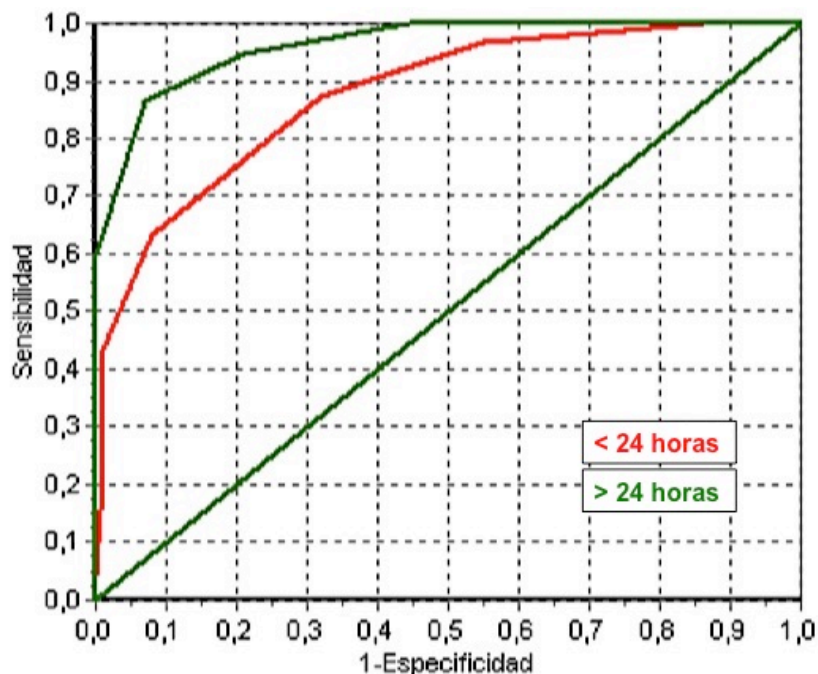


Figura 42. Curvas ROC PAS según periodo de evolución (24 h)

Tabla 56. Curvas ROC PAS según periodo de evolución (24 h)

Curva	Área	IC 95 %	p
<24 h	0,876	0,830-0,922	0,003
>24 h	0,962	0,928-0,995	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado a las curvas ROC PAS según el periodo de evolución <24 horas y >24 horas, establece diferencias significativas entre ambas (Tabla 56).

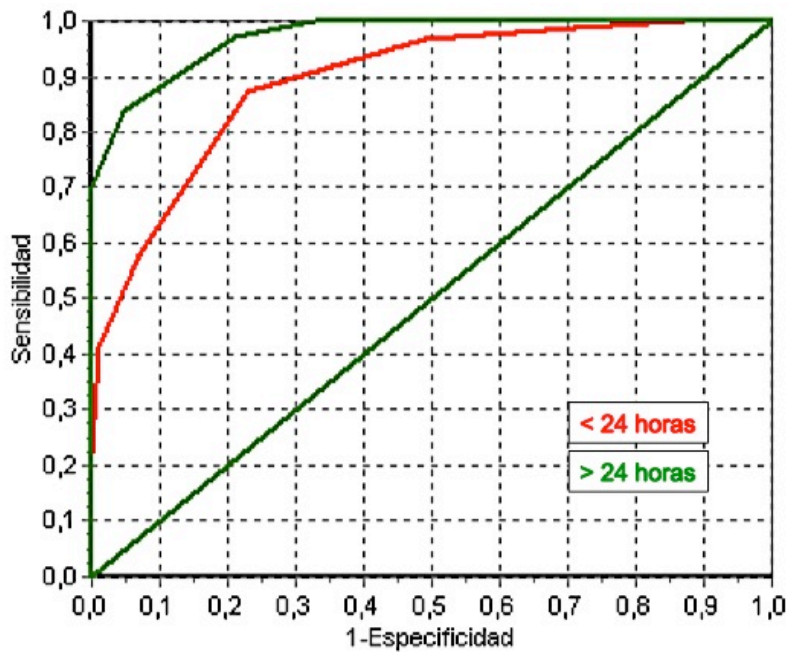


Figura 43. Curvas ROC PAS-fibrinogeno según periodo de evolución (24 h)

Tabla 57. Curvas ROC PAS-fibrinogeno según periodo de evolución (24 h)

Curva	Área	IC 95 %	p
<24 h	0,893	0,851-0,935	0,001
>24 h	0,972	0,947-0,998	

Chi-cuadrado

La aplicación de la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado a las curvas ROC PAS-fibrinogeno según el periodo de evolución <24 horas y >24 horas, establece diferencias significativas entre ambas (tabla 57).

El PAS y el PAS-fibrinogeno mejoran su rendimiento diagnóstico de apendicitis vs dolor abdominal inespecífico en los casos con periodo de evolución mayor de 24 horas.



### 5.7 ANÁLISIS DEL PAS-FIBRINÓGENO Y LA ECOGRAFÍA

La ecografía abdominal se realizó en todos los pacientes.

**Tabla 58. Ecografía en relación DAI y AA**

	DAI; n (%)	AA; n (%)	Total; n (%)
Ecografía no AA	125 (87,4 %)	7 (5,3 %)	132 (52,0 %)
Ecografía si AA	18 (12,6 %)	125 (94,7 %)	143 (48,0 %)

p <0,001 (Chi-cuadrado)

La ecografía presenta una sensibilidad del 94,7 % y una especificidad del 87,4 % para el diagnóstico de apendicitis, con un 5,3 % de falsos negativos y un 12,6 % de falsos positivos (Tabla 58 y 59).

**Tabla 59. Rendimiento diagnóstico de la ecografía**

	%	IC 95 %
Sensibilidad	94,7	90,5-98,9
Especificidad	87,4	81,6-93,2
Índice de validez	90,9	87,3-94,5
Valor predictivo positivo	87,4	81,6-93,2
Valor predictivo negativo	94,7	90,5-98,9
Prevalencia	48,0	41,9-54,1

IC: intervalo de confianza

El análisis según los tipos de apendicitis muestra que el grupo de apendicitis perforada presenta la mayor proporción de falsos negativos (17,4%) (Tabla 60).

**Tabla 60. Ecografía en relación DAI y tipos de AA**

Ecografía	DAI	AA flem	AA gang	AA perf	Total
No AA	125 (87,4 %)	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)	4 (17,4 %)	132 (48,0 %)
Si AA	18 (12,6 %)	97 (97,0 %)	9 (100 %)	19 (82,6 %)	143 (52,0 %)
Total	143 (52,0 %)	100 (36,4 %)	9 (3,3 %)	23 (8,4 %)	275 (100 %)

p <0,001 (Chi-cuadrado), resultados dados en N° casos (%)

Tabla 61. PAS-fibrinógeno y ecografía en relación DAI y AA

PAS-fibrinógeno	Ecografía	DAI; n (%)	AA; n (%)
1-3	No AA	42 (89,4 %)	0 (0,0 %)
	Si AA	<b>5 (10,6 %)</b>	1 (100 %)
	Total	47 (97,9 %)	1 (2,1 %)
4-7	No AA	82 (86,3 %)	2 (3,0 %)
	Si AA	13 (13,7 %)	<b>64 (97,0 %)</b>
	Total	95 (59,0 %)	66 (41,0 %)
8-10	<b>No AA</b>	1 (100 %)	<b>5 (7,7 %)</b>
	Si AA	0 (0,0 %)	60 (92,3 %)
	Total	1 (1,5 %)	65 (98,5 %)

p <0,01 (Chi-cuadrado)

El análisis según la categorización de pacientes en grupos de riesgo de apendicitis del PAS-fibrinógeno y el resultado de la ecografía, muestra que (Tabla 61):

- En el grupo de riesgo bajo (1-3) hubo un 10,6 % de falsos positivos.
- En el grupo de riesgo alto (8-10) hubo un 7,7 % de falsos negativos.
- En el grupo de riesgo intermedio (4-7) hubo un 13,7 % de FP y un 3 % de falsos negativos (3,0 %), con una sensibilidad del 97,0 %, especificidad del 86,3 %, VPP del 87,6 % y VPN del 96,6 %.

El beneficio del uso de la ecografía en los grupos de bajo y alto riesgo de apendicitis es escaso.

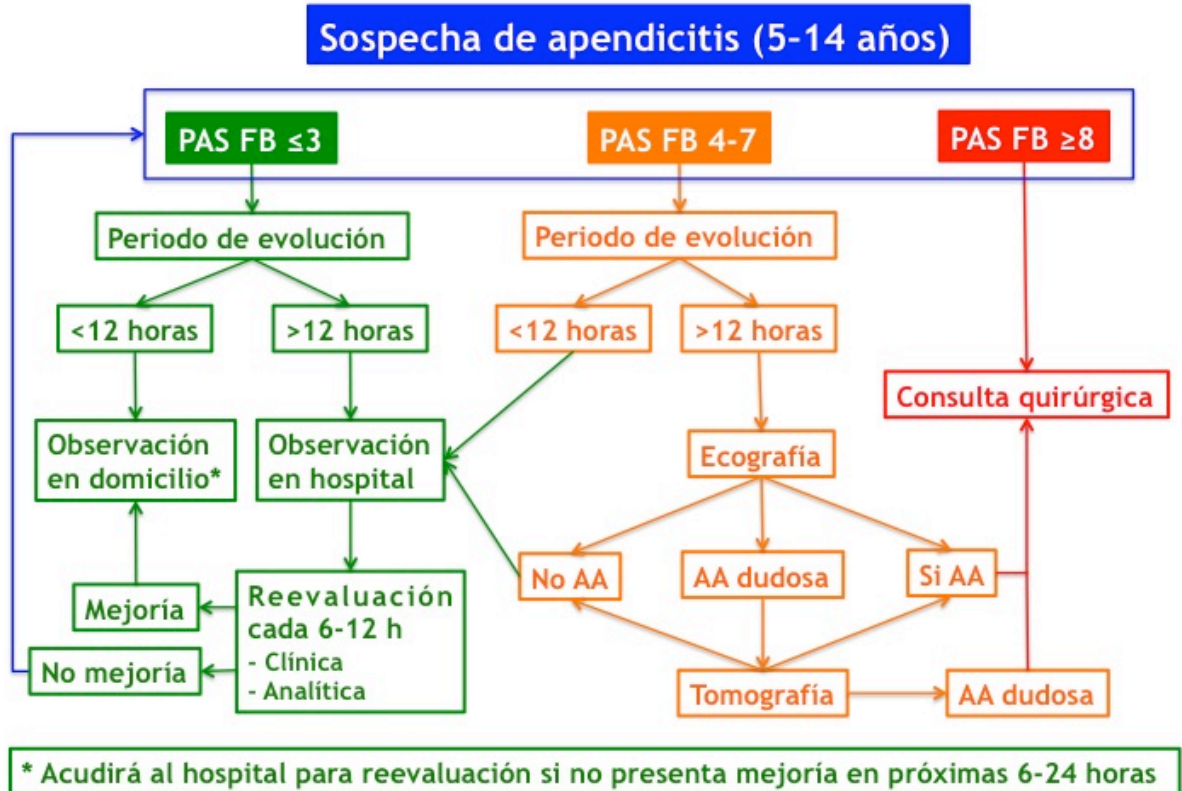
**5.8 PROPUESTA DE PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE APENDICITIS**

Se realiza un protocolo en base al PAS-fibrinógeno (Figura 44) con un uso selectivo de ecografía en el grupo de riesgo intermedio (PAS 4-7), que reduciría de manera importante el número de ecografías solicitadas por sospecha de apendicitis en la primera evaluación, evitando 114 de 275 ecografías (reducción del 41,4 %).

Considerando el número de falsos positivos ecográficos del grupo de bajo riesgo (10,6 %), el protocolo podría disminuir la tasa de apendicectomía negativa sin incrementar la tasa de perforación, ya que sólo hubo un caso de apendicitis en este grupo. Además, el número de falsos negativos ecográficos del grupo de alto riesgo (7,7 %) podría incluso retrasar el inicio del tratamiento en estos casos e incrementar la tasa de perforación.

La posibilidad de apendicitis en el grupo de bajo riesgo obliga a contemplar la observación domiciliaria u hospitalaria en el protocolo.

Figura 44. Protocolo diagnóstico de apendicitis aguda en el niño





## 6 DISCUSIÓN

### 6.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA APENDICITIS EN EL NIÑO

La apendicitis aguda es la causa más común de abdomen agudo quirúrgico pediátrico (237, 238); representa alrededor del 10 % de todos los casos de dolor abdominal evaluados en los servicios de urgencias (239, 240) y es responsable de un tercio de los ingresos hospitalarios por dolor abdominal en este grupo de edad (241).

Esta enfermedad se asocia a la industrialización y vida urbana, siendo menos frecuente en poblaciones rurales y en países en desarrollo (243, 246, 251). Diferentes estudios epidemiológicos realizados en países y regiones de Europa, Canadá y Estados Unidos muestran que la edad de máxima incidencia se sitúa entre los 10-19 años (190, 237, 242-244), incrementándose con la edad desde un tasa anual de 1-6/10.000 niños en menores de 5 años, a 19-28/10.000 niños en mayores de 14 años (237, 246-248). Este comportamiento epidemiológico hace que los niños menores de 5 años representen únicamente el 5 % de todos los casos pediátricos (248, 249). Los datos de incidencia en nuestro medio durante el periodo de estudio coinciden con estas cifras, con una tasa anual de 18,2/10.000 en menores de 15 años y de 4,0/10.000 en menores de 5 años, representando este último grupo el 7,0 % de todos los casos (Tabla 9).

El predominio del sexo masculino se evidencia en todos los grupos de edad, representando el 58-64 % de todos los casos (190, 203, 246). Este hecho está en probable relación con factores genéticos que provocan una diferente susceptibilidad para su desarrollo según el sexo (182, 250). En el grupo pediátrico la relación favorable al varón es de 1,5-1,9:1, con un riesgo de apendicitis a lo largo de la vida del 9 % en varones y 7 % en niñas (246, 248). En nuestro medio también se observa este predominio del sexo masculino, con una relación 1,9:1 (Tabla 9).

Algunos estudios observan una mayor incidencia de apendicitis en verano con picos en los meses de julio, agosto y septiembre, y una menor incidencia en invierno con mínimos en noviembre y diciembre, en posible relación con agentes infecciosos, variaciones dietéticas o exposición a determinados alérgenos ambientales (237, 250). El análisis de la distribución anual de nuestros casos de apendicitis muestra estos picos estacionales asociados al periodo estival (Figura 24).

La proporción de apendicitis perforada es más alta en la infancia, con cifras del 12-38 % en menores de 15 años (202, 203, 246, 248, 253) y del 35-84 % en menores de 5 años (243, 256-258). Esta mayor proporción de perforación en niños pequeños se ha relacionado con la difícil detección precoz en este grupo de edad que asocia un mayor número de errores y retrasos diagnósticos, junto a factores anatómicos que podrían contribuir a acelerar la progresión de la enfermedad como la mayor delgadez de la pared del apéndice y el menor desarrollo del epiplón (249). Nuestra tasa de perforación del 26,4 % en menores de 15 años y del 57,8 % en menores de 5 años están dentro del rango referido en recientes estudios epidemiológicos de regiones o países similares al nuestro (Tabla 9).

Algunos autores plantean la posibilidad de que la apendicitis no perforada y la apendicitis perforada sean dos entidades diferentes, debido a su comportamiento epidemiológico y a la posible existencia de distintos mecanismos fisiopatológicos (182, 192, 197, 213, 250, 252). Se ha observado en algunos estudios que la tasa de incidencia de apendicitis perforada es constante en todos los grupos de edad, siendo únicamente la tasa de apendicitis no perforada la que varía, de modo que la alta proporción de perforación en edades tempranas sería consecuencia de la baja tasa de incidencia de apendicitis no perforada en este grupo de edad (213, 250). En nuestro medio no hemos observado un comportamiento claramente diferente de ambos tipos de apendicitis (Figura 24).

Teniendo en cuenta la posibilidad de la resolución espontánea de la apendicitis no complicada, hecho confirmado actualmente en numerosos estudios (209-216), la actitud restrictiva a la hora de indicar la cirugía ante la sospecha de la enfermedad también influye en la proporción de perforación. Una actitud no restrictiva implica un aumento de la tasa de incidencia de apendicectomía negativa y de apendicitis no complicada, pues se operarán un mayor número de casos sin apendicitis y de pacientes cuya enfermedad se resolvería espontáneamente y no sería detectada. Esta actitud se asocia a una baja proporción de perforación por el mayor número de apendicitis no complicada operadas y no por una menor tasa de incidencia de apendicitis perforada (213, 250). Algunos autores consideran que la proporción de perforación es una medida cuestionable de la calidad en el manejo del paciente con sospecha de apendicitis, ya que es dependiente y manipulable según el grado de restricción a la hora de indicar la intervención quirúrgica (252).

La tasa de perforación se correlaciona con la duración de los síntomas, de manera que es poco frecuente en las primeras 12-24 horas desde el inicio del cuadro, incrementándose progresivamente de manera proporcional al retraso diagnóstico (290), con un riesgo de perforación del 0 % en las primeras 12 horas, 10 % a las 18 horas, 20 % a las 24 horas y 40 % a las 36-48 horas (291). En nuestros casos de apendicitis se observa una clara correlación entre el periodo de evolución y el grado de severidad, con una media de 20 horas en las apendicitis no complicadas y 40 horas en las perforadas, sin casos de apendicitis complicada con periodos inferiores a 12 horas de evolución (Figura 25) (Tabla 19).

Varios estudios muestran que la relación entre la tasa de incidencia de apendicitis perforada y el retraso diagnóstico se establece básicamente con el periodo prehospitalario, con escasa influencia del retraso tras la atención hospitalaria (203, 260-263), lo que sugiere que la mayoría de las perforaciones ocurren antes de la llegada al hospital (269, 292). Este hecho encaja en la hipótesis de selección debido a la resolución espontánea de la apendicitis no complicada, que explicaría el incremento de la proporción de apendicitis perforada con el tiempo o duración de los síntomas (252).

La apendicectomía negativa o innecesaria en niños se ha reducido de manera importante en los últimos años gracias a los avances diagnósticos, lográndose tasas del 2-4 %, aunque con variaciones significativas según la edad y el sexo. Las cifras más altas corresponden a los pacientes menores de 5 años (15-25 %) y niñas postmenarquia (4-8 %), debido a la mayor dificultad de diagnóstico en estos grupos, mientras que en escolares de ambos sexos y adolescentes varones las cifras son menores (1-3 %) (248, 266). Nuestra tasa de apendicectomía negativa del 6,6 % es algo más elevada de lo referido en la literatura reciente, observándose ese aumento en los grupos de mayor dificultad diagnóstica, con tasas de 9,5 % en niños menores de 5 años y de 13,3 % en niñas mayores de 10 años (Tabla 9).

Las cifras actuales de complicaciones postquirúrgicas son bajas, en relación con un adecuado uso de antibióticos. La infección de la herida quirúrgica y el absceso intraabdominal aparecen en menos del 2 % de los pacientes tras apendicitis no complicada, pero alcanzan el 4-20 % tras los casos complicados (258, 574, 579, 584, 605, 606, 608). La obstrucción intestinal postoperatoria, complicación más frecuente tras las de origen infeccioso, se presenta en un 0,5-2,8 % de los casos, generalmente tras apendicitis complicada (667, 668). En nuestro medio las complicaciones se ajustan en

frecuencia y tipo a lo referido en estudios recientes, con bajas tasas de infección de la herida quirúrgica (1,5 %), absceso intraabdominal (1,4 %) y obstrucción intestinal (1,0 %) (Tabla 9).

## 6.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA APENDICITIS EN EL NIÑO

La prueba diagnóstica de referencia de la apendicitis aguda es el estudio histopatológico del apéndice, siendo la inflamación transmural del apéndice, con presencia de neutrófilos en la muscular propia, el criterio diagnóstico más aceptado (172, 198). La presencia de neutrófilos en la luz apendicular y/o en la mucosa y submucosa o en la serosa, pero sin afectación de la muscular propia, se consideran insuficientes para diagnosticar apendicitis por la mayoría de los patólogos, aunque todavía algunos autores establecen el diagnóstico de apendicitis incipiente, congestiva o simple ante esos dudosos hallazgos (172, 198).

En este estudio sólo se ha considerado apendicitis no complicada o flemonosa aquella que presenta una clara inflamación transmural en el estudio histopatológico, estableciéndose además como criterio de inclusión para reducir los posibles sesgos derivados de considerar apendicitis o no apendicitis casos histopatológicos dudosos. El criterio diagnóstico de apendicitis gangrenosa también es histopatológico, ante la presencia de necrosis en la pared apendicular no siempre visible macroscópicamente. Como la perforación apendicular es difícil de demostrar histopatológicamente en muchas ocasiones, en estos casos el diagnóstico se establece durante la intervención quirúrgica al observar un orificio en el apéndice o la presencia de un apendicolito libre en la cavidad abdominal (172).

La correlación entre el tipo de apendicitis determinado por el aspecto macroscópico del apéndice por parte del cirujano y el determinado por el patólogo en base al estudio histopatológico es muy variable en la literatura y dependiente del tipo de apendicitis, con cifras de concordancia del 60-100 % en casos de apéndice normal o apendicitis flemonosa, 10-80 % en apendicitis gangrenosa y 50-80 % en apendicitis perforada (218, 219, 221). El estudio de concordancia en nuestros casos de apendicitis muestra un resultado aceptable, con un acuerdo observado del 83,1 % (Kappa de Cohen de 0,56), siendo el grupo de apendicitis gangrenosa el que presenta peores resultados (Tabla 14).



### 6.3 ASPECTOS CLÍNICOS DE LA APENDICITIS EN EL NIÑO

El diagnóstico de apendicitis en niños es frecuentemente un desafío para el médico, pues el cuadro clínico clásico sólo está presente en un 25-30 % de los casos, ciertos hallazgos específicos son difíciles de detectar en este grupo de edad y muchos de sus signos y síntomas coinciden con los de otras enfermedades no quirúrgicas frecuentes (238).

Los pacientes menores de 5 años son un grupo de mayor dificultad diagnóstica, en relación con las diferencias en la fisiopatología de la enfermedad y su poca o nula colaboración (271). Este grupo de edad lo hemos excluido del estudio, al ser poco fiable la recogida de algunas de las variables clínicas que conforman el PAS.

Estudios en pacientes pediátricos han observado que hasta el 40-50 % de los casos de apendicitis no presentan algunos de los signos o síntomas clásicos, como la migración del dolor abdominal hacia la FID, el signo de rebote o la anorexia (273). En nuestros casos de apendicitis, todos los signos y síntomas estudiados, excepto la temperatura y el dolor a palpación en FID, mostraron diferencias significativas con el grupo de dolor abdominal inespecífico (Tablas 20-23), aunque en un porcentaje importante de pacientes no se observaron signos y síntomas clásicos; por ejemplo, en nuestro grupo de apendicitis se observó ausencia de migración del dolor hacia la FID en el 47,0 %, anorexia en el 33,3 %, dolor abdominal con la tos/salto/percusión en el 36,4 % y náuseas/vómitos en el 28,8 % (Tabla 12).

Los signos de irritación peritoneal (signo de rebote, dolor abdominal a la percusión y defensa abdominal) y la migración del dolor hacia FID, son los que presentan mayor poder discriminatorio de apendicitis (286). En el análisis multivariante realizado en este estudio, estos dos hallazgos fueron las variables que presentaron mayor asociación con apendicitis, con un *odds ratio* de 20 y de 11, respectivamente. El signo de rebote o signo de Blumberg es un signo fiable de irritación peritoneal, pero algunos autores recomiendan que no se utilice. Es una exploración muy dolorosa en niños con apendicitis, que genera pérdida de confianza y cooperación. Además, puede ser falsamente positivo y ofrece la misma información que la percusión, que es menos dolorosa (284, 285). El PAS establece como variable de irritación peritoneal a valorar el dolor abdominal con la tos, salto o percusión abdominal, por lo que el signo de rebote no fue utilizado en este estudio.

En estudios retrospectivos no se han observado diferencias significativas en relación a la temperatura entre pacientes con apendicitis y otros tipos de dolor abdominal, por lo que tiene un valor diagnóstico limitado inicialmente (203). Su poder de discriminación aumenta con el periodo de evolución, especialmente en casos de apendicitis complicada, por lo que algunos autores recomiendan su examen repetido durante la observación por sospecha de apendicitis (279). En este estudio prospectivo la temperatura ha sido la única variable sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de apendicitis y dolor abdominal inespecífico, aunque sí existen entre los diferentes tipos de apendicitis, lo que apoya su escaso poder discriminativo en la fase inicial de la enfermedad. En el análisis multivariante realizado la temperatura fue la peor de las variables analizadas, siendo la única que presentaba un *odds ratio* inferior a 1 (Tabla 43).

El tratamiento antibiótico previo al examen físico del niño con sospecha de apendicitis modifica los hallazgos clínicos y disminuye la confianza del examinador en relación al examen, causando retraso diagnóstico y terapéutico (289). Se establecieron como criterios de exclusión del estudio la toma previa de antibiótico en casos de apendicitis y la toma posterior al diagnóstico de dolor abdominal inespecífico, para evitar sesgos en relación a la posible curación de la apendicitis con el tratamiento antibiótico o el enmascaramiento de una posible patología en casos de dolor abdominal inespecífico.

#### **6.4 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DE LA APENDICITIS EN EL NIÑO**

El error diagnóstico de la apendicitis en el niño es frecuente, alcanzando cifras del 30-50 % en la valoración inicial (41, 295, 296), debido fundamentalmente a su presentación variable, con clínica más inespecífica a menor edad, y al amplio diagnóstico diferencial del dolor abdominal pediátrico. Este error se asocia a un incremento de las tasas de perforación (290, 297) y de apendicectomía negativa (202, 248, 253, 279, 298), que implican una mayor morbilidad, estancia hospitalaria y costes económicos (241, 298, 299), sin olvidar las consecuencias medicolegales, al ser una causa frecuente de demandas por mala praxis contra los médicos que tratan a estos pacientes (300).

Tradicionalmente se consideraba más seguro realizar la apendicectomía en casos dudosos, afirmando que la extirpación de un apéndice normal era preferible a la perforación (301, 302), por lo que una tasa de apendicectomía negativa del 10-20 % era tolerada e incluso aconsejada para conseguir una baja tasa de perforación (303-305). Actualmente se cuestionan estas cifras en base a los costes y riesgos de la apendicectomía

negativa, que presenta una tasa de complicaciones similares a la apendicitis no complicada (306), y a la evidencia de que es posible disminuir la tasa de cirugía innecesaria sin aumento de la tasa de perforación gracias a los avances diagnósticos (246, 268). Incluso algunos autores llegan a considerar a la apendicectomía negativa como una complicación más de la apendicitis, negando que sea un efecto secundario inevitable de la decisión clínica (307, 308). La idea de que la extirpación del apéndice es algo sin consecuencias podría cambiar en el futuro, dadas las importantes funciones que parece desempeñar como reservorio de flora bacteriana comensal y de células madre intestinales (36, 39).

Aunque la historia clínica y el examen físico siguen considerándose la piedra angular en el diagnóstico de la apendicitis (202, 293), los avances que han ido apareciendo, como las pruebas de laboratorio, las reglas de predicción clínica, las pruebas de imagen y los protocolos o guías clínicas que integran muchos de estos datos y pruebas, han conseguido disminuir el error, aumentando la precisión diagnóstica y reduciendo las tasas de apendicectomía negativa y perforación (246, 268).

En casos dudosos, donde la apendicitis complicada es poco probable, el diagnóstico correcto es más importante que el diagnóstico rápido, para reducir la morbilidad. El diagnóstico puede ser mejorado de manera segura en estos casos, mediante la observación con reevaluación clínica, analítica y/o radiológica ante la persistencia o empeoramiento del cuadro (177, 238, 293, 309). La observación hospitalaria podría ser criticada porque retrasa el diagnóstico e incrementa el riesgo de perforación, pero este retraso tras la atención hospitalaria no se asocia con un incremento de la tasa de perforación ni con otros efectos adversos (279, 291) y sí con una reducción de las tasas de apendicectomía negativa y de los costes sanitarios (240). La observación domiciliaria podría estar indicada en situaciones de bajo riesgo, aunque es fundamental que los padres o familiares sean adecuadamente instruidos en requerir una reevaluación clínica si no observan mejoría en las siguientes 6-24 horas (310).

#### **6.4.1 Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de apendicitis**

Actualmente no existe ninguna prueba de laboratorio que tenga el suficiente poder discriminatorio para que pueda ser utilizada como única prueba diagnóstica de apendicitis, por lo que el resultado de todas estas pruebas debe ser siempre integrado dentro de la valoración clínica y radiológica del paciente (279, 313).

En general las pruebas de laboratorio no presentan una alta sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico de apendicitis, teniendo una capacidad limitada para diferenciarla de otras causas de dolor abdominal (238). Las pruebas de laboratorio que se utilizan habitualmente en todo niño con sospecha de apendicitis son las cifras absolutas de leucocitos y neutrófilos en sangre y la concentración sérica de PCR (177).

Los leucocitos y neutrófilos se consideran elevados en sangre, a efectos de diagnóstico de apendicitis, cuando sus cifras absolutas son superiores a 10.000/ $\mu$ L y 7.500/ $\mu$ L, respectivamente (203, 285). Estos valores están presentes en el 73-96 % de los pacientes con apendicitis (203, 269), aunque también se encuentran en muchas otras enfermedades que cursan con dolor abdominal en FID; esa baja especificidad hace que su poder discriminatorio sea limitado (18, 203, 314). La sensibilidad y especificidad de estas pruebas es muy variable en la literatura, con cifras del 55-89 % y 43-66 %, respectivamente (311, 315-317). El estudio del rendimiento diagnóstico de ambos parámetros en nuestros casos, según la curva ROC, muestra que el punto de corte de mayor poder discriminatorio se encuentra exactamente en esos valores, con una sensibilidad y especificidad en el límite alto del rango referido por la literatura médica (10.000/ $\mu$ L para los leucocitos con una sensibilidad del 90,2 % y una especificidad del 53,1 % y 7.500/ $\mu$ L para los neutrófilos con una sensibilidad del 90,2 % y una especificidad del 60,1 %) (Figura 31) (Tablas 32 y 33).

La cifra absoluta de neutrófilos es más útil en las primeras 24 horas de evolución de la enfermedad, pues los procesos inflamatorios se asocian a su progresiva activación a partir de las primeras 3-6 horas, de manera que su incremento en exámenes seriados aumenta su precisión diagnóstica (320-322). Es necesario tener presente que la respuesta leucocitaria está reducida en menores de 5 años, no siendo un buen marcador de apendicitis en estos casos (311).

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y es un marcador sensible de inflamación y daño tisular (328). La producción de PCR se inicia en 4-6 horas tras el estímulo, duplicando su concentración cada 8 horas, de modo que el nivel plasmático se eleva de manera significativa a partir de las 12-24 horas y alcanza su pico a las 36-50 horas, reflejando de forma directa la intensidad del proceso patológico durante este periodo (330, 331).

La sensibilidad y especificidad de la PCR para el diagnóstico de apendicitis varían ampliamente en la literatura, con cifras del 58-100 % y 28-93 %, respectivamente (18, 316, 318, 332, 336-339). En general, la PCR tiene una sensibilidad menor que la cifra absoluta de leucocitos en las primeras 24 horas, siendo en cambio mayor a partir de ese momento (318, 338, 340).

El poder de discriminación de apendicitis de la PCR no es alto, especialmente en estadios iniciales donde su valor se superpone con los de otros procesos (337, 341), pero sí es útil para diferenciar la apendicitis no complicada de la complicada (316, 331). Diferentes estudios observacionales muestran que una concentración de PCR entre 10-50 mg/L se asocia a apendicitis no complicada, siendo más probable la existencia de complicación (gangrena o perforación) cuando supera esos valores (311, 341-343).

En este estudio la PCR se muestra útil como herramienta diagnóstica para diferenciar entre dolor abdominal inespecífico y apendicitis complicada, y entre apendicitis no complicada y complicada. Su rendimiento diagnóstico analizado mediante la curva ROC establece el punto de mayor poder discriminatorio para apendicitis vs dolor abdominal inespecífico en 25,5 mg/L, con una sensibilidad del 87,5 % y especificidad del 71,0 %, resultado muy similar a los descritos en otros estudios pediátricos (341, 351, 433). El rendimiento diagnóstico para apendicitis complicada vs no complicada establece el punto más discriminativo en 28,7 mg/L, con una sensibilidad del 87,5 % y especificidad del 76,0 %. Según estos datos, un valor de PCR igual o superior a 25-30 mg/L supone una mayor probabilidad de apendicitis y especialmente de apendicitis complicada (Figura 28 y 32) (Tablas 34-37).

La combinación de dos o más variables de respuesta inflamatoria aumenta considerablemente el poder predictivo y discriminatorio de apendicitis. La consideración conjunta de la cifra absoluta de leucocitos y PCR alcanza cifras de sensibilidad y especificidad del 90-95 % para el diagnóstico de apendicitis en algunos estudios, observándose una correlación entre el incremento de ambos valores y la severidad de la enfermedad (286, 331, 337, 339, 341, 342, 351, 388). Cuando la cifra absoluta de leucocitos y PCR son normales, la probabilidad de apendicitis es muy baja (inferior al 5 % para apendicitis no complicada y prácticamente 0 % para apendicitis complicada) (316, 342, 351, 399). La imposibilidad de excluir con absoluta certeza la enfermedad en casos de normalidad de los parámetros inflamatorios, obliga a la reevaluación tras un periodo de observación si el cuadro no mejora clínicamente.

La valoración seriada de las pruebas de laboratorio, tras periodos de observación de 6-12 horas, es un método útil en el diagnóstico de apendicitis en casos dudosos; el incremento progresivo de estas variables en los pacientes con dolor abdominal en FID se asocia a una elevada especificidad (279, 322, 324, 388, 398, 400).

En muchos casos la combinación de los hallazgos clínicos y de las pruebas de laboratorio son suficientes para un diagnóstico preciso (391), pudiéndose indicar la intervención hasta en el 50 % de los niños con sospecha de apendicitis, sin necesidad de pruebas de imagen y con bajas tasas de apendicectomía negativa (5-6 %) (241, 392).

#### **6.4.2 El fibrinógeno en la apendicitis**

El fibrinógeno actúa como un modulador inflamatorio y participa en numerosas enfermedades (403). Sus funciones proinflamatorias están asociadas a su capacidad para unirse a receptores y activar diversas células del sistema inmunitario (404). Su nivel plasmático se reduce en algunas enfermedades hereditarias (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia), hepatopatías (síntesis reducida), coagulopatías de consumo y situaciones de terapia trombolítica o hemodilución. Aumenta en determinadas situaciones fisiológicas (embarazo, menopausia o ejercicio físico agudo) y patológicas, como procesos traumáticos, enfermedades asociadas a daño vascular, infección e inflamación, considerándose un reactante de fase aguda (402, 404).

Recientemente se ha evaluado la utilidad del fibrinógeno para el diagnóstico de la apendicitis en pacientes adultos, concluyéndose que es especialmente útil para diferenciar la apendicitis no complicada de la complicada (409, 410). En niños únicamente se ha publicado un estudio retrospectivo donde se observó que era un buen marcador de apendicitis perforada cuando su valor supera los 500 mg/dl, aunque no se indicó el método de medición, con aceptable sensibilidad (74 %) y mayor especificidad (82 %) que la cifra absoluta de leucocitos y la PCR (411).

En la práctica clínica el nivel plasmático de fibrinógeno se valora con métodos funcionales, mediante el método de Clauss y el método derivado del TP. En el primer método, el fibrinógeno se estima en función del tiempo de trombina durante la formación del coágulo, mientras que en el segundo, la estimación se realiza en función del TP, según los cambios en la absorbancia durante la formación del coágulo. El nivel de fibrinógeno estimado por este último método es significativamente más alto que el obtenido por Clauss en determinadas condiciones que afectan a la coagulación (CID, hemolisis,

enfermedad hepática, enfermedad renal, disfibrinogenemia, hipofibrinogenemia, reacción de fase aguda, alta concentración de fibrinógeno, tratamiento anticoagulante o trombolítico) (402, 413, 414). Esta variabilidad entre métodos se debe a varios motivos como: la presencia de los productos de degradación de la fibrina en el plasma, la propia heterogeneidad del fibrinógeno plasmático, las diferencias en las propiedades individuales de los métodos y las distintas calidades de los estándares comerciales disponibles en relación a los reactivos, calibradores y analizadores (413, 414, 416). Este hecho no permite que se pueda establecer un rango común de referencia e imposibilita el desarrollo de un algoritmo que compense las diferencias específicas, lo que obliga a que la extrapolación y comparación de resultados entre métodos, deba de realizarse con cuidado y sólo en grupos de pacientes bien caracterizados, siendo muy importante el especificar el método que se utiliza en cada paciente o grupo de pacientes y su rango de referencia (413). La gran ventaja del método derivado del TP es su rapidez y ahorro económico, con un costo nulo siempre que se determine el TP (402, 414).

En este estudio mostramos que el fibrinógeno derivado del TP es útil en el diagnóstico de la apendicitis en el niño, al presentar diferencias significativas con el grupo de dolor abdominal inespecífico. Su rendimiento diagnóstico, estudiado mediante la curva ROC, establece que el punto de corte más discriminativo para el diagnóstico de apendicitis vs dolor abdominal inespecífico se sitúa en el valor 520 mg/dl, con una sensibilidad del 40,9 % y una especificidad del 82,5 %. Al igual que ocurre con la PCR, su rendimiento aumenta para la discriminación de apendicitis complicada vs no complicada, con el mejor punto de corte también situado en el valor 520 mg/dl, con una sensibilidad del 81,3 % y una especificidad del 72,0 % (Figuras 29 y 33) (Tablas 38-40).

Aunque la sensibilidad del fibrinógeno derivado del TP categorizado en el valor 520 mg/dl (40,9 %) es más baja que la sensibilidad de la cifra absoluta de leucocitos categorizado en 10.000/ $\mu$ L (sensibilidad del 90,2 % y especificidad del 53,1 %), y que la cifra absoluta de neutrófilos categorizado en 7.500/ $\mu$ L (sensibilidad del 90,2 % y especificidad del 60,1 %), su especificidad es mayor (82,5 %), por lo que consideramos su determinación útil en el proceso diagnóstico de apendicitis en el niño, especialmente en casos de apendicitis complicada.

Actualmente la única indicación claramente establecida de tratamiento conservador de la apendicitis en niños sería la masa apendicular (plastrón o absceso) (617-623). Recientes estudios pediátricos sobre el tratamiento no quirúrgico, aunque todavía escasos

y con importantes limitaciones, indican que podría ser una alternativa eficaz en otros tipos de apendicitis, pero no muestran que supere al tratamiento quirúrgico (575, 576, 642-646). En casos donde se indique el tratamiento conservador sería importante establecer criterios no operatorios claros de diferenciación entre apendicitis no complicada y complicada, con el objetivo de separar y estudiar adecuadamente estos grupos. Para ello, las variables de respuesta inflamatoria serían útiles, ya que son las que poseen un mayor poder predictivo de apendicitis complicada (286), y entre ellas el fibrinógeno podría ser una herramienta especialmente válida para cumplir con ese objetivo.

#### **6.4.3 Reglas de predicción clínica de apendicitis**

En las últimas décadas se han desarrollado diversas reglas de predicción para el diagnóstico de apendicitis en el niño y su uso clínico se ha asociado a un incremento de la precisión diagnóstica, a una disminución de la tasa de perforación y a una reducción del número de pruebas de imagen solicitadas (425-427).

No ha sido identificada una regla de predicción de alta calidad, bien validada y de alto rendimiento para niños con sospecha de apendicitis y son necesarios más estudios para recomendar su uso rutinario en la práctica clínica (320). La regla de predicción PAS, publicada en el año 2000, es la mejor evaluada en pacientes pediátricos (393, 395, 431). Fue desarrollada mediante un análisis de regresión logística lineal múltiple de parámetros clínicos y analíticos, tras evaluar prospectivamente 1.170 niños de entre 4 y 15 años con dolor abdominal sospechoso de apendicitis, y está compuesta de 8 variables estadísticamente significativas (Tabla 4) (285). Algunas de sus variables, como el dolor abdominal con la tos/salto/percusión, la migración del dolor abdominal hacia FID, la cifra absoluta de leucocitos y la cifra absoluta de neutrófilos, son variables con un alto poder discriminatorio (286). Sus estudios de validación tienen una mayor calidad metodológica y un mejor rendimiento con respecto a otras reglas de predicción, con un nivel 2 (regla ampliamente validada en múltiples escenarios) según la jerarquía de evidencia de las reglas de predicción publicada por el Grupo de Trabajo de la Medicina Basada en la Evidencia (320, 418). Aunque actualmente se recomienda precaución en su uso clínico rutinario, al no conseguir el rendimiento que se considera necesario (320, 431, 432), sí se le reconoce utilidad identificando pacientes de bajo y alto riesgo, en los que puede ser innecesario realizar otras pruebas diagnósticas (393, 395, 435), ayudando en la toma de



decisiones y mejorando el uso de los recursos (320, 436). El PAS también es útil como una herramienta de predicción de la severidad de la apendicitis y de la aparición de complicaciones (434) y puede servir como guía para repetir en examen físico estructurado durante el periodo de observación (285).

Uno de los problemas que plantean las reglas de predicción, incluida el PAS, es la variabilidad en la recogida de las variables entre los diferentes observadores, con un 83,5 % de acuerdo interobservador en algunos estudios, en probable relación con la dificultad de obtención y subjetividad de algunas de las variables (432, 449). Para minimizar este posible sesgo, durante el periodo de estudio se utilizó un sencilla plantilla de recogida de algunas variables clínicas por parte de los médicos evaluadores de los pacientes, de modo que se aseguraba la recogida de datos y se reducía la subjetividad, al estar claramente especificada la variable a recoger.

Algunos estudios observan que el PAS funciona mejor en varones (432). En este estudio no se observaron diferencias significativas en el PAS en relación con el sexo, ni en los dos grupos de edad analizados (<10 años vs >10 años) (Figuras 38 y 40) (Tablas 52 y 54).

En el rendimiento del PAS influye el periodo de evolución, de manera que los mejores puntos de corte para categorizar los pacientes en grupos de riesgo varían según el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro clínico, siendo los puntos de corte en 3 y 7 los más adecuados en las primeras 48 horas (433, 435, 436). Nuestra evaluación del PAS según el periodo de evolución, evidencia que funciona mejor tras las primeras 24 horas, con un área bajo la curva ROC de 0,962 en pacientes con más de 24 horas de evolución, frente al 0,876 si el periodo es menor (Figura 42) (Tabla 56).

En el análisis de regresión logística multivariante realizado, incluyendo las variables que conforman el PAS más la PCR y el fibrinógeno categorizados según los puntos de corte establecidos para la diferenciación de apendicitis vs dolor abdominal inespecífico (25,5 mg/L para la PCR y 520 mg/dl para el FBd), mostró que las únicas variables asociadas estadísticamente a la apendicitis fueron el dolor abdominal con la tos/salto/percusión, la migración del dolor hacia FID, la anorexia y la cifra absoluta de neutrófilos. Del resto de las variables, la que peor comportamiento presentó fue la temperatura, con un *odds ratio* de 0,8 (Tablas 41-43).

La sustitución de una variable en una regla de predicción clínica ha sido realizada escasas veces (533) y nunca en la regla PAS, según la revisión de la literatura médica realizada. Dada la poca utilidad de la temperatura para el diagnóstico de la apendicitis en el niño, según el análisis univariante y multivariante realizado se decidió su sustitución por las variables PCR o fibrinógeno categorizadas en los puntos de corte más discriminativos para el diagnóstico de apendicitis, construyendo un PAS modificado (PAS-PCR y PAS-fibrinógeno). Estas nuevas reglas de predicción mejoran sensiblemente el rendimiento del PAS desde un punto de vista práctico, aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas. El PAS-PCR y el PAS-fibrinógeno funcionan de manera similar y mejoran la categorización de los pacientes con respecto al PAS, al conseguir situar mayor porcentaje de apendicitis complicadas en el grupo de alto riesgo de apendicitis (Figura 34) (Tablas 30, 46 y 48).

#### **6.4.4 Pruebas de imagen para el diagnóstico de apendicitis**

La incorporación de las pruebas de imagen al proceso diagnóstico de la apendicitis en las últimas décadas ha supuesto importantes beneficios, consiguiendo una reducción de las tasas de apendicectomía negativa de un 20-30 % a un 1-8 %, sin incremento en las tasas de perforación (254, 266, 310, 450-455). No obstante, algunos autores refieren que estas pruebas provocan un retraso del tratamiento definitivo y un aumento de costes, sin una clara mejoría en la precisión ni en los resultados (453, 456, 457), afirmando que la evaluación por un médico experimentado es de mayor utilidad (241, 391, 392, 456, 458).

La ecografía y la TC separadamente, en combinación o incorporadas en un protocolo diagnóstico, son las modalidades utilizadas con más frecuencia (454). Las tasas de ecografía en series recientes de pacientes con diagnóstico final de apendicitis alcanzan cifras del 50-87 % (456, 462, 463). En nuestro medio, durante el periodo de estudio, la ecografía se realizó en el 81,3 % y la TC en el 1,5 % de los casos de apendicitis (Tabla 9). En los pacientes con diagnóstico final de dolor abdominal inespecífico se solicitó en el 74,0 % de los casos, con diferencias en relación al sexo (80,5 % en niñas y 66,7 % en niños), en probable asociación al diagnóstico diferencial de la patología ginecológica en la niña mayor (Tabla 10).

El efecto de la ecografía en los resultados diagnósticos y terapéuticos de la apendicitis han sido inconsistentes, con algunos estudios que muestran que no mejora la estancia hospitalaria, los costes sanitarios, las tasas de apendicectomía negativa, ni las

tasas de perforación, aunque no se ha observado que incremente la tasa de complicaciones (457, 462).

El rendimiento diagnóstico de la ecografía en la apendicitis pediátrica es alto, con una sensibilidad del 74-100 % y una especificidad del 88-99 % (450, 451, 453, 472, 487, 490, 491). Diversos factores pueden influir en este rendimiento, como la duración del cuadro clínico, la obesidad del paciente o la probabilidad clínica de apendicitis (468, 492). Las situaciones que dificultan la visualización del apéndice como la apendicitis focal, retrocecal o perforada, pueden ser causa de falsos negativos ecográficos (477, 484, 485), por lo que los signos indirectos son de gran ayuda en estos casos (476, 480, 486). Las posibles causas de falsos positivos en la ecografía serían el interpretar erróneamente como apendicitis un apéndice no inflamado (por ejemplo, la hiperplasia folicular linfoide) (474, 487), la presencia de signos indirectos en ausencia de afectación apendicular (por ejemplo, la adenitis mesentérica o la peritonitis primaria) (476) y en raras ocasiones, al observar otros procesos patológicos apendiculares primarios o secundarios que simulan apendicitis (linfoma intestinal, enfermedad de Crohn o fibrosis quística) (488). También podrían incrementar las cifras de falsos positivos los casos de apendicitis que se resuelven espontáneamente, y que a pesar de la ecografía positiva, no se intervienen debido a la clara mejoría clínica (209, 211). En este estudio el rendimiento de la ecografía fue alto, con una sensibilidad del 94,7 %, una especificidad del 87,4 %, un VPP del 87,4 % y un VPN del 94,7 %. La tasa global de falsos positivos fue del 12,6 % y de falsos negativos del 5,3 %, con 3 casos de 100 en el grupo de apendicitis flemonosas (3,0 %) y 4 casos de 23 en el grupo de apendicitis perforadas (17,4 %) (Tablas 58-60).

En general, sólo se recomienda la ecografía en casos de sospecha de apendicitis clínicamente dudosa, teniendo en consideración su índice de falsos negativos, el posible retraso del tratamiento asociado a su realización y su superioridad con respecto al juicio quirúrgico en estos casos equívocos (485, 487, 493); sin embargo, algunos autores la recomiendan en todo niño con sospecha de apendicitis (307).

El rendimiento de la TC para el diagnóstico de la apendicitis pediátrica es incluso superior a la ecografía, con una sensibilidad del 84-100 % y una especificidad del 93-100 % (303, 453, 482, 491, 492, 509). No obstante, algunos autores afirman que no ofrece una mejoría de la precisión, en relación al diagnóstico clínico basado en la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio (391, 392, 456, 509). Además, existen varias limitaciones para su uso, especialmente en niños, como la exposición a radiación

ionizante, que se asocia con un incremento del riesgo de cáncer (461, 510, 511), la escasez de grasa mesentérica, que podría dificultar la visualización del apéndice (516), el uso de contraste IV, que puede causar reacciones de hipersensibilidad, quimiotoxicidad y fallo renal (515), y el coste económico elevado (456). A pesar de todos estos inconvenientes, la TC podría ser la estrategia más costo-efectiva, al ser la que más reduce las tasas de apendicectomía negativa y de perforación, aunque sería una elección costosa cuando la probabilidad de apendicitis es baja o alta (310).

Algunas ventajas de la TC con respecto a la ecografía sería su mayor disponibilidad, su rapidez, su independencia del operador y la menor interferencia de los factores dependientes del paciente (situación retrocecal del apéndice, gas intestinal, dolor abdominal, irritación peritoneal y ansiedad) (474, 482). Además la TC establece un diagnóstico alternativo para el dolor abdominal con más frecuencia que la ecografía (518).

En general la TC es la modalidad de imagen preferida para niños con sospecha de apendicitis que tienen hallazgos no concluyentes en la ecografía (451, 461, 519), siendo la primera opción en casos de obesidad, cuando la ecografía no está disponible o es técnicamente difícil, y en situaciones de clara sospecha de un diagnóstico alternativo (478, 520).

Actualmente el Colegio Americano de Radiología y el Colegio Americano de Médicos de Urgencia recomiendan la ecografía como prueba de imagen inicial, seguido de la TC si la ecografía no es concluyente, como el protocolo de imagen de elección para niños con sospecha de apendicitis (536, 537).

#### **6.4.5 Protocolos clínicos de diagnóstico de apendicitis**

La integración de las pruebas de imagen en protocolos de diagnóstico clínico es beneficioso para el diagnóstico de apendicitis (343, 425, 437, 440, 441, 538). El riesgo de falso positivo de una prueba de imagen se eleva cuando se usa en situaciones de baja sospecha clínica, y el riesgo de falso negativo se incrementa cuando se emplea en pacientes con alta sospecha clínica, de manera que el máximo beneficio de la prueba se obtiene cuando su uso se limita a pacientes con presentación clínica dudosa (527). Los protocolos institucionales específicos de uso selectivo de pruebas de imagen basados en la estratificación del riesgo o en la evaluación quirúrgica, con un uso inicial de la ecografía seguido de la TC en casos equívocos, se demuestran útiles en numerosos

estudios, permitiendo una reducción en el número de pruebas de imagen, sin pérdida de precisión diagnóstica y sin aumento de falsos negativos ni falsos positivos (241, 266, 450, 451, 465, 528).

Estratificando nuestros casos de apendicitis según la regla de predicción PAS-fibrinógeno, observamos que el beneficio de la ecografía en los grupos de bajo y alto riesgo es escaso, con un porcentaje considerable de falsos positivos en el grupo de riesgo bajo (10,6 %) y de falsos negativos en el grupo de riesgo alto (7,7 %) (Tabla 61).

Teniendo en consideración los resultados de este estudio y la revisión de la literatura realizada, se ha propuesto un protocolo diagnóstico de apendicitis pediátrica mediante la estratificación inicial de los pacientes según la regla de predicción PAS-fibrinógeno, con indicación selectiva de ecografía en el grupo de riesgo intermedio, seguida de TC en casos dudosos. En el grupo de bajo riesgo se indicaría observación domiciliaria u hospitalaria, según el periodo de evolución del cuadro superior o inferior a 12 horas, sin realizar prueba de imagen, con reevaluación clínica y analítica en 6-12 horas ante la persistencia o empeoramiento del cuadro. En el grupo de alto riesgo se indicaría consulta quirúrgica directamente, pues muchos de estos pacientes podrían ser intervenidos sin necesidad de ningún otro tipo de prueba adicional (Figura 44).

El uso de este protocolo habría reducido en un 41,4 % el número de ecografías solicitadas por sospecha de apendicitis en la primera evaluación, con probable reducción de la tasa de apendicectomía negativa, sin incrementar la tasa de perforación.

## 6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Algunas de las posibles limitaciones de este estudio serían:

- I. La imposibilidad de realizar el examen histopatológico del apéndice, considerada la prueba diagnóstica de referencia de apendicitis, en los pacientes del grupo de dolor abdominal inespecífico (sesgo de verificación parcial o de prueba de referencia imperfecta) (286, 678). Estos pacientes no operados que no desarrollan apendicitis durante el seguimiento, son asumidos como casos sin enfermedad, pero estudios epidemiológicos y clínicos con pruebas de imagen han mostrado que su resolución espontánea es posible (209-213), por lo que no se podría excluir que un cierto número de casos de dolor abdominal inespecífico en este estudio, hayan sido casos de apendicitis no complicada resueltas. En la apendicitis complicada con gangrena o

perforación no existe evidencia de resolución espontánea, por lo que el rendimiento diagnóstico de una variable en estos casos es menos probable que esté sesgado (286).

- II. La heterogeneidad del grupo de dolor abdominal inespecífico, con la posible inclusión de procesos patológicos específicos no detectados, incluidos casos de apendicitis resueltas (sesgo de espectro) (678). Hemos intentado minimizar este sesgo mediante los criterios de inclusión y exclusión, que eliminaban del estudio los casos diagnosticados de alguna enfermedad explicativa del cuadro en el mes posterior a la atención, los casos en los que la toma de alguna medicación hubiera podido enmascarar la aparición de una determinada enfermedad específica y los cuadros de dolor abdominal de duración inferior a 6 horas y superior a 72 horas.
- III. La discrepancia en relación a la toma de las variables clínicas por parte de diferentes observadores (sesgo de medición). En general, las variables que conforman el PAS tienen un alto porcentaje de concordancia (449), pero para reducir este posible error se unificó la definición de cada variable y se aseguró su registro, mediante el uso de una plantilla específica para su recogida por parte de los médicos participantes, durante el periodo de estudio. También se eliminó del estudio el grupo de edad menor de 5 años por su mayor inespecificidad clínica y poca fiabilidad en la toma de las variables (430), y porque en el estudio del desarrollo del PAS no se incluyó este grupo de edad (285)
- IV. El intervalo de tiempo entre la realización de la prueba de laboratorio y el momento de la apendicectomía (sesgo de progresión de la enfermedad) (678). Para reducir este sesgo se excluyeron del estudio aquellos casos en donde este periodo de tiempo superó las 12 horas.
- V. La existencia de alteraciones o enfermedades en los pacientes que podrían modificar su nivel plasmático de fibrinógeno (sesgo de espectro) (678). El fibrinógeno plasmático se reduce en algunas enfermedades hereditarias, hepatopatías, coagulopatías y en situaciones de terapia trombolítica o hemodilución, y aumenta en casos de traumatismos o enfermedades que asocian daño vascular, infección o inflamación (402, 404, 413, 414). Para minimizar este sesgo se han excluido del estudio los casos en los que se han detectado alguno de estos procesos, enfermedades o tratamientos.
- VI. La propia variabilidad del método de determinación del fibrinógeno derivado del TP, que es un método funcional dependiente del analizador, los reactivos comerciales y los calibradores utilizados (sesgo de medición) (413). En todos los casos se utilizó el

mismo sistema, método y reactivo comercial, realizado en el laboratorio de Hematología de Urgencias del CHUVI.

- VII. El componente subjetivo o interpretativo de la ecografía abdominal por parte del radiólogo (sesgo de revisión o interpretación) (678). La ecografía abdominal es una prueba de imagen operador dependiente, en cuyo resultado influye la habilidad, persistencia y experiencia del radiólogo (465, 487), que también tiene acceso a la historia clínica del paciente, incluyendo las pruebas de laboratorio previamente realizadas. No se ha interferido en la práctica clínica habitual del servicio de Radiodiagnóstico para la realización del estudio.







## 7 CONCLUSIONES

El objetivo general de demostrar la utilidad del fibrinógeno plasmático como herramienta diagnóstica de la apendicitis aguda en el niño se ha conseguido. El fibrinógeno es un parámetro que se correlaciona con la severidad de la enfermedad, útil de forma aislada, así como formando parte de una regla de predicción clínica.

Las conclusiones en relación a los objetivos específicos son:

- I. Se ha evaluado la capacidad del fibrinógeno para discriminar entre dolor abdominal inespecífico y apendicitis, y entre diferentes tipos de apendicitis. Este parámetro es válido para diferenciar el dolor abdominal inespecífico de la apendicitis complicada y especialmente, la apendicitis no complicada de la complicada. Sin embargo, no muestra utilidad para discriminar entre el dolor abdominal inespecífico y la apendicitis no complicada, ni entre los dos tipos de apendicitis complicada.
- II. Se ha comparado el rendimiento diagnóstico del fibrinógeno con la PCR, comprobando que ambos parámetros se comportan de manera similar, siendo especialmente útiles para diferenciar entre apendicitis no complicada y complicada. Valores de PCR superiores a 25,5 mg/L y de fibrinógeno derivado del TP superiores a 520 mg/dl, incrementan el riesgo de apendicitis y especialmente de apendicitis complicada.
- III. Hemos estudiado el rendimiento de la regla de predicción clínica PAS (*Pediatric Appendicitis Score*) y observado su comportamiento al incluir el fibrinógeno. El PAS categoriza adecuadamente los pacientes en grupos de riesgo. El análisis de sus variables ha mostrado que todas están asociadas a la apendicitis excepto la temperatura, por lo que se ha sustituido por la PCR o fibrinógeno para construir unas reglas de predicción modificada, que funcionan de manera similar al PAS, aunque mejoran sensiblemente la categorización de los casos complicados.
- IV. Se ha propuesto un protocolo diagnóstico de apendicitis en el paciente pediátrico en base al PAS-fibrinógeno, que reduciría de manera importante la utilización de la ecografía abdominal en la primera evaluación, con probable disminución de la tasa de apendicectomía negativa y sin incremento de la tasa de perforación.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of the Clinical Practice*. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.
2. Sadler W. *Langman's Medical Embriology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
3. Cochard LR. *Netter's Atlas of Human Embryology*. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
4. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am*. 2000;80(1):295-318.
5. Malas MA, Sulak O, Gökçimen A, Sari A. Development of the vermiform appendix during the fetal period. *Surg Radiol Anat*. 2004;26(3):202-7.
6. Wakeley CP. The Position of the Vermiform Appendix as Ascertained by an Analysis of 10,000 Cases. *J Anat*. 1933;67(Pt 2):277-83.
7. Willekens I, Peeters E, De Maeseneer M, de Mey J. The normal appendix on CT: does size matter? *PLoS One*. 2014;9(5):e96476.
8. Kyriazis AA, Esterly JR. Development of lymphoid tissues in the human embryo and early fetus. *Arch Pathol*. 1970;90(4):348-53.
9. RAE. *Diccionario de la lengua española*. 22<sup>a</sup> ed. Madrid, 2001.
10. Testut L, Latarjet A. *Tratado de Anatomía Humana*. 9th ed. Barcelona: Salvat; 1984.
11. Trout AT, Towbin AJ, Zhang B. Journal club: The pediatric appendix: defining normal. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(5):936-45.
12. Buschard K, Kjaeldgaard A. Investigation and analysis of the position, fixation, length and embryology of the vermiform appendix. *Acta Chir Scand*. 1973;139(3):293-8.
13. Collins DC. The Length and Position of the Vermiform Appendix: A Study of 4,680 Specimens. *Ann Surg*. 1932;96(6):1044-8.
14. McBurney C. The Incision Made in the Abdominal Wall in Cases of Appendicitis, with a Description of a New Method of Operating. *Ann Surg*. 1894;20:38-43.
15. Lippert H, Pabst R. *Arterial Variations in Man: Classification and Frequency*. 1st ed. München: J.F. Bergmann-Verlag; 1985.
16. Solanke TF. The blood supply of the vermiform appendix in Nigerians. *J Anat*. 1968;102(Pt 2):353-61.
17. Fawcett DW, Bloom W, Raviola E. *Bloom and Fawcett: A textbook of Histology*. 12th ed. New York: Chapman & Hall; 1994.
18. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA*. 2007;298(4):438-51.

19. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's Essential Histology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2013.
20. Katzin WE, Petras RE. Vermiform Appendix. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2012. p. 697-708.
21. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol*. 2010;11(1):76-83.
22. Keshav S. Paneth cells: leukocyte-like mediators of innate immunity in the intestine. *J Leukoc Biol*. 2006;80(3):500-8.
23. McGhee JR, Fujihashi K. Inside the mucosal immune system. *PLoS Biol*. 2012;10(9):e1001397.
24. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
25. Umar S. Intestinal stem cells. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):340-8.
26. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014.
27. Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(7):445-56.
28. Kiyono H, Kunisawa J, McGhee JR, Mestecky J. The mucosal immune system. In: Paul WE, editor. *Fundamental immunology*. 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2008. p. 983-1030.
29. Kang W, Kudsk KA. Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(3):246-58.
30. Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, Fung TC, Hutnick NA, Kunisawa J, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science*. 2012;336(6086):1321-5.
31. Laurin M, Everett ML, Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. *Anat Rec (Hoboken)*. 2011;294(4):567-79.
32. Smith HF, Fisher RE, Everett ML, Thomas AD, Bollinger RR, Parker W. Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix. *J Evol Biol*. 2009;22(10):1984-99.
33. Gebbers JO, Laissue JA. Bacterial translocation in the normal human appendix parallels the development of the local immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1029:337-43.
34. Bollinger RR, Everett ML, Wahl SD, Lee YH, Orndorff PE, Parker W. Secretory IgA and mucin-mediated biofilm formation by environmental strains of *Escherichia coli*: role of type 1 pili. *Mol Immunol*. 2006;43(4):378-87.
35. Randal Bollinger R, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J Theor Biol*. 2007;249(4):826-31.
36. Bollinger RR, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. Biofilms in the normal human large bowel: fact rather than fiction. *Gut*. 2007;56(10):1481-2.

37. Benjaminov O, Atri M, Hamilton P, Rappaport D. Frequency of visualization and thickness of normal appendix at nonenhanced helical CT. *Radiology*. 2002;225(2):400-6.
38. Tamburrini S, Brunetti A, Brown M, Sirlin CB, Casola G. CT appearance of the normal appendix in adults. *Eur Radiol*. 2005;15(10):2096-103.
39. De Coppi P, Pozzobon M, Piccoli M, Gazzola MV, Boldrin L, Slanzi E, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from human vermiform appendix. *J Surg Res*. 2006;135(1):85-91.
40. Bickler SW, DeMaio A. Western diseases: current concepts and implications for pediatric surgery research and practice. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(3):251-5.
41. Barker DJ, Morris J. Acute appendicitis, bathrooms, and diet in Britain and Ireland. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6627):953-5.
42. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
43. Misdraji J, Graeme-Cook FM. Miscellaneous conditions of the appendix. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(2):151-63.
44. Collins DC. Agenesis of the vermiform appendix. *Am J Surg*. 1951;82(6):689-96.
45. Host WH, Rush B, Lazaro EJ. Congenital absence of the vermiform appendix. *Am Surg*. 1972;38(6):355-6.
46. Yaylak F, Algin MC, Gungor Y, Korkmaz M. Atresia of the appendix vermiformis: a rare case of developmental abnormality. *World J Gastroenterol*. 2013;19(1):122-4.
47. Collins DC. A study of 50,000 specimens of the human vermiform appendix. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;101(4):437-45.
48. Wallbridge PH. Double appendix. *Br J Surg*. 1962;50:346-7.
49. Griffiths EA, Jagadeesan J, Fasih T, Mercer-Jones M. Bifid vermiform appendix: a case report. *Curr Surg*. 2006;63(3):176-8.
50. Travis JR, Weppner JL, Paugh JC. Duplex vermiform appendix: case report of a ruptured second appendix. *J Pediatr Surg*. 2008;43(9):1726-8.
51. Lipton S, Estrin J, Glasser I. Diverticular disease of the appendix. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168(1):13-6.
52. Hadley MN CH. Unusual origin of a Meckel's diverticulum from the base of the appendix. *J Am Med Assoc*. 1936;106:537-8.
53. Tinckler LF. Triple appendix vermiformis--a unique case. *Br J Surg*. 1968;55(1):79-81.
54. Mesko TW, Lugo R, Breitholtz T. Horseshoe anomaly of the appendix: a previously undescribed entity. *Surgery*. 1989;106(3):563-6.
55. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathologic evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(4):445-54.
56. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(4):513-24.

57. McCluggage WG, Clements WD. Endosalpingiosis of the colon and appendix. *Histopathology*. 2001;39(6):645-6.
58. Suster S, Moran CA. Deciduosis of the appendix. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(7):841-5.
59. Gibbs NM. Mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the vermiform appendix with particular reference to mucocele and pseudomyxoma peritonei. *J Clin Pathol*. 1973;26(6):413-21.
60. Carr NJ, Sobin LH. Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol*. 1996;13(4):314-25.
61. Viswanath YK, Griffiths CD, Shipsey D, Oriolowo A, Johnson SJ. Myxoglobulosis, a rare variant of appendiceal mucocele, occurring secondary to an occlusive membrane. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;43(3):204-6.
62. Williams GR, du Boulay CE, Roche WR. Benign epithelial neoplasms of the appendix: classification and clinical associations. *Histopathology*. 1992;21(5):447-51.
63. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoğlu Z, Basbug M, Ulku A, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol*. 2011;17(15):1961-70.
64. Collins DC. 71,000 Human Appendix Specimens. A Final Report, Summarizing Forty Years' Study. *Am J Proctol*. 1963;14:265-81.
65. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1089-103.
66. Young RH. Pseudomyxoma peritonei and selected other aspects of the spread of appendiceal neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(2):134-50.
67. Chang P, Attiyeh FF. Adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum*. 1981;24(3):176-80.
68. Cerame MA. A 25-year review of adenocarcinoma of the appendix. A frequently perforating carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(2):145-50.
69. Cortina R, McCormick J, Kolm P, Perry RR. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(8):848-52.
70. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer*. 2002;94(12):3307-12.
71. Carr NJ, Sobin LH. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(2):108-19.
72. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg*. 1993;217(4):385-90.
73. Shaw PA. Carcinoid tumours of the appendix are different. *J Pathol*. 1990;162(3):189-90.
74. Scott A, Upadhyay V. Carcinoid tumours of the appendix in children in Auckland, New Zealand: 1965-2008. *N Z Med J*. 2011;124(1331):56-60.

75. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg.* 2003;90(11):1317-22.
76. Doede T, Foss HD, Waldschmidt J. Carcinoid tumors of the appendix in children--epidemiology, clinical aspects and procedure. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10(6):372-7.
77. Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, Profanter C, Mittermair R, Hager J. Retrospective evaluation of carcinoid tumors of the appendix in children. *World J Surg.* 2002;26(12):1489-92.
78. Tarasidis G, Brown BC, Skandalakis LJ, Mackay G, Lauer RC, Gray SW, et al. Smooth muscle tumors of the appendix and colon: a collective review of the world literature. *J Med Assoc Ga.* 1991;80(12):667-83.
79. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(11):1433-7.
80. Johnston J, Helwig EB. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract and perianal region: a study of 74 cases. *Dig Dis Sci.* 1981;26(9):807-16.
81. Chetty R, Arendse MP. Gastro-intestinal Kaposi's sarcoma, with special reference to the appendix. *S Afr J Surg.* 1999;37(1):9-11.
82. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer.* 1978;42(2):693-707.
83. Kitamura Y, Ohta T, Terada T. Primary T-cell non-Hodgkin's malignant lymphoma of the appendix. *Pathol Int.* 2000;50(4):313-7.
84. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA, Abbondanzo SL, Kende AI. Non-Hodgkin's lymphoma of the appendix: clinical and CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(5):1123-7.
85. Wang SM, Huang FC, Wu CH, Ko SF, Lee SY, Hsiao CC. Ileocecal Burkitt's lymphoma presenting as ileocolic intussusception with appendiceal invagination and acute appendicitis. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(6):476-9.
86. Toubai T, Kondo Y, Ogawa T, Imai A, Kobayashi N, Ogasawara M, et al. A case of leukemia of the appendix presenting as acute appendicitis. *Acta Haematol.* 2003;109(4):199-201.
87. Katz DS, Stein LB, Mazzie JP. Recurrent non-Hodgkin's lymphoma of the appendix. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(6):1443-5.
88. Tsujimura H, Takagi T, Tamaru J, Sakai C. Involvement of the appendix in a relapsed case of primary nasal NK/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37(5-6):633-4.
89. Lyman MD, Neuhauser TS. Precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma involving the uterine cervix, myometrium, endometrium, and appendix. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6(2):125-8.
90. Hobson MJ, Carney DE, Molik KA, Vik T, Scherer LR, Rouse TM, et al. Appendicitis in childhood hematologic malignancies: analysis and comparison with typhilitis. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):214-9.
91. Sonnendecker EW, Margolius KA, Sonnendecker HE. Involvement of the appendix in ovarian epithelial cancer--an update. *S Afr Med J.* 1989;76(12):667-8.

92. Lamps LW. Appendicitis and infections of the appendix. *Semin Diagn Pathol.* 2004;21(2):86-97.
93. Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(4):995-1018.
94. Neumayer LA, Makar R, Ampel NM, Zukoski CF. Cytomegalovirus appendicitis in a patient with human immunodeficiency virus infection. Case report and review of the literature. *Arch Surg.* 1993;128(4):467-8.
95. Paik SY, Oh JT, Choi YJ, Kwon KW, Yang WI. Measles-related appendicitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(1):82-4.
96. Lending RE, Buchsbaum HW, Hyland RN. Shigellosis complicated by acute appendicitis. *South Med J.* 1986;79(8):1046-7.
97. Campbell LK, Havens JM, Scott MA, Lamps LW. Molecular detection of *Campylobacter jejuni* in archival cases of acute appendicitis. *Mod Pathol.* 2006;19(8):1042-6.
98. Van Noyen R, Selderslaghs R, Bekaert J, Wauters G, Vandepitte J. Causative role of *Yersinia* and other enteric pathogens in the appendicular syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10(9):735-41.
99. Brown TA, Rajappannair L, Dalton AB, Bandi R, Myers JP, Kefalas CH. Acute appendicitis in the setting of *Clostridium difficile* colitis: case report and review of the literature. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):969-71.
100. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):692-6.
101. Livingston RA, Siberry GK, Paidas CN, Eiden JJ. Appendicitis due to *Mycobacterium avium* complex in an adolescent infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;20(6):1579-80.
102. Arca MJ, Gates RL, Groner JI, Hammond S, Caniano DA. Clinical manifestations of appendiceal pinworms in children: an institutional experience and a review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(5):372-5.
103. Dorfman S, Cardozo J, Dorfman D, Del Villar A. The role of parasites in acute appendicitis of pediatric patients. *Invest Clin.* 2003;44(4):337-40.
104. Gotohda N, Itano S, Okada Y, Horiki S, Endo A, Terada N, et al. Acute appendicitis caused by amebiasis. *J Gastroenterol.* 2000;35(11):861-3.
105. Doudier B, Parola P, Dales JP, Linzberger N, Brouqui P, Delmont J. Schistosomiasis as an unusual cause of appendicitis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(2):89-91.
106. Komenaka IK, Wu GC, Lazar EL, Cohen JA. Strongyloides appendicitis: unusual etiology in two siblings with chronic abdominal pain. *J Pediatr Surg.* 2003;38(9):E8-10.
107. Fujita T. Is Crohn's disease associated with appendectomy or appendicitis? *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1324.
108. Bischoff A, Gupta A, D'Mello S, Mezoff A, Podberesky D, Barnett S, et al. Crohn's disease limited to the appendix: a case report in a pediatric patient. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(11):1125-8.



109. Bass JA, Goldman J, Jackson MA, Gasior AC, Sharp SW, Drews AA, et al. Pediatric Crohn disease presenting as appendicitis: differentiating features from typical appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(4):274-8.
110. AbdullGaffar B. Granulomatous diseases and granulomas of the appendix. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(1):14-20.
111. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2002;51(6):808-13.
112. Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, Halak A, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):829-32.
113. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):309-15.
114. Frisch M, Gridley G. Appendectomy in adulthood and the risk of inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(10):1175-7.
115. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-6.
116. Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Sands BE, Korzenik J, Frisch M. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut*. 2007;56(10):1387-92.
117. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-31.
118. Rubér M, Berg A, Ekerfelt C, Olaison G, Andersson RE. Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis. *Clin Exp Immunol*. 2006;143(1):117-24.
119. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(2):190-7.
120. Yang SK, Jung HY, Kang GH, Kim YM, Myung SJ, Shim KN, et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(6):743-7.
121. Perry WB, Opelka FG, Smith D, Hicks TC, Timmcke AE, Gathright JB, et al. Discontinuous appendiceal involvement in ulcerative colitis: pathology and clinical correlation. *J Gastrointest Surg*. 1999;3(2):141-4.
122. Bronner MP. Granulomatous appendicitis and the appendix in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(2):98-107.
123. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):277-86.
124. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808-14.

125. Hallas J, Gaist D, Vach W, Sørensen HT. Appendectomy has no beneficial effect on admission rates in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53(3):351-4.
126. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ*. 2009;338:b716.
127. Coughlin JP, Gauderer MW, Stern RC, Doershuk CF, Izant RJ, Zollinger RM. The spectrum of appendiceal disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1990;25(8):835-9.
128. Hall JW, Sun SC, Mackler W. Arteritis of the appendix. *Arch Pathol (Chic)*. 1950;50(2):240-6.
129. Moyana TN. Necrotizing arteritis of the vermiform appendix. A clinicopathologic study of 12 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(7):738-41.
130. Chen KT. Gallbladder vasculitis. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11(5):537-40.
131. Lie KA, Lindboe CF, Kolmannskog SK, Haugen SE, Grammeltvedt AT. Giant appendix with diffuse ganglioneuromatosis. An unusual presentation of von Recklinghausen's disease. *Eur J Surg*. 1992;158(2):127-8.
132. Manzaneres-Campillo MeC, Pardo-García R, Martín-Fernández J. Appendicular pseudodiverticula and acute appendicitis. Our 12-year experience. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(11):582-5.
133. Kabiri H, Clarke LE, Tzarnas CD. Appendiceal diverticulitis. *Am Surg*. 2006;72(3):221-3.
134. Abdullgaffar B. Diverticulosis and diverticulitis of the appendix. *Int J Surg Pathol*. 2009;17(3):231-7.
135. Gopal K, Kumar S, Grewal H. Torsion of the vermiform appendix. *J Pediatr Surg*. 2005;40(2):446-7.
136. Betancourth-Alvarenga JE, Vázquez-Rueda F, Murcia-Pascual FJ, Ayala-Montoro J. Acute abdomen secondary to appendiceal intussusception. *An Pediatr*. 2015;82(1):e56-9.
137. Chaar CI, Wexelman B, Zuckerman K, Longo W. Intussusception of the appendix: comprehensive review of the literature. *Am J Surg*. 2009;198(1):122-8.
138. Akbulut S, Ulku A, Senol A, Tas M, Yagmur Y. Left-sided appendicitis: review of 95 published cases and a case report. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5598-602.
139. Collins DC. Historic Phases of Appendicitis. *Ann Surg*. 1931;94(2):179-96.
140. Aufderheide AC. *The Scientific Study of Mummies*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003.
141. Hipócrates. *Aforismos de Hipócrates*. Madrid: Imprenta de Repullés; 1818.
142. Celsus. *On Medicine*. United States: Harvard University Press; 1935.
143. Cope Z. *A history of the acute abdomen*. London: Oxford University Press; 1965.
144. Hamill JK, Liley A, Hill AG. Historical aspects of appendicitis in children. *ANZ J Surg*. 2014;84(5):307-10.
145. Zöllner F. *Leonardo da Vinci. The complete paintings and drawings*. Köhl: Taschen; 2007.

146. Berengario DC. Commentary with very many additions on the anatomy of Mondino published with his original legant text. Bologna: Gerolamo Benedetti; 1521.
147. Vesalius A. On the fabric of the human body. Book V, The organs of nutrition and generation: a translation of *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem*/Andreas Vesalius. Novato, CA: Norman Publishing; 2007.
148. Morer G. Histoire de l'appendicite. Première période, première partie. Des origines à Dupuytren. *Hist Sci Med.* 1978;12:23-32.
149. Heister L. Bon einem Geschwür in dem wurmförmigen auswaschs im blinden Darm (in processu vermiformi intestini coeci). *Med Chir Anat Wahrnehm.* 1753;3:193-4.
150. Amyand C. Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix coeci incrusted with stone; and some observations on wounds in the guts. *Philosoph Trans R Soc Lond.* 1736;39:329-36.
151. Parkinson JWK. Case of diseased appendix vermiforms. *Med Chir Trans.* 1812;3:57-8.
152. Mêlier F. Mémoire et observations sur quelques maladies de l'appendice caecale. *Jour gen de med, de chir et de pharm.* 1827;100:317-45.
153. Dupuytren G. Des abcés de la fosse iliaque droite. *Leçons orales de clinique chirurgicale.* 1839;3:516-35.
154. Husson M, Dance M. Quelques engorgemens inflammatoires qui se développent dans la iliaque droite. *Repert Gen Anat Physiol Pathol.* 1827;4:74-102.
155. Menière P. Mémoire sur des tumeurs phlegmoneuses occupant la fosse iliaque droite. *Arch Gen Med.* 1828;17:188-218.
156. Hodgkin T. Lectures on the morbid anatomy of the serous and mucous membranes. London: Sherwood: Gilbert and Piper; 1836.
157. Bright R, Addison T. Inflammation of the cæcum and appendix vermiformis. *Elements of the practice of medicine.* London: Longmans, Orme, Brown, Green, and Longmans; 1839.
158. Copland J. A dictionary of practical medicine. London: Longman, Brown, Green, Longmans, & Roberts; 1858.
159. Leudet E. Researches anatomical, pathological and clinical on ulceration and perforation of the vermiform appendix. *Arch Gen Med.* 1859;14:128-315.
160. Williams GR. Presidential address: a history of appendicitis. *Ann Surg.* 1983;197:495-506.
161. Fitz R. Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci.* 1886;92:321-46.
162. Shepherd JA. The contribution of Robert Lawson Tait to the development of abdominal surgery. *Surg Annu.* 1986;18:339-49.
163. Geddes CR, McAlister VC. A surgical review of the priority claims attributed to Abraham Groves (1847-1935). *Can J Surg.* 2009;52:E126-30.
164. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *N Y State Med J.* 1889;50:676.

165. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(2):59-64.
166. Ure BM, Spangenberg W, Hebebrand D, Eypasch EP, Troidl H. Laparoscopic surgery in children and adolescents with suspected appendicitis: results of medical technology assessment. *Eur J Pediatr Surg*. 1992;2(6):336-40.
167. Kelly HA. Appendicitis in the child. In: Kelly HA, Hurdon E, editors. *The vermiform appendix and its disease*. Philadelphia: Saunders; 1905. p. 450-93.
168. Bailey H. The delayed treatment of acute appendicitis: indications and technique. *Br Med J*. 1930;1:140-3.
169. Adams ML. The medical management of acute appendicitis in a nonsurgical environment: a retrospective case review. *Mil Med*. 1990;155(8):345-7.
170. Campbell MR, Johnston SL, Marshburn T, Kane J, Lugg D. Nonoperative treatment of suspected appendicitis in remote medical care environments: implications for future spaceflight medical care. *J Am Coll Surg*. 2004;198(5):822-30.
171. Svensson JF, Hall NJ, Eaton S, Pierro A, Wester T. A review of conservative treatment of acute appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(3):185-94.
172. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol*. 2000;4(1):46-58.
173. Arnbjörnsson E. Acute appendicitis and dietary fiber. *Arch Surg*. 1983;118(7):868-70.
174. Williams RA, Myers P. *Pathology of the Appendix and Its Surgical Treatment*. London: Chapman and Hall Medical Press; 1994.
175. Dachman AH, Nichols JB, Patrick DH, Lichtenstein JE. Natural history of the obstructed rabbit appendix: observations with radiography, sonography, and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(2):281-4.
176. Arnbjörnsson E, Bengmark S. Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg*. 1984;147(3):390-2.
177. Dunn JCY. Appendicitis. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Coran AG, Fonkalsrud EW, editors. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 1501-13.
178. Andreou P, Blain S, Du Boulay CE. A histopathological study of the appendix at autopsy and after surgical resection. *Histopathology*. 1990;17(5):427-31.
179. Chang AR. An analysis of the pathology of 3003 appendices. *Aust N Z J Surg*. 1981;51(2):169-78.
180. Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC. Superficial mucosal ulceration and the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg*. 1971;122(3):378-80.
181. Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olaison G. Clusters of acute appendicitis: further evidence for an infectious aetiology. *Int J Epidemiol*. 1995;24(4):829-33.
182. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg*. 2007;245(6):886-92.
183. Coggon D, Barker DJ, Cruddas M, Oliver RH. Housing and appendicitis in Anglesey. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45(3):244-6.

184. Basta M, Morton NE, Mulvihill JJ, Radovanović Z, Radojčić C, Marinković D. Inheritance of acute appendicitis: familial aggregation and evidence of polygenic transmission. *American journal of human genetics*. 1990;46(2):377-82.
185. Walker AR, Segal I. What causes appendicitis? *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(2):127-9.
186. Barker DJ, Morris J, Nelson M. Vegetable consumption and acute appendicitis in 59 areas in England and Wales. *Br Med J*. 1986;292:927-30.
187. Rode J, Dhillon AP, Hutt MS. Appendicitis revisited: a comparative study of Malawian and English appendices. *J Pathol*. 1987;153(4):357-63.
188. Ciftci AO, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Appendicitis after blunt abdominal trauma: cause or coincidence? *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6(6):350-3.
189. Hiraiwa H, Umemoto M, Take H. Prevalence of appendectomy in Japanese families. *Acta Paediatr Jpn*. 1995;37(6):691-3.
190. Buckius MT, McGrath B, Monk J, Grim R, Bell T, Ahuja V. Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: study period 1993-2008. *J Surg Res*. 2012;175(2):185-90.
191. Dalal I, Somekh E, Bilker-Reich A, Boaz M, Gorenstein A, Serour F. Serum and peritoneal inflammatory mediators in children with suspected acute appendicitis. *Arch Surg*. 2005;140(2):169-73.
192. Rivera-Chavez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, O'Keefe GE. Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg*. 2003;237(3):408-16.
193. Yoon DY, Chu J, Chandler C, Hiyama S, Thompson JE, Hines OJ. Human cytokine levels in nonperforated versus perforated appendicitis: molecular serum markers for extent of disease? *Am Surg*. 2002;68(12):1033-7.
194. Mazzucchelli L, Hauser C, Zraggen K, Wagner H, Hess M, Laissue JA, et al. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation. *Am J Pathol*. 1994;144(5):997-1007.
195. Zeillemaker AM, Hoyneck van Papendrecht AA, Hart MH, Roos D, Verbrugh HA, Leguit P. Peritoneal interleukin-8 in acute appendicitis. *J Surg Res*. 1996;62(2):273-7.
196. Murphy CG, Glickman JN, Tomczak K, Wang YY, Beggs AH, Shannon MW, et al. Acute appendicitis is characterized by a uniform and highly selective pattern of inflammatory gene expression. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):297-308.
197. Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, Lindberg GM, Jialal I, Munford RS, et al. Innate immunity genes influence the severity of acute appendicitis. *Ann Surg*. 2004;240(2):269-77.
198. Rabah R. Pathology of the appendix in children: an institutional experience and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2007;37(1):15-20.
199. Juric I, Primorac D, Zagar Z, Biocić M, Pavić S, Furlan D, et al. Frequency of portal and systemic bacteremia in acute appendicitis. *Pediatr Int*. 2001;43(2):152-6.
200. Balachandran B, Singhi S, Lal S. Emergency management of acute abdomen in children. *Indian J Pediatr*. 2013;80(3):226-34.

201. Flasar MH, Goldberg E. Acute abdominal pain. *Med Clin North Am.* 2006;90(3):481-503.
202. Pearl RH, Hale DA, Molloy M, Schutt DC, Jaques DP. Pediatric appendectomy. *J Pediatr Surg.* 1995;30(2):173-8.
203. Hale DA, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, Jaques DP. Appendectomy: a contemporary appraisal. *Ann Surg.* 1997;225(3):252-61.
204. Jindal N, Kaur GD, Arora S, Rajiv. Bacteriology of acute appendicitis with special reference to anaerobes. *Indian J Pathol Microbiol.* 1994;37(3):299-305.
205. Fernández Ibieta M, Martínez Castaño I, Reyes Ríos P, Cabrejos Perotti K, Rojas Ticona J, Girón Vallejo O, et al. Study of bacteriology and resistances in pediatric appendicitis. *Cir Pediatr.* 2014;27(1):16-20.
206. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut.* 2011;60(1):34-40.
207. Jackson HT, Mongodin EF, Davenport KP, Fraser CM, Sandler AD, Zeichner SL. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PLoS One.* 2014;9(4):e95414.
208. Zhong D, Brower-Sinning R, Firek B, Morowitz MJ. Acute appendicitis in children is associated with an abundance of bacteria from the phylum Fusobacteria. *J Pediatr Surg.* 2014;49(3):441-6.
209. Cobben LP, de Van Otterloo AM, Puylaert JB. Spontaneously resolving appendicitis: frequency and natural history in 60 patients. *Radiology.* 2000;215(2):349-52.
210. Heller MB, Skolnick ML. Ultrasound documentation of spontaneously resolving appendicitis. *Am J Emerg Med.* 1993;11(1):51-3.
211. Migraine S, Atri M, Bret PM, Lough JO, Hinchey JE. Spontaneously resolving acute appendicitis: clinical and sonographic documentation. *Radiology.* 1997;205(1):55-8.
212. Kirshenbaum M, Mishra V, Kuo D, Kaplan G. Resolving appendicitis: role of CT. *Abdom Imaging.* 2003;28(2):276-9.
213. Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olaison G. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. *BMJ.* 1994;308(6921):107-10.
214. Decadt B, Sussman L, Lewis MP, Secker A, Cohen L, Rogers C, et al. Randomized clinical trial of early laparoscopy in the management of acute non-specific abdominal pain. *Br J Surg.* 1999;86(11):1383-6.
215. Petrosyan M, Estrada J, Chan S, Somers S, Yacoub WN, Kelso RL, et al. CT scan in patients with suspected appendicitis: clinical implications for the acute care surgeon. *Eur Surg Res.* 2008;40(2):211-9.
216. Andersson RE. Resolving appendicitis is common: further evidence. *Ann Surg.* 2008;247(3):553.
217. St Peter SD, Sharp SW, Holcomb GW, Ostlie DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):2242-5.

218. Emil S, Gaied F, Lo A, Laberge JM, Puligandla P, Shaw K, et al. Gangrenous appendicitis in children: a prospective evaluation of definition, bacteriology, histopathology, and outcomes. *J Surg Res.* 2012;177(1):123-6.
219. Gomes CA, Nunes TA, Fonseca Chebli JM, Junior CS, Gomes CC. Laparoscopy grading system of acute appendicitis: new insight for future trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(5):463-6.
220. Shbat L, Emil S, Elkady S, Baird R, Laberge JM, Puligandla P, et al. Benefits of an abridged antibiotic protocol for treatment of gangrenous appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2014;49(12):1723-5.
221. Bliss D, Mckee J, Cho D, Krishnaswami S, Zallen G, Harrison M, et al. Discordance of the pediatric surgeon's intraoperative assessment of pediatric appendicitis with the pathologists report. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1398-403.
222. Guo G, Greenson JK. Histopathology of interval (delayed) appendectomy specimens: strong association with granulomatous and xanthogranulomatous appendicitis. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(8):1147-51.
223. Bettolli M, De Carli C, Cornejo-Palma D, Jolin-Dahel K, Wang XY, Huizinga J, et al. Interstitial cell of Cajal loss correlates with the degree of inflammation in the human appendix and reverses after inflammation. *J Pediatr Surg.* 2012;47(10):1891-9.
224. Mattei P, Sola JE, Yeo CJ. Chronic and recurrent appendicitis are uncommon entities often misdiagnosed. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):385-9.
225. Lai D, Chuang C, Yu J, Hsieh C, Wu H, Lin C. Chronic or recurrent appendicitis? *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(10):613-5.
226. Aravindan KP. Eosinophils in acute appendicitis: possible significance. *Indian J Pathol Microbiol.* 1997;40(4):491-8.
227. Aravindan KP, Vijayaraghavan D, Manipadam MT. Acute eosinophilic appendicitis and the significance of eosinophil - Edema lesion. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(2):258-61.
228. Weiss ST. Eat dirt--the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347(12):930-1.
229. Yilmaz M, Akbulut S, Kutluturk K, Sahin N, Arabaci E, Ara C, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(25):4015-22.
230. Stanley MW, Cherwitz D, Hagen K, Snover DC. Neuromas of the appendix. A light-microscopic, immunohistochemical and electron-microscopic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(11):801-15.
231. Wang Y, Reen DJ, Puri P. Is a histologically normal appendix following emergency appendectomy always normal? *Lancet.* 1996;347(9008):1076-9.
232. Brochhausen C, Bittinger F, Schmitt VH, Kommoss F, Lehr HA, Heintz A, et al. Expression of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in so-called 'negative' appendices: first results to support the pathological diagnosis in borderline cases. *Eur Surg Res.* 2010;45(3-4):350-5.
233. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, et al. Neuroimmune appendicitis. *Lancet.* 1999;354(9177):461-6.

234. Prieto-Nieto I, Perez-Robledo JP, Hardisson D, Rodriguez-Montes JA, Larrauri-Martinez J, Garcia-Sancho-Martin L. Crohn's disease limited to the appendix. *Am J Surg.* 2001;182(5):531-3.
235. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JM, Greenson JK, Bronner MP, Chiles MC, et al. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(2):220-7.
236. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I, Rozenbaum M, Misselevich I, Boss JH. Idiopathic granulomatous appendicitis. Report of five cases, one of which presented as migratory arthritis. *J Clin Gastroenterol.* 1995;21(4):290-4.
237. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132(5):910-25.
238. Morrow SE, Newman KD. Current management of appendicitis. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(1):34-40.
239. Reynolds SL, Jaffe DM. Diagnosing abdominal pain in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 1992;8(3):126-8.
240. Wai S, Ma L, Kim E, Adekunle-Ojo A. The utility of the emergency department observation unit for children with abdominal pain. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(5):574-8.
241. Kosloske AM, Love CL, Rohrer JE, Goldthorn JF, Lacey SR. The diagnosis of appendicitis in children: outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):29-34.
242. Andersen SB, Paerregaard A, Larsen K. Changes in the epidemiology of acute appendicitis and appendectomy in Danish children 1996-2004. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(5):286-9.
243. Andreu-Ballester JC, González-Sánchez A, Ballester F, Almela-Quilis A, Cano-Cano MJ, Millan-Scheiding M, et al. Epidemiology of appendectomy and appendicitis in the Valencian community (Spain), 1998-2007. *Dig Surg.* 2009;26(5):406-12.
244. Al-Omran M, Mamdani M, McLeod RS. Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Can J Surg.* 2003;46(4):263-8.
245. Kang JY, Hoare J, Majeed A, Williamson RC, Maxwell JD. Decline in admission rates for acute appendicitis in England. *Br J Surg.* 2003;90(12):1586-92.
246. Aarabi S, Sidhwa F, Riehle KJ, Chen Q, Mooney DP. Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1106-14.
247. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012;36(12):2787-94.
248. Cheong LH, Emil S. Determinants of appendicitis outcomes in Canadian children. *J Pediatr Surg.* 2014;49(5):777-81.
249. Alloo J, Gerstle T, Shilyansky J, Ein SH. Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review. *Pediatr Surg Int.* 2004;19(12):777-9.
250. Luckmann R, Davis P. The epidemiology of acute appendicitis in California: racial, gender, and seasonal variation. *Epidemiology.* 1991;2(5):323-30.
251. Williams NM, Jackson D, Everson NW, Johnstone JM. Is the incidence of acute appendicitis really falling? *Ann R Coll Surg Engl.* 1998;80(2):122-4.



252. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg.* 2007;31(1):86-92.
253. Meier DE, Guzzetta PC, Barber RG, Hynan LS, Seetharamaiah R. Perforated appendicitis in children: is there a best treatment? *J Pediatr Surg.* 2003;38(10):1520-4.
254. Newman K, Ponsky T, Kittle K, Dyk L, Throop C, Giesecker K, et al. Appendicitis 2000: variability in practice, outcomes, and resource utilization at thirty pediatric hospitals. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):372-9.
255. Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong AL. Neonatal acute appendicitis: a proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2011;46(11):2060-4.
256. Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16(3):160-2.
257. Colvin JM, Bachur R, Kharbanda A. The presentation of appendicitis in preadolescent children. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23(12):849-55.
258. Lee SL, Yaghoubian A, Kaji A. Laparoscopic vs open appendectomy in children: outcomes comparison based on age, sex, and perforation status. *Arch Surg.* 2011;146(10):1118-21.
259. Bratton SL, Haberkern CM, Waldhausen JH. Acute appendicitis risks of complications: age and Medicaid insurance. *Pediatrics.* 2000;106(1 Pt 1):75-8.
260. Williams N, Bello M. Perforation rate relates to delayed presentation in childhood acute appendicitis. *J R Coll Surg Edinb.* 1998;43(2):101-2.
261. Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study. *Ann Surg.* 1995;221(3):278-81.
262. Maroju NK, Robinson Smile S, Sistla SC, Narasimhan R, Sahai A. Delay in surgery for acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2004;74(9):773-6.
263. Yardeni D, Hirschl RB, Drongowski RA, Teitelbaum DH, Geiger JD, Coran AG. Delayed versus immediate surgery in acute appendicitis: do we need to operate during the night? *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):464-9.
264. Bratu I, Martens PJ, Leslie WD, Dik N, Chateau D, Katz A. Pediatric appendicitis rupture rate: disparities despite universal health care. *J Pediatr Surg.* 2008;43(11):1964-9.
265. Cappendijk VC, Hazebroek FW. The impact of diagnostic delay on the course of acute appendicitis. *Arch Dis Child.* 2000;83(1):64-6.
266. 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;129(5):877-84.
267. Blomqvist PG, Andersson RE, Granath F, Lambe MP, Ekblom AR. Mortality after appendectomy in Sweden, 1987-1996. *Ann Surg.* 2001;233(4):455-60.
268. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch Surg.* 2002;137(7):799-804.
269. Lee SL, Ho HS. Acute appendicitis: is there a difference between children and adults? *Am Surg.* 2006;72(5):409-13.

270. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA*. 1996;276(19):1589-94.
271. Alvarez Bernaldo de Quirós M, Sanz Villa N, Cortés Gómez MJ. Prospective study of 288 cases of acute appendicitis during childhood: characteristics in preschool children. *An Esp Pediatr*. 1997;46(4):351-6.
272. Puri P, Mortell A. Appendicitis. In: Stringer M, Oldham K, Mouriquand P, editors. *Pediatric Surgery and Urology: Long-term Outcomes*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 374-84.
273. Becker T, Kharbanda A, Bachur R. Atypical clinical features of pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2007;14(2):124-9.
274. Schorlemmer GR, Herbst CA. Perforated neonatal appendicitis. *South Med J*. 1983;76(4):536-7.
275. van Veenendaal M, Plötz FB, Nikkels PG, Bax NM. Further evidence for an ischemic origin of perforation of the appendix in the neonatal period. *J Pediatr Surg*. 2004;39(8):e11-2.
276. Stiefel D, Stallmach T, Sacher P. Acute appendicitis in neonates: complication or morbus sui generis? *Pediatr Surg Int*. 1998;14(1-2):122-3.
277. Karaman A, Cavoşoğlu YH, Karaman I, Cakmak O. Seven cases of neonatal appendicitis with a review of the English language literature of the last century. *Pediatr Surg Int*. 2003;19(11):707-9.
278. Sakellaris G, Tilemis S, Charissis G. Acute appendicitis in preschool-age children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(2):80-3.
279. Andersson RE, Hugander A, Ravn H, Offenbartl K, Ghazi SH, Nyström PO, et al. Repeated clinical and laboratory examinations in patients with an equivocal diagnosis of appendicitis. *World J Surg*. 2000;24(4):479-85.
280. St Peter SD. Appendicitis. In: Holcomb III GW, Murphy JP, editors. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 549-56.
281. Green R, Bulloch B, Kabani A, Hancock BJ, Tenenbein M. Early analgesia for children with acute abdominal pain. *Pediatrics*. 2005;116(4):978-83.
282. Bailey B, Bergeron S, Gravel J, Bussi eres JF, Bensoussan A. Efficacy and impact of intravenous morphine before surgical consultation in children with right lower quadrant pain suggestive of appendicitis: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007;50(4):371-8.
283. Anderson M, Collins E. Analgesia for children with acute abdominal pain and diagnostic accuracy. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):995-7.
284. Adedeji OA. Alvarado score and acute appendicitis. *J R Soc Med*. 1992;85(8):508-9.
285. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*. 2002;37(6):877-81.
286. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg*. 2004;91(1):28-37.
287. Dunning PG, Goldman MD. The incidence and value of rectal examination in children with suspected appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 1991;73(4):233-4.

- 288.Kessler C, Bauer SJ. Utility of the digital rectal examination in the emergency department: a review. *The Journal of emergency medicine*. 2012;43(6):1196-204.
- 289.England RJ, Crabbe DC. Delayed diagnosis of appendicitis in children treated with antibiotics. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(6):541-5.
- 290.Bickell NA, Aufses AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):401-6.
- 291.Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2011;29(8):890-3.
- 292.Foulds KA, Beasley SW, Maoate K. Factors that influence length of stay after appendectomy in children. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(1):43-6.
- 293.Jones PF. Suspected acute appendicitis: trends in management over 30 years. *Br J Surg*. 2001;88(12):1570-7.
- 294.Balthazar EJ, Megibow AJ, Siegel SE, Birnbaum BA. Appendicitis: prospective evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 1991;180(1):21-4.
- 295.Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med*. 2000;36(1):39-51.
- 296.Andersson RE, Hugander A, Thulin AJ. Diagnostic accuracy and perforation rate in appendicitis: association with age and sex of the patient and with appendectomy rate. *Eur J Surg*. 1992;158(1):37-41.
- 297.Papandria D, Goldstein SD, Rhee D, Salazar JH, Arlikar J, Gorgy A, et al. Risk of perforation increases with delay in recognition and surgery for acute appendicitis. *J Surg Res*. 2013;184(2):723-9.
- 298.Surana R, O'Donnell B, Puri P. Appendicitis diagnosed following active observation does not increase morbidity in children. *Pediatr Surg Int*. 1995;10:76-8.
- 299.Williams RF, Blakely ML, Fischer PE, Streck CJ, Dassinger MS, Gupta H, et al. Diagnosing ruptured appendicitis preoperatively in pediatric patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):819-25.
- 300.Selbst SM, Friedman MJ, Singh SB. Epidemiology and etiology of malpractice lawsuits involving children in US emergency departments and urgent care centers. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(3):165-9.
- 301.Harrison MW, Lindner DJ, Campbell JR, Campbell TJ. Acute appendicitis in children: factors affecting morbidity. *Am J Surg*. 1984;147(5):605-10.
- 302.Velanovich V, Satava R. Balancing the normal appendectomy rate with the perforated appendicitis rate: implications for quality assurance. *Am Surg*. 1992;58(4):264-9.
- 303.Balthazar EJ, Rofsky NM, Zucker R. Appendicitis: the impact of computed tomography imaging on negative appendectomy and perforation rates. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):768-71.
- 304.Siegel MJ, Carel C, Surratt S. Ultrasonography of acute abdominal pain in children. *JAMA*. 1991;266(14):1987-9.

305. Sivit CJ, Newman KD, Boenning DA, Nussbaum-Blask AR, Bulas DI, Bond SJ, et al. Appendicitis: usefulness of US in diagnosis in a pediatric population. *Radiology*. 1992;185(2):549-52.
306. Margenthaler JA, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Henderson WG, et al. Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann Surg*. 2003;238(1):59-66.
307. Holscher HC, Heij HA. Imaging of acute appendicitis in children: EU versus U.S. ... or US versus CT? A European perspective. *Pediatr Radiol*. 2009;39(5):497-9.
308. Jones K, Peña AA, Dunn EL, Nadalo L, Mangram AJ. Are negative appendectomies still acceptable? *Am J Surg*. 2004;188(6):748-54.
309. Lander A. The role of imaging in children with suspected appendicitis: the UK perspective. *Pediatr Radiol*. 2007;37(1):5-9.
310. Hagendorf BA, Clarke JR, Burd RS. The optimal initial management of children with suspected appendicitis: a decision analysis. *J Pediatr Surg*. 2004;39(6):880-5.
311. Paajanen H, Somppi E. Early childhood appendicitis is still a difficult diagnosis. *Acta Paediatr*. 1996;85(4):459-62.
312. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics*. 2001;21(6):1393-407.
313. Díaz Moreno E, García Gómez M, Castejón Casado J, Licerias Licerias E, Martín Cano F, Muñoz Miguelsanz MA. Analysis of the medical decision in abdominal pain suggestive of acute appendicitis. *Cir Pediatr*. 2012;25(1):40-5.
314. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg*. 2006;6:15.
315. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(7):484-7.
316. Stefanutti G, Ghirardo V, Gamba P. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful? *J Pediatr Surg*. 2007;42(5):773-6.
317. Tamanna MZ, Eram U, Al Harbi TM, Alrashdi SA, Khateeb SU, Aladhrai SA, et al. Clinical value of leukocyte counts in evaluation of patients with suspected appendicitis in emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18(6):474-8.
318. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, Spitalnik SL, Dayan PS. Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. *Acad Emerg Med*. 2011;18(6):567-74.
319. Wang LT, Prentiss KA, Simon JZ, Doody DP, Ryan DP. The use of white blood cell count and left shift in the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(2):69-76.
320. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(1):95-104.

321. van Leeuwen HJ, Van Der Tol M, Van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. The role of tumour necrosis factor in the kinetics of lipopolysaccharide-mediated neutrophil priming in whole blood. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(1):65-72.
322. Wu HP, Huang CY, Chang YJ, Chou CC, Lin CY. Use of changes over time in serum inflammatory parameters in patients with equivocal appendicitis. *Surgery.* 2006;139(6):789-96.
323. Mathews EK, Griffin RL, Mortellaro V, Beierle EA, Harmon CM, Chen MK, et al. Utility of immature granulocyte percentage in pediatric appendicitis. *J Surg Res.* 2014;190(1):230-4.
324. Eriksson S, Granström L, Carlström A. The diagnostic value of repetitive preoperative analyses of C-reactive protein and total leucocyte count in patients with suspected acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(12):1145-9.
325. Devuyst O, Maldague P, Francois P, Dekeuleneer R, Michaux JL. Time-course of lymphopenia in gangrenous appendicitis. *Lancet.* 1991;338(8774):1074.
326. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Significance of SIRS score in therapeutic strategy for acute appendicitis. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(44):444-6.
327. Raines A, Garwe T, Wicks R, Palmer M, Wood F, Adeseye A, et al. Pediatric appendicitis: the prevalence of systemic inflammatory response syndrome upon presentation and its association with clinical outcomes. *J Pediatr Surg.* 2013;48(12):2442-5.
328. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
329. Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C, Sorensen AC, Raeburn CD, Harken AH. Diagnostic implications of C-reactive protein. *Arch Surg.* 2003;138(2):220-4.
330. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res.* 2011;168(1):70-5.
331. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2005;23(4):449-53.
332. Paajanen H, Mansikka A, Laato M, Kettunen J, Kostianen S. Are serum inflammatory markers age dependent in acute appendicitis? *J Am Coll Surg.* 1997;184(3):303-8.
333. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005;117(2):104-11.
334. Laporta Baez Y, Palomero Rodriguez MA, De Vicente Sánchez JC, Sanabria Carretero P, Al Kassam Martínez D, Pérez Ferrer A, et al. C-reactive protein in the diagnosis of postoperative infection in pediatric patients: a prospective observational study of 103 patients. *J Pediatr Surg.* 2011;46(9):1726-31.
335. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):235-43.
336. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis--a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(5):373-80.

337. Calvo Rigual F, Sendra Esteve S, Mialaret Lahiguera A, Montagud Beltrán E, Llanes Domingo S, Medrano González J. The value of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in children. *An Esp Pediatr.* 1998;48(4):376-80.
338. Rodríguez-Sanjuán JC, Martín-Parra JI, Seco I, García-Castrillo L, Naranjo A. C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(10):1325-9.
339. Siddique K, Baruah P, Bhandari S, Mirza S, Harinath G. Diagnostic accuracy of white cell count and C-reactive protein for assessing the severity of paediatric appendicitis. *JRSM Short Rep.* 2011;2(7):59.
340. Asfar S, Safar H, Khoursheed M, Dashti H, al-Bader A. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? *J R Coll Surg Edinb.* 2000;45(1):21-4.
341. Sánchez Echániz J, Luis García M, Vázquez Ronco MA, Mintegui Raso S, Benito Fernández J, López Alvarez-Buhilla P. Diagnostic value of reactive C protein in suspected acute appendicitis in children. *An Esp Pediatr.* 1998;48(5):470-4.
342. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, Veselaj F, Bicaj B, Sada F, et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):27.
343. Smink DS, Finkelstein JA, Garcia Peña BM, Shannon MW, Taylor GA, Fishman SJ. Diagnosis of acute appendicitis in children using a clinical practice guideline. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):458-63.
344. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1512-25.
345. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):396-404.
346. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24(8):888-9.
347. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* 2002;30(5):1112-7.
348. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2091-5.
349. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22(3):503-19.
350. de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38(2):457-63.
351. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am J Emerg Med.* 2010;28(9):1009-15.

352. Gavela T, Cabeza B, Serrano A, Casado-Flores J. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(5):416-9.
353. 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;100(3):322-9.
354. Sand M, Trullen XV, Bechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G, et al. A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res*. 2009;43(3):291-7.
355. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg*. 2009;198(2):193-8.
356. Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(3):213-7.
357. Atahan K, Üreyen O, Aslan E, Deniz M, Çökmez A, Gür S, et al. Preoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix perforation. *J Int Med Res*. 2011;39(2):609-18.
358. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: a systematic review. *Scand J Surg*. 2013;102(2):55-60.
359. Rink RD, Kaelin CR, Giammara B, Fry DE. Effects of live *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* on metabolism and hepatic pO<sub>2</sub>. *Circ Shock*. 1981;8(5):601-11.
360. Shander A. Anemia in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2004;20(2):159-78.
361. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(6):753-60.
362. Thuijls G, Derikx JP, Prakken FJ, Huisman B, van Bijnen Ing AA, van Heurn EL, et al. A pilot study on potential new plasma markers for diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2011;29(3):256-60.
363. Huckins DS, Simon HK, Copeland K, Spiro DM, Gogain J, Wandell M. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2013;31(9):1368-75.
364. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):468-72.
365. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):524-34.
366. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol*. 2001;70(1):130-4.
367. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(8):841-5.

368. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(1):14-22.
369. Makay B, Makay O, Unsal E. Can we use faecal calprotectin to distinguish abdominal pain of familial Mediterranean fever (FMF) from acute appendicitis? *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):239-40.
370. Groselj-Grenc M, Repse S, Dolenc-Strazar Z, Hojker S, Derganc M. Interleukin-6 and lipopolysaccharide-binding protein in acute appendicitis in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(2):197-206.
371. Ozguner İ, Kızılgun M, Karaman A, Cavusoğlu YH, Erdoğan D, Karaman İ, et al. Are neutrophil CD64 expression and interleukin-6 early useful markers for diagnosis of acute appendicitis? *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24(2):179-83.
372. Gürleyik G, Gürleyik E, Cetinkaya F, Unalmiser S. Serum interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2002;72(9):665-7.
373. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg.* 1994;167(6):575-8.
374. Çağlayan F, Cakmak M, Çağlayan O, Cavuşoğlu T. Plasma D-lactate levels in diagnosis of appendicitis. *J Invest Surg.* 2003;16(4):233-7.
375. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, Rauvala H, Herman G, Tracey KJ, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(3):564-73.
376. Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins. *Mol Cell Biol.* 1999;19(8):5237-46.
377. Li W, Li J, Ashok M, Wu R, Chen D, Yang L, et al. A cardiovascular drug rescues mice from lethal sepsis by selectively attenuating a late-acting proinflammatory mediator, high mobility group box 1. *Journal of immunology.* 2007;178(6):3856-64.
378. Wu C, Sun H, Wang H, Chi J, Liu Q, Guo H, et al. Evaluation of high mobility group box 1 protein as a presurgical diagnostic marker reflecting the severity of acute appendicitis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:61.
379. Geller DA, Kispert PH, Su GL, Wang SC, Di Silvio M, Tweardy DJ, et al. Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response. *Arch Surg.* 1993;128(1):22-7.
380. Schumann RR, Kirschning CJ, Unbehauen A, Aberle HP, Knope HP, Lamping N, et al. The lipopolysaccharide-binding protein is a secretory class 1 acute-phase protein whose gene is transcriptionally activated by APRF/STAT3 and other cytokine-inducible nuclear proteins. *Mol Cell Biol.* 1996;16(7):3490-503.
381. Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC, Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001;98(13):3800-8.
382. Brănescu C, Șerban D, Șavlovschi C, Dascălu AM, Kraft A. Lipopolysaccharide binding protein (L.B.P.)--an inflammatory marker of prognosis in the acute appendicitis. *J Med Life.* 2012;5(3):342-7.



383. Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, Demetriadis D, Antypas S, Giannaki M, et al. Serum amyloid A protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(1):49-53.
384. Kharbanda AB, Rai AJ, Cosme Y, Liu K, Dayan PS. Novel serum and urine markers for pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2012;19(1):56-62.
385. Eriksson S, Granström L, Olander B, Pira U. Leucocyte elastase as a marker in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Surg*. 1995;161(12):901-5.
386. Grönroos JM, Forsström JJ, Irjala K, Nevalainen TJ. Phospholipase A2, C-reactive protein, and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Chem*. 1994;40(9):1757-60.
387. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, de Jaegere TM, Sastrowijoto SH, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2013;20(7):703-10.
388. Beltrán MA, Almonacid J, Vicencio A, Gutiérrez J, Cruces KS, Cumsille MA. Predictive value of white blood cell count and C-reactive protein in children with appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2007;42(7):1208-14.
389. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 1999;86(4):501-4.
390. Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nyström PO, et al. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. *World J Surg*. 1999;23(2):133-40.
391. Martin AE, Vollman D, Adler B, Caniano DA. CT scans may not reduce the negative appendectomy rate in children. *J Pediatr Surg*. 2004;39(6):886-90.
392. Partrick DA, Janik JE, Janik JS, Bensard DD, Karrer FM. Increased CT scan utilization does not improve the diagnostic accuracy of appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2003;38(5):659-62.
393. Goldman RD, Carter S, Stephens D, Antoon R, Mounstephen W, Langer JC. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *J Pediatr*. 2008;153(2):278-82.
394. Hatcher-Ross K. Sensitivity and specificity of the Pediatric Appendicitis Score. *J Pediatr*. 2009;154(2):308.
395. Bhatt M, Joseph L, Ducharme FM, Dougherty G, McGillivray D. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2009;16(7):591-6.
396. Kharbanda AB, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, Mittal MK, et al. Validation and refinement of a prediction rule to identify children at low risk for acute appendicitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(8):738-44.
397. Sackett DL, SS, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd ed ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
398. Wu HP, Chen CY, Kuo IT, Wu YK, Fu YC. Diagnostic values of a single serum biomarker at different time points compared with Alvarado score and imaging examinations in pediatric appendicitis. *J Surg Res*. 2012;174(2):272-7.

- 399.Grönroos JM. Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatr.* 2001;90(6):649-51.
- 400.Li YC, Chen CY, Huang MY, Wu KH, Yang WC, Wu HP. Significant change between primary and repeated serum laboratory tests at different time points in pediatric appendicitis. *Eur J Emerg Med.* 2012;19(6):395-9.
- 401.Wu HP, Fu YC. Application with repeated serum biomarkers in pediatric appendicitis in clinical surgery. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(2):161-6.
- 402.Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ. Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem.* 2004;41(Pt 6):430-40.
- 403.Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):43-62.
- 404.Adams RA, Passino M, Sachs BD, Nuriel T, Akassoglou K. Fibrin mechanisms and functions in nervous system pathology. *Mol Interv.* 2004;4(3):163-76.
- 405.Rubel C, Fernández GC, Dran G, Bompadre MB, Isturiz MA, Palermo MS. Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis. *Journal of immunology.* 2001;166(3):2002-10.
- 406.Flick MJ, Du X, Witte DP, Jirousková M, Soloviev DA, Busuttill SJ, et al. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor alphaMbeta2/Mac-1 is critical for host inflammatory response in vivo. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1596-606.
- 407.Adams RA, Schachtrup C, Davalos D, Tsigelny I, Akassoglou K. Fibrinogen signal transduction as a mediator and therapeutic target in inflammation: lessons from multiple sclerosis. *Curr Med Chem.* 2007;14(27):2925-36.
- 408.Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83(3):536-45.
- 409.Li J, Liu Y, Yin W, Zhang C, Huang J, Liao C, et al. Alterations of the preoperative coagulation profile in patients with acute appendicitis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1333-9.
- 410.Menteş O, Eryılmaz M, Harlak A, Oztürk E, Tufan T. The value of serum fibrinogen level in the diagnosis of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012;18(5):384-8.
- 411.Feng S, Wu P, Chen X. Hyperfibrinogenemia in appendicitis: a new predictor of perforation in children. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(11):1143-7.
- 412.Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O'Grady J, Hawkins PN, Pepys MB. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood.* 2007;109(5):1971-4.
- 413.Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res.* 2010;126(6):e428-33.
- 414.Sobas F, Hanss M, Ffrench P, Trzeciak MC, Dechavanne M, Négrier C. Human plasma fibrinogen measurement derived from activated partial thromboplastin time clot formation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13(1):61-8.
- 415.Peters SA, Woodward M, Rumley A, Koenig W, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD. Direct comparisons of three alternative plasma fibrinogen assays with the von Clauss

- assay in prediction of cardiovascular disease and all-causes mortality: the Scottish Heart Health Extended Cohort. *Br J Haematol.* 2013;162(3):392-9.
- 416.Lowe GD, Woodward M, Rumley A, Morrison CE, Nieuwenhuizen W. Associations of plasma fibrinogen assays, C-reactive protein and interleukin-6 with previous myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2003;1(11):2312-6.
- 417.Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;128(3):e666-77.
- 418.McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000;284(1):79-84.
- 419.Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 1986;15(5):557-64.
- 420.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;163(11):831-8.
- 421.Ohmann C, Franke C, Yang Q, Margulies M, Chan M, van Elk PJ, et al. Diagnostic score for acute appendicitis. *Chirurg.* 1995;66(2):135-41.
- 422.Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76(6):418-9.
- 423.Macklin CP, Radcliffe GS, Merei JM, Stringer MD. A prospective evaluation of the modified Alvarado score for acute appendicitis in children. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997;79(3):203-5.
- 424.Zielke A, Sitter H, Rampp TA, Schäfer E, Hasse C, Lorenz W, et al. Validation of a diagnostic scoring system (Ohmann score) in acute appendicitis. *Chirurg.* 1999;70(7):777-83.
- 425.Douglas CD, Macpherson NE, Davidson PM, Gani JS. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. *BMJ.* 2000;321(7266):919-22.
- 426.Bergeron E, Richer B, Gharib R, Giard A. Appendicitis is a place for clinical judgement. *Am J Surg.* 1999;177(6):460-2.
- 427.Shera AH, Nizami FA, Malik AA, Naikoo ZA, Wani MA. Clinical scoring system for diagnosis of acute appendicitis in children. *Indian J Pediatr.* 2011;78(3):287-90.
- 428.Fleischman RJ, Devine MK, Yagapen MA, Steichen AJ, Hansen ML, Zigman AF, et al. Evaluation of a novel pediatric appendicitis pathway using high- and low-risk scoring systems. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(10):1060-5.
- 429.Ebell MH, Shinholser J. What Are the Most Clinically Useful Cutoffs for the Alvarado and Pediatric Appendicitis Scores? A Systematic Review. *Ann Emerg Med.* 2014.
- 430.Sencan A, Aksoy N, Yıldız M, Okur Ö, Demircan Y, Karaca I. The evaluation of the validity of Alvarado, Eskelinen, Lintula and Ohmann scoring systems in diagnosing acute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(3):317-21.

431. Schneider C, Kharbanda A, Bachur R. Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med.* 2007;49(6):778-84.
432. Mandeville K, Pottker T, Bulloch B, Liu J. Using appendicitis scores in the pediatric ED. *Am J Emerg Med.* 2011;29(9):972-7.
433. Wu HP, Yang WC, Wu KH, Chen CY, Fu YC. Diagnosing appendicitis at different time points in children with right lower quadrant pain: comparison between Pediatric Appendicitis Score and the Alvarado score. *World J Surg.* 2012;36(1):216-21.
434. Adibe OO, Muensterer OJ, Georgeson KE, Harmon CM. Severity of appendicitis correlates with the pediatric appendicitis score. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(6):655-8.
435. Escribá A, Gamell AM, Fernández Y, Quintillá JM, Cubells CL. Prospective validation of two systems of classification for the diagnosis of acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(3):165-9.
436. Zúñiga RV, Arribas JL, Montes SP, Fernandez MN, Abad CG, Martin LG, et al. Application of Pediatric Appendicitis Score on the emergency department of a secondary level hospital. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(6):489-92.
437. Rezak A, Abbas HM, Ajemian MS, Dudrick SJ, Kwasnik EM. Decreased use of computed tomography with a modified clinical scoring system in diagnosis of pediatric acute appendicitis. *Arch Surg.* 2011;146(1):64-7.
438. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Med.* 2011;9:139.
439. van den Broek WT, van der Ende ED, Bijnen AB, Breslau PJ, Gouma DJ. Which children could benefit from additional diagnostic tools in case of suspected appendicitis? *J Pediatr Surg.* 2004;39(4):570-4.
440. Garcia Peña BM, Cook EF, Mandl KD. Selective imaging strategies for the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):24-8.
441. Santillanes G, Simms S, Gausche-Hill M, Diamant M, Putnam B, Renslo R, et al. Prospective evaluation of a clinical practice guideline for diagnosis of appendicitis in children. *Acad Emerg Med.* 2012;19(8):886-93.
442. Ohmann C, Franke C, Yang Q. Clinical benefit of a diagnostic score for appendicitis: results of a prospective interventional study. German Study Group of Acute Abdominal Pain. *Arch Surg.* 1999;134(9):993-6.
443. Lintula H, Pesonen E, Kokki H, Vanamo K, Eskelinen M. A diagnostic score for children with suspected appendicitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(2):164-70.
444. Lintula H, Kokki H, Kettunen R, Eskelinen M. Appendicitis score for children with suspected appendicitis. A randomized clinical trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(6):999-1004.
445. Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RG. A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics.* 2005;116(3):709-16.
446. 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;32(8):1843-9.

- 447.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;36(7):1540-5.
- 448.Raftery AE. Bayesian model selection in social research. *Sociological Method.* 1995;25:111-63.
- 449.Kharbanda AB, Stevenson MD, Macias CG, Sinclair K, Dudley NC, Bennett J, et al. Interrater reliability of clinical findings in children with possible appendicitis. *Pediatrics.* 2012;129(4):695-700.
- 450.Galindo Gallego M, Calleja López S, Nieto MA, Fadrique Fernández B, González Fernández AM, Manzanares Sacristán J. The diagnostic value of echography in appendicitis in children. *An Esp Pediatr.* 1998;48(1):28-32.
- 451.Hernandez JA, Swischuk LE, Angel CA, Chung D, Chandler R, Lee S. Imaging of acute appendicitis: US as the primary imaging modality. *Pediatr Radiol.* 2005;35(4):392-5.
- 452.Gracey D, McClure MJ. The impact of ultrasound in suspected acute appendicitis. *Clin Radiol.* 2007;62(6):573-8.
- 453.Karakas SP, Guelfguat M, Leonidas JC, Springer S, Singh SP. Acute appendicitis in children: comparison of clinical diagnosis with ultrasound and CT imaging. *Pediatr Radiol.* 2000;30(2):94-8.
- 454.Poortman P, Lohle PN, Schoemaker CM, Oostvogel HJ, Teepen HJ, Zwinderman KA, et al. Comparison of CT and sonography in the diagnosis of acute appendicitis: a blinded prospective study. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(5):1355-9.
- 455.Kaiser S, Finnbogason T, Jorulf HK, Söderman E, Frenckner B. Suspected appendicitis in children: diagnosis with contrast-enhanced versus nonenhanced Helical CT. *Radiology.* 2004;231(2):427-33.
- 456.York D, Smith A, Phillips JD, von Allmen D. The influence of advanced radiographic imaging on the treatment of pediatric appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1908-11.
- 457.Poonai N, Gregory J, Thompson G, Lim R, Van Osch S, Andrusiak T, et al. Is pelvic ultrasound associated with an increased time to appendectomy in pediatric appendicitis? *The Journal of emergency medicine.* 2014;47(1):51-8.
- 458.Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA.* 2001;286(14):1748-53.
- 459.Sivit CJ. Imaging children with acute right lower quadrant pain. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(3):575-89.
- 460.Deutsch A, Leopold GR. Ultrasonic demonstration of the inflamed appendix: case report. *Radiology.* 1981;140(1):163-4.
- 461.Sivit CJ. Imaging the child with right lower quadrant pain and suspected appendicitis: current concepts. *Pediatr Radiol.* 2004;34(6):447-53.
- 462.Emil S, Mikhail P, Laberge JM, Flageole H, Nguyen LT, Shaw KS, et al. Clinical versus sonographic evaluation of acute appendicitis in children: a comparison of patient characteristics and outcomes. *J Pediatr Surg.* 2001;36(5):780-3.

463. Muehlstedt SG, Pham TQ, Schmeling DJ. The management of pediatric appendicitis: a survey of North American Pediatric Surgeons. *J Pediatr Surg.* 2004;39(6):875-9.
464. Jo YH, Kim K, Rhee JE, Kim TY, Lee JH, Kang SB, et al. The accuracy of emergency medicine and surgical residents in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2010;28(7):766-70.
465. Garcia Peña BM, Mandl KD, Kraus SJ, Fischer AC, Fleisher GR, Lund DP, et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA.* 1999;282(11):1041-6.
466. Taylor GA. Suspected appendicitis in children: in search of the single best diagnostic test. *Radiology.* 2004;231(2):293-5.
467. Wiersma F, Srámek A, Holscher HC. US features of the normal appendix and surrounding area in children. *Radiology.* 2005;235(3):1018-22.
468. Schuh S, Man C, Cheng A, Murphy A, Mohanta A, Moineddin R, et al. Predictors of non-diagnostic ultrasound scanning in children with suspected appendicitis. *J Pediatr.* 2011;158(1):112-8.
469. Estey A, Poonai N, Lim R. Appendix not seen: the predictive value of secondary inflammatory sonographic signs. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(4):435-9.
470. Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology.* 1986;158(2):355-60.
471. Lee JH, Jeong YK, Hwang JC, Ham SY, Yang SO. Graded compression sonography with adjuvant use of a posterior manual compression technique in the sonographic diagnosis of acute appendicitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(4):863-8.
472. Baldisserotto M, Marchiori E. Accuracy of noncompressive sonography of children with appendicitis according to the potential positions of the appendix. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(5):1387-92.
473. Rompel O, Huelss B, Bodenschatz K, Reutter G, Darge K. Harmonic US imaging of appendicitis in children. *Pediatr Radiol.* 2006;36(12):1257-64.
474. Puylaert JB. Ultrasonography of the acute abdomen: gastrointestinal conditions. *Radiol Clin North Am.* 2003;41(6):1227-42.
475. Quillin SP, Siegel MJ. Appendicitis: efficacy of color Doppler sonography. *Radiology.* 1994;191(2):557-60.
476. Wiersma F, Toorenvliet BR, Bloem JL, Allema JH, Holscher HC. US examination of the appendix in children with suspected appendicitis: the additional value of secondary signs. *Eur Radiol.* 2009;19(2):455-61.
477. Lim HK, Lee WJ, Kim TH, Namgung S, Lee SJ, Lim JH. Appendicitis: usefulness of color Doppler US. *Radiology.* 1996;201(1):221-5.
478. Goldin AB, Khanna P, Thapa M, McBroom JA, Garrison MM, Parisi MT. Revised ultrasound criteria for appendicitis in children improve diagnostic accuracy. *Pediatr Radiol.* 2011;41(8):993-9.
479. Prendergast PM, Poonai N, Lynch T, McKillop S, Lim R. Acute appendicitis: investigating an optimal outer appendiceal diameter cut-point in a pediatric population. *The Journal of emergency medicine.* 2014;46(2):157-64.

480. Quillin SP, Siegel MJ, Coffin CM. Acute appendicitis in children: value of sonography in detecting perforation. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1265-8.
481. Blumfield E, Nayak G, Srinivasan R, Muranaka MT, Blitman NM, Blumfield A, et al. Ultrasound for differentiation between perforated and nonperforated appendicitis in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(5):957-62.
482. Sivit CJ, Applegate KE, Stallion A, Dudgeon DL, Salvator A, Schluchter M, et al. Imaging evaluation of suspected appendicitis in a pediatric population: effectiveness of sonography versus CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(4):977-80.
483. Trout AT, Sanchez R, Ladino-Torres MF, Pai DR, Strouse PJ. A critical evaluation of US for the diagnosis of pediatric acute appendicitis in a real-life setting: how can we improve the diagnostic value of sonography? *Pediatr Radiol.* 2012;42(7):813-23.
484. Jeffrey RB, Jain KA, Nghiem HV. Sonographic diagnosis of acute appendicitis: interpretive pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(1):55-9.
485. Ceres L, Alonso I, López P, Parra G, Echeverry J. Ultrasound study of acute appendicitis in children with emphasis upon the diagnosis of retrocecal appendicitis. *Pediatr Radiol.* 1990;20(4):258-61.
486. Sivit CJ, Siegel MJ, Applegate KE, Newman KD. When appendicitis is suspected in children. *Radiographics.* 2001;21(1):247-62.
487. Hahn HB, Hoepner FU, Kalle T, Macdonald EB, Prantl F, Spitzer IM, et al. Sonography of acute appendicitis in children: 7 years experience. *Pediatr Radiol.* 1998;28(3):147-51.
488. Menten R, Lebecque P, Saint-Martin C, Clapuyt P. Outer diameter of the vermiform appendix: not a valid sonographic criterion for acute appendicitis in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(6):1901-3.
489. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology.* 2004;232(1):187-9.
490. Ross MJ, Liu H, Netherton SJ, Eccles R, Chen PW, Boag G, et al. Outcomes of children with suspected appendicitis and incompletely visualized appendix on ultrasound. *Acad Emerg Med.* 2014;21(5):538-42.
491. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology.* 2006;241(1):83-94.
492. Bachur RG, Dayan PS, Bajaj L, Macias CG, Mittal MK, Stevenson MD, et al. The effect of abdominal pain duration on the accuracy of diagnostic imaging for pediatric appendicitis. *Ann Emerg Med.* 2012;60(5):582-90.e3.
493. Ramachandran P, Sivit CJ, Newman KD, Schwartz MZ. Ultrasonography as an adjunct in the diagnosis of acute appendicitis: a 4-year experience. *J Pediatr Surg.* 1996;31(1):164-7.
494. Fox JC, Solley M, Anderson CL, Zlidenny A, Lahham S, Maasumi K. Prospective evaluation of emergency physician performed bedside ultrasound to detect acute appendicitis. *Eur J Emerg Med.* 2008;15(2):80-5.
495. Burford JM, Dassinger MS, Smith SD. Surgeon-performed ultrasound as a diagnostic tool in appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1115-20.

496. Elikashvili I, Tay ET, Tsung JW. The effect of point-of-care ultrasonography on emergency department length of stay and computed tomography utilization in children with suspected appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2014;21(2):163-70.
497. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, Mostafavi AA, McCabe CJ. Effect of computed tomography of the appendix on treatment of patients and use of hospital resources. *N Engl J Med.* 1998;338(3):141-6.
498. Lowe LH, Penney MW, Scheker LE, Perez R, Stein SM, Heller RM, et al. Appendicolith revealed on CT in children with suspected appendicitis: how specific is it in the diagnosis of appendicitis? *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(4):981-4.
499. Laituri CA, Fraser JD, Aguayo P, Fike FB, Garey CL, Sharp SW, et al. The lack of efficacy for oral contrast in the diagnosis of appendicitis by computed tomography. *J Surg Res.* 2011;170(1):100-3.
500. Fefferman NR, Roche KJ, Pinkney LP, Ambrosino MM, Genieser NB. Suspected appendicitis in children: focused CT technique for evaluation. *Radiology.* 2001;220(3):691-5.
501. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84.
502. Paulson EK, Harris JP, Jaffe TA, Haugan PA, Nelson RC. Acute appendicitis: added diagnostic value of coronal reformations from isotropic voxels at multi-detector row CT. *Radiology.* 2005;235(3):879-85.
503. Jeffrey RB, Laing FC, Townsend RR. Acute appendicitis: sonographic criteria based on 250 cases. *Radiology.* 1988;167(2):327-9.
504. Garcia K, Hernanz-Schulman M, Bennett DL, Morrow SE, Yu C, Kan JH. Suspected appendicitis in children: diagnostic importance of normal abdominopelvic CT findings with nonvisualized appendix. *Radiology.* 2009;250(2):531-7.
505. Rodriguez DP, Vargas S, Callahan MJ, Zurakowski D, Taylor GA. Appendicitis in young children: imaging experience and clinical outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(4):1158-64.
506. Horrow MM, White DS, Horrow JC. Differentiation of perforated from nonperforated appendicitis at CT. *Radiology.* 2003;227(1):46-51.
507. Oliak D, Sinow R, French S, Udani VM, Stamos MJ. Computed tomography scanning for the diagnosis of perforated appendicitis. *Am Surg.* 1999;65(10):959-64.
508. Bixby SD, Lucey BC, Soto JA, Theysohn JM, Theyson JM, Ozonoff A, et al. Perforated versus nonperforated acute appendicitis: accuracy of multidetector CT detection. *Radiology.* 2006;241(3):780-6.
509. Stephen AE, Segev DL, Ryan DP, Mullins ME, Kim SH, Schnitzer JJ, et al. The diagnosis of acute appendicitis in a pediatric population: to CT or not to CT. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):367-71.
510. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(2):289-96.
511. Sharp NE, Raghavan MU, Svetanoff WJ, Thomas PT, Sharp SW, Brown JC, et al. Radiation exposure - how do CT scans for appendicitis compare between a free standing children's hospital and non-dedicated pediatric facilities? *J Pediatr Surg.* 2014;49(6):1016-9.



512. Berrington de González A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of internal medicine*. 2009;169(22):2071-7.
513. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840):499-505.
514. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360.
515. Strauss KJ, Goske MJ, Kaste SC, Bulas D, Frush DP, Butler P, et al. Image gently: Ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):868-73.
516. Grayson DE, Wettlaufer JR, Dalrymple NC, Keesling CA. Appendiceal CT in pediatric patients: relationship of visualization to amount of peritoneal fat. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(2):497-500.
517. Kharbanda AB, Taylor GA, Bachur RG. Suspected appendicitis in children: rectal and intravenous contrast-enhanced versus intravenous contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2007;243(2):520-6.
518. Mullins ME, Kircher MF, Ryan DP, Doody D, Mullins TC, Rhea JT, et al. Evaluation of suspected appendicitis in children using limited helical CT and colonic contrast material. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(1):37-41.
519. Adibe OO, Amin SR, Hansen EN, Chong AJ, Perger L, Keijzer R, et al. An evidence-based clinical protocol for diagnosis of acute appendicitis decreased the use of computed tomography in children. *J Pediatr Surg*. 2011;46(1):192-6.
520. Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Costs and effectiveness of ultrasonography and limited computed tomography for diagnosing appendicitis in children. *Pediatrics*. 2000;106(4):672-6.
521. Sulowski C, Doria AS, Langer JC, Man C, Stephens D, Schuh S. Clinical outcomes in obese and normal-weight children undergoing ultrasound for suspected appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2011;18(2):167-73.
522. Moore MM, Gustas CN, Choudhary AK, Methratta ST, Hulse MA, Geeting G, et al. MRI for clinically suspected pediatric appendicitis: an implemented program. *Pediatr Radiol*. 2012;42(9):1056-63.
523. Johnson AK, Filippi CG, Andrews T, Higgins T, Tam J, Keating D, et al. Ultrafast 3-T MRI in the evaluation of children with acute lower abdominal pain for the detection of appendicitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):1424-30.
524. Aspelund G, Fingeret A, Gross E, Kessler D, Keung C, Thirumoorthi A, et al. Ultrasonography/MRI versus CT for diagnosing appendicitis. *Pediatrics*. 2014;133(4):586-93.
525. Koning JL, Naheedy JH, Kruk PG. Diagnostic performance of contrast-enhanced MR for acute appendicitis and alternative causes of abdominal pain in children. *Pediatr Radiol*. 2014;44(8):948-55.

526. Avcu S, Çetin FA, Arslan H, Kemik Ö, Dülger AC. The value of diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient quantification in the diagnosis of perforated and nonperforated appendicitis. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(2):106-10.
527. Guillerman RP, Brody AS, Kraus SJ. Evidence-based guidelines for pediatric imaging: the example of the child with possible appendicitis. *Pediatr Ann*. 2002;31(10):629-40.
528. Polites SF, Mohamed MI, Habermann EB, Homme JL, Anderson JL, Moir CR, et al. A simple algorithm reduces computed tomography use in the diagnosis of appendicitis in children. *Surgery*. 2014;156(2):448-54.
529. Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Effect of an imaging protocol on clinical outcomes among pediatric patients with appendicitis. *Pediatrics*. 2002;110(6):1088-93.
530. Krishnamoorthi R, Ramarajan N, Wang NE, Newman B, Rubesova E, Mueller CM, et al. Effectiveness of a staged US and CT protocol for the diagnosis of pediatric appendicitis: reducing radiation exposure in the age of ALARA. *Radiology*. 2011;259(1):231-9.
531. Russell WS, Schuh AM, Hill JG, Hebra A, Cina RA, Smith CD, et al. Clinical practice guidelines for pediatric appendicitis evaluation can decrease computed tomography utilization while maintaining diagnostic accuracy. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(5):568-73.
532. Wan MJ, Krahn M, Ungar WJ, Caku E, Sung L, Medina LS, et al. Acute appendicitis in young children: cost-effectiveness of US versus CT in diagnosis--a Markov decision analytic model. *Radiology*. 2009;250(2):378-86.
533. Srinivasan A, Servaes S, Peña A, Darge K. Utility of CT after sonography for suspected appendicitis in children: integration of a clinical scoring system with a staged imaging protocol. *Emerg Radiol*. 2015;22(1):31-42.
534. Ramarajan N, Krishnamoorthi R, Barth R, Ghanouni P, Mueller C, Dannenburg B, et al. An interdisciplinary initiative to reduce radiation exposure: evaluation of appendicitis in a pediatric emergency department with clinical assessment supported by a staged ultrasound and computed tomography pathway. *Acad Emerg Med*. 2009;16(11):1258-65.
535. Ramarajan N, Krishnamoorthi R, Gharahbaghian L, Pirrotta E, Barth RA, Wang NE. Clinical correlation needed: What do emergency physicians do after an equivocal ultrasound for pediatric acute appendicitis? *J Clin Ultrasound*. 2014;42(7):385-94.
536. Physicians ACoE. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. National Guideline Clearinghouse: Agency for Healthcare Research and Quality, US Dept. of Health and Human Services; [15 September 2014]. Available from: <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=15598>.
537. Radiology TACo. ACR Appropriateness Criteria right lower quadrant pain-suspected appendicitis. National Guideline Clearinghouse.: Agency for Healthcare Research and Quality, US Dept. of Health and Human Services; [15 September 2014]. Available from: <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=23816>.
538. Zielke A, Sitter H, Rampp T, Bohrer T, Rothmund M. Clinical decision-making, ultrasonography, and scores for evaluation of suspected acute appendicitis. *World J Surg*. 2001;25(5):578-84.

- 539.Saucier A, Huang EY, Emeremni CA, Pershad J. Prospective evaluation of a clinical pathway for suspected appendicitis. *Pediatrics*. 2014;133(1):e88-95.
- 540.Yang WC, Chen CY, Wu HP. Etiology of non-traumatic acute abdomen in pediatric emergency departments. *World J Clin Cases*. 2013;1(9):276-84.
- 541.Sung T, Callahan MJ, Taylor GA. Clinical and imaging mimickers of acute appendicitis in the pediatric population. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(1):67-74.
- 542.Vayner N, Coret A, Polliack G, Weiss B, Hertz M. Mesenteric lymphadenopathy in children examined by US for chronic and/or recurrent abdominal pain. *Pediatr Radiol*. 2003;33(12):864-7.
- 543.Watanabe M, Ishii E, Hirowatari Y, Hayashida Y, Koga T, Akazawa K, et al. Evaluation of abdominal lymphadenopathy in children by ultrasonography. *Pediatr Radiol*. 1997;27(11):860-4.
- 544.Moustaki M, Zeis PM, Katsikari M, Fretzayas A, Grafakou O, Stabouli S, et al. Mesenteric lymphadenopathy as a cause of abdominal pain in children with lobar or segmental pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(4):269-73.
- 545.Karabulut R, Sonmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Ozen IO, Demirtola A, et al. Negative appendectomy experience in children. *Ir J Med Sci*. 2011;180(1):55-8.
- 546.Rao PM, Rhea JT, Novelline RA. CT diagnosis of mesenteric adenitis. *Radiology*. 1997;202(1):145-9.
- 547.Sivit CJ, Newman KD, Chandra RS. Visualization of enlarged mesenteric lymph nodes at US examination. Clinical significance. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):471-5.
- 548.Simanovsky N, Hiller N. Importance of sonographic detection of enlarged abdominal lymph nodes in children. *J Ultrasound Med*. 2007;26(5):581-4.
- 549.Hayes R. Abdominal pain: general imaging strategies. *Eur Radiol*. 2004;14 Suppl 4:L123-37.
- 550.Karmazyn B, Werner EA, Rejaie B, Applegate KE. Mesenteric lymph nodes in children: what is normal? *Pediatr Radiol*. 2005;35(8):774-7.
- 551.Grossman M, Shiramizu B. Evaluation of lymphadenopathy in children. *Curr Opin Pediatr*. 1994;6(1):68-76.
- 552.Toorenvliet B, Vellekoop A, Bakker R, Wiersma F, Mertens B, Merkus J, et al. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2011;21(2):120-3.
- 553.Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med*. 1991;20(1):45-50.
- 554.Pennel DJ, Goergen N, Driver CP. Nonspecific abdominal pain is a safe diagnosis. *J Pediatr Surg*. 2014;49(11):1602-4.
- 555.Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society IDaIC, Community Paediatrics Committee. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):315-25.
- 556.Baldisserotto M, Maffazzoni DR, Dora MD. Sonographic findings of Meckel's diverticulitis in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(2):425-8.

557. Razzaq S. Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):991-6.
558. Bonadio W. Pediatric diabetic ketoacidosis: an outpatient perspective on evaluation and management. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2013;10(3):1-13.
559. Dann PH, Amodio JB, Rivera R, Fefferman NR. Primary bacterial peritonitis in otherwise healthy children: imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2005;35(2):198-201.
560. Al-Nazer MA, Al-Saeed HH, Al-Salem AH. Acute appendicitis in patients with sickle cell disease. *Saudi Med J*. 2003;24(9):974-7.
561. Fisher JD, Reeves JJ. Presentation variability of acute urolithiasis in school-aged children. *Am J Emerg Med*. 2004;22(2):108-10.
562. Varjavandi V, Lessin M, Kooros K, Fusunyan R, McCauley R, Gilchrist B. Omental infarction: risk factors in children. *J Pediatr Surg*. 2003;38(2):233-5.
563. Rashid A, Nazir S, Hakim SY, Chalkoo MA. Epiploic appendagitis of caecum: a diagnostic dilemma. *Ger Med Sci*. 2012;10:Doc14.
564. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, Pehlivan Y, Onat AM, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol*. 2013;23(2):330-3.
565. Chen C, Botelho C, Cooper A, Hibberd P, Parsons SK. Current practice patterns in the treatment of perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg*. 2003;196(2):212-21.
566. Lee SL, Islam S, Cassidy LD, Abdullah F, Arca MJ, Committee APSAOaCT. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2010;45(11):2181-5.
567. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3):CD001439.
568. Burjonrappa S, Rachel D. Pediatric appendectomy: optimal surgical timing and risk assessment. *Am Surg*. 2014;80(5):496-9.
569. Surana R, Quinn F, Puri P. Is it necessary to perform appendectomy in the middle of the night in children? *BMJ*. 1993;306(6886):1168.
570. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, Russell TR, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Arch Surg*. 2010;145(9):886-92.
571. Boomer LA, Cooper JN, Deans KJ, Minneci PC, Leonhart K, Diefenbach KA, et al. Does delay in appendectomy affect surgical site infection in children with appendicitis? *J Pediatr Surg*. 2014;49(6):1026-9.
572. Taylor M, Emil S, Nguyen N, Ndiforchu F. Emergent vs urgent appendectomy in children: a study of outcomes. *J Pediatr Surg*. 2005;40(12):1912-5.
573. Dennett KV, Tracy S, Fisher S, Charron G, Zurakowski D, Calvert CE, et al. Treatment of perforated appendicitis in children: what is the cost? *J Pediatr Surg*. 2012;47(6):1177-84.

574. Blakely ML, Williams R, Dassinger MS, Eubanks JW, Fischer P, Huang EY, et al. Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Arch Surg.* 2011;146(6):660-5.
575. Myers AL, Williams RF, Giles K, Waters TM, Eubanks JW, Hixson SD, et al. Hospital cost analysis of a prospective, randomized trial of early vs interval appendectomy for perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):427-34.
576. Nazarey PP, Stylianos S, Velis E, Triana J, Diana-Zerpa J, Pasaron R, et al. Treatment of suspected acute perforated appendicitis with antibiotics and interval appendectomy. *J Pediatr Surg.* 2014;49(3):447-50.
577. Lane JS, Schmit PJ, Chandler CF, Bennion RS, Thompson JE. Ileocectomy is definitive treatment for advanced appendicitis. *Am Surg.* 2001;67(12):1117-22.
578. Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF, Dillon PA, Kennedy DJ, Cradock TV, et al. The impact of intraoperative culture on treatment and outcome in children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 1999;34(5):749-53.
579. Emil S, Laberge JM, Mikhail P, Baican L, Flageole H, Nguyen L, et al. Appendicitis in children: a ten-year update of therapeutic recommendations. *J Pediatr Surg.* 2003;38(2):236-42.
580. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
581. Emil S, Taylor M, Ndiforchu F, Nguyen N. What are the true advantages of a pediatric appendicitis clinical pathway? *Am Surg.* 2006;72(10):885-9.
582. Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF, Dillon PA, Cradock TV, Weber TR. Perforated appendicitis in children: risk factors for the development of complications. *Surgery.* 1998;124(4):619-25.
583. Tander B, Pektas O, Bulut M. The utility of peritoneal drains in children with uncomplicated perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(7):548-50.
584. Akkoyun I, Tuna AT. Advantages of abandoning abdominal cavity irrigation and drainage in operations performed on children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2012;47(10):1886-90.
585. Moore CB, Smith RS, Herbertson R, Toevs C. Does use of intraoperative irrigation with open or laparoscopic appendectomy reduce post-operative intra-abdominal abscess? *Am Surg.* 2011;77(1):78-80.
586. Surana R, Puri P. Primary wound closure after perforated appendicitis in children. *Br J Surg.* 1994;81(3):440.
587. Henry MC, Moss RL. Primary versus delayed wound closure in complicated appendicitis: an international systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(8):625-30.
588. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, Holcomb GW, Sharp SW, Murphy JP, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):981-5.

589. Holcomb GW, St Peter SD. Current management of complicated appendicitis in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(3):207-12.
590. Fishman SJ, Pelosi L, Klavon SL, O'Rourke EJ. Perforated appendicitis: prospective outcome analysis for 150 children. *J Pediatr Surg.* 2000;35(6):923-6.
591. Snelling CM, Poenaru D, Drover JW. Minimum postoperative antibiotic duration in advanced appendicitis in children: a review. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(11-12):838-45.
592. Nicolini G, Sperotto F, Esposito S. Combating the rise of antibiotic resistance in children. *Minerva Pediatr.* 2014;66(1):31-9.
593. Adibe OO, Barnaby K, Dobies J, Comerford M, Drill A, Walker N, et al. Postoperative antibiotic therapy for children with perforated appendicitis: long course of intravenous antibiotics versus early conversion to an oral regimen. *Am J Surg.* 2008;195(2):141-3.
594. Bradley JS, Behrendt CE, Arrieta AC, Harrison CJ, Loeffler AM, Iaconis JP, et al. Convalescent phase outpatient parenteral anti-infective therapy for children with complicated appendicitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(1):19-24.
595. Fraser JD, Aguayo P, Leys CM, Keckler SJ, Newland JG, Sharp SW, et al. A complete course of intravenous antibiotics vs a combination of intravenous and oral antibiotics for perforated appendicitis in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1198-202.
596. St Peter SD, Sharp SW, Ostlie DJ. Influence of histamine receptor antagonists on the outcome of perforated appendicitis: analysis from a prospective trial. *Arch Surg.* 2010;145(2):143-6.
597. Lewis SR, Nicholson A, Cardwell ME, Siviter G, Smith AF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;7:CD003591.
598. Lohsiriwat V, Lert-akyamanee N, Rushatamukayanunt W. Efficacy of pre-incisional bupivacaine infiltration on postoperative pain relief after appendectomy: prospective double-blind randomized trial. *World J Surg.* 2004;28(10):947-50.
599. Knott EM, Gasior AC, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Decreased resource utilization since initiation of institutional clinical pathway for care of children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2013;48(6):1395-8.
600. St Peter SD, Valusek PA, Little DC, Snyder CL, Holcomb GW, Ostlie DJ. Does routine nasogastric tube placement after an operation for perforated appendicitis make a difference? *J Surg Res.* 2007;143(1):66-9.
601. Alkhoury F, Malvezzi L, Knight CG, Diana J, Pasaron R, Mora J, et al. Routine same-day discharge after acute or interval appendectomy in children: a prospective study. *Arch Surg.* 2012;147(5):443-6.
602. Stylianos S, Nichols L, Ventura N, Malvezzi L, Knight C, Burnweit C. The "all-in-one" appendectomy: quick, scarless, and less costly. *J Pediatr Surg.* 2011;46(12):2336-41.
603. Gasior AC, St Peter SD, Knott EM, Hall M, Ostlie DJ, Snyder CL. National trends in approach and outcomes with appendicitis in children. *J Pediatr Surg.* 2012;47(12):2264-7.
604. Andersson RE. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendectomy in a national cohort. *Br J Surg.* 2014;101(9):1135-42.

605. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(10):CD001546.
606. Aziz O, Athanasiou T, Tekkis PP, Purkayastha S, Haddow J, Malinovski V, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2006;243(1):17-27.
607. Esposito C, Borzi P, Valla JS, Mekki M, Nouri A, Becmeur F, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a retrospective comparative study of 2,332 cases. *World J Surg.* 2007;31(4):750-5.
608. Wang X, Zhang W, Yang X, Shao J, Zhou X, Yuan J. Complicated appendicitis in children: is laparoscopic appendectomy appropriate? A comparative study with the open appendectomy--our experience. *J Pediatr Surg.* 2009;44(10):1924-7.
609. Menezes M, Das L, Alagtal M, Haroun J, Puri P. Laparoscopic appendectomy is recommended for the treatment of complicated appendicitis in children. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(3):303-5.
610. Lintula H, Kokki H, Vanamo K, Antila P, Eskelinen M. Laparoscopy in children with complicated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2002;37(9):1317-20.
611. Eypasch E, Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open appendectomy: between evidence and common sense. *Dig Surg.* 2002;19(6):518-22.
612. Esposito C, Calvo AI, Castagnetti M, Alicchio F, Suarez C, Giurin I, et al. Open versus laparoscopic appendectomy in the pediatric population: a literature review and analysis of complications. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(8):834-9.
613. Koontz CS, Smith LA, Burkholder HC, Higdon K, Aderhold R, Carr M. Video-assisted transumbilical appendectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):710-2.
614. Alkhoury F, Burnweit C, Malvezzi L, Knight C, Diana J, Pasaron R, et al. A prospective study of safety and satisfaction with same-day discharge after laparoscopic appendectomy for acute appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2012;47(2):313-6.
615. Hall NJ, Jones CE, Eaton S, Stanton MP, Burge DM. Is interval appendectomy justified after successful nonoperative treatment of an appendix mass in children? A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2011;46(4):767-71.
616. Oliak D, Yamini D, Udani VM, Lewis RJ, Arnell T, Vargas H, et al. Initial nonoperative management for periappendiceal abscess. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(7):936-41.
617. Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2007;246(5):741-8.
618. Ahmed I, Deakin D, Parsons SL. Appendix mass: do we know how to treat it? *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(3):191-5.
619. Henry MC, Gollin G, Islam S, Sylvester K, Walker A, Silverman BL, et al. Matched analysis of nonoperative management vs immediate appendectomy for perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2007;42(1):19-23.
620. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery.* 2010;147(6):818-29.

621. Keckler SJ, Tsao K, Sharp SW, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Resource utilization and outcomes from percutaneous drainage and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):977-80.
622. St Peter SD, Aguayo P, Fraser JD, Keckler SJ, Sharp SW, Leys CM, et al. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2010;45(1):236-40.
623. Calvert CE, Tracy S, Zhou J, Graham D, Lebowitz M, Dennett KV, et al. Treatment of perforated appendicitis in children: focus on phlegmon. *Am Surg.* 2014;80(3):314-6.
624. Weber TR, Keller MA, Bower RJ, Spinner G, Vierling K. Is delayed operative treatment worth the trouble with perforated appendicitis in children? *Am J Surg.* 2003;186(6):685-8.
625. McCann JW, Maroo S, Wales P, Amaral JG, Krishnamurthy G, Parra D, et al. Image-guided drainage of multiple intraabdominal abscesses in children with perforated appendicitis: an alternative to laparotomy. *Pediatr Radiol.* 2008;38(6):661-8.
626. Gahukamble DB, Gahukamble LD. Surgical and pathological basis for interval appendectomy after resolution of appendicular mass in children. *J Pediatr Surg.* 2000;35(3):424-7.
627. Puapong D, Lee SL, Haigh PI, Kaminski A, Liu IL, Applebaum H. Routine interval appendectomy in children is not indicated. *J Pediatr Surg.* 2007;42(9):1500-3.
628. Dixon MR, Haukoos JS, Park IU, Oliak D, Kumar RR, Arnell TD, et al. An assessment of the severity of recurrent appendicitis. *Am J Surg.* 2003;186(6):718-22.
629. Zhang HL, Bai YZ, Zhou X, Wang WL. Nonoperative management of appendiceal phlegmon or abscess with an appendicolith in children. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):766-70.
630. Lien WC, Wang HP, Liu KL, Chen CJ. Appendicolith delays resolution of appendicitis following nonoperative management. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(12):2274-9.
631. Svensson JF, Johansson R, Kaiser S, Wester T. Recurrence of acute appendicitis after non-operative treatment of appendiceal abscess in children: a single-centre experience. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(4):413-6.
632. Ein SH, Langer JC, Daneman A. Nonoperative management of pediatric ruptured appendix with inflammatory mass or abscess: presence of an appendicolith predicts recurrent appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2005;40(10):1612-5.
633. Fawcner-Corbett D, Jawaid WB, McPartland J, Losty PD. Interval appendectomy in children: clinical outcomes, financial costs and patient benefits. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(7):743-6.
634. Roberts JK, Behraves M, Dmitrewski J. Macroscopic findings at appendectomy are unreliable: implications for laparoscopy and malignant conditions of the appendix. *Int J Surg Pathol.* 2008;16(4):386-90.
635. Dall'Igna P, Ferrari A, Luzzatto C, Bisogno G, Casanova M, Alaggio R, et al. Carcinoid tumor of the appendix in childhood: the experience of two Italian institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):216-9.



- 636.Kraemer M, Ohmann C, Leppert R, Yang Q. Macroscopic assessment of the appendix at diagnostic laparoscopy is reliable. *Surg Endosc.* 2000;14(7):625-33.
- 637.Bowers WF, Hughes CW, Bonilla KB. The treatment of acute appendicitis under suboptimal conditions. *U S Armed Forces Med J.* 1958;9(11):1545-57.
- 638.Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *J Int Coll Surg.* 1959;32:255-61.
- 639.Rice BH. Conservative, non-surgical management of appendicitis. *Mil Med.* 1964;129:903-20.
- 640.Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(11):CD008359.
- 641.Kirby A, Hobson RP, Burke D, Cleveland V, Ford G, West RM. Appendectomy for suspected uncomplicated appendicitis is associated with fewer complications than conservative antibiotic management: a meta-analysis of post-intervention complications. *The Journal of infection.* 2015;70(2):105-10.
- 642.Abeş M, Petik B, Kazil S. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg.* 2007;42(8):1439-42.
- 643.Armstrong J, Merritt N, Jones S, Scott L, Bütter A. Non-operative management of early, acute appendicitis in children: is it safe and effective? *J Pediatr Surg.* 2014;49(5):782-5.
- 644.Svensson JF, Patkova B, Almström M, Naji H, Hall NJ, Eaton S, et al. Nonoperative Treatment With Antibiotics Versus Surgery for Acute Nonperforated Appendicitis in Children: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2015;261(1):67-71.
- 645.Minneci PC, Sulkowski JP, Nacion KM, Mahida JB, Cooper JN, Moss RL, et al. Feasibility of a nonoperative management strategy for uncomplicated acute appendicitis in children. *J Am Coll Surg.* 2014;219(2):272-9.
- 646.Whyte C, Levin T, Harris BH. Early decisions in perforated appendicitis in children: lessons from a study of nonoperative management. *J Pediatr Surg.* 2008;43(8):1459-63.
- 647.Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ.* 1998;316(7125):133-7.
- 648.Schwartz MZ, Tapper D, Solenberger RI. Management of perforated appendicitis in children. The controversy continues. *Ann Surg.* 1983;197(4):407-11.
- 649.Putnam LR, Levy SM, Johnson E, Williams K, Taylor K, Kao LS, et al. Impact of a 24-hour discharge pathway on outcomes of pediatric appendectomy. *Surgery.* 2014;156(2):455-61.
- 650.Reismann M, Arar M, Hofmann A, Schukfeh N, Ure B. Feasibility of fast-track elements in pediatric surgery. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(1):40-4.
- 651.Grewal H, Sweat J, Vazquez WD. Laparoscopic appendectomy in children can be done as a fast-track or same-day surgery. *JSLs.* 2004;8(2):151-4.
- 652.Kokoska ER, Minkes RK, Silen ML, Langer JC, Tracy TF, Snyder CL, et al. Effect of pediatric surgical practice on the treatment of children with appendicitis. *Pediatrics.* 2001;107(6):1298-301.

653. Smink DS, Finkelstein JA, Kleinman K, Fishman SJ. The effect of hospital volume of pediatric appendectomies on the misdiagnosis of appendicitis in children. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):18-23.
654. da Silva PS, de Aguiar VE, Waisberg J. Pediatric surgeon vs general surgeon: does subspecialty training affect the outcome of appendicitis? *Pediatr Int*. 2014;56(2):248-53.
655. Emil SG, Taylor MB. Appendicitis in children treated by pediatric versus general surgeons. *J Am Coll Surg*. 2007;204(1):34-9.
656. Mizrahi I, Mazeh H, Levy Y, Karavani G, Ghanem M, Armon Y, et al. Comparison of pediatric appendectomy outcomes between pediatric surgeons and general surgery residents. *J Surg Res*. 2013;180(2):185-90.
657. Somme S, To T, Langer JC. Effect of subspecialty training on outcome after pediatric appendectomy. *J Pediatr Surg*. 2007;42(1):221-6.
658. Davies DA, Yanchar NL. Appendicitis in the obese child. *J Pediatr Surg*. 2007;42(5):857-61.
659. Fraser JD, Aguayo P, Sharp SW, Snyder CL, Holcomb GW, Ostlie DJ, et al. Physiologic predictors of postoperative abscess in children with perforated appendicitis: subset analysis from a prospective randomized trial. *Surgery*. 2010;147(5):729-32.
660. Henry MC, Walker A, Silverman BL, Gollin G, Islam S, Sylvester K, et al. Risk factors for the development of abdominal abscess following operation for perforated appendicitis in children: a multicenter case-control study. *Arch Surg*. 2007;142(3):236-41.
661. Fallon SC, Brandt ML, Hassan SF, Wesson DE, Rodriguez JR, Lopez ME. Evaluating the effectiveness of a discharge protocol for children with advanced appendicitis. *J Surg Res*. 2013;184(1):347-51.
662. Gasior AC, Marty Knott E, Ostlie DJ, St Peter SD. To drain or not to drain: an analysis of abscess drains in the treatment of appendicitis with abscess. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(5):455-8.
663. Piper HG, Derinkuyu B, Koral K, Perez EA, Murphy JT. Is it necessary to drain all postoperative fluid collections after appendectomy for perforated appendicitis? *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1126-30.
664. Teitelbaum DH CA. Nutritional Support. In: O'Neill JA CA, Fonkalsrud E, Grosfeld JL, editor. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Maryland Heights, Missouri: Mosby; 2006. p. 199.
665. Hamada Y, Fukunaga S, Takada K, Sato M, Hioki K. Postoperative intussusception after incidental appendectomy. *Pediatr Surg Int*. 2002;18(4):284-6.
666. Holcomb GW, Ross AJ, O'Neill JA. Postoperative intussusception: increasing frequency or increasing awareness? *South Med J*. 1991;84(11):1334-9.
667. Andersson RE. Small bowel obstruction after appendectomy. *Br J Surg*. 2001;88(10):1387-91.
668. Leung TT, Dixon E, Gill M, Mador BD, Moulton KM, Kaplan GG, et al. Bowel obstruction following appendectomy: what is the true incidence? *Ann Surg*. 2009;250(1):51-3.

669. Tsao KJ, St Peter SD, Valusek PA, Keckler SJ, Sharp S, Holcomb GW, et al. Adhesive small bowel obstruction after appendectomy in children: comparison between the laparoscopic and open approach. *J Pediatr Surg*. 2007;42(6):939-42.
670. Liang MK, Lo HG, Marks JL. Stump appendicitis: a comprehensive review of literature. *Am Surg*. 2006;72(2):162-6.
671. Mangi AA, Berger DL. Stump appendicitis. *Am Surg*. 2000;66(8):739-41.
672. Carcacia ID, Vázquez JL, Iribarren M, Pardellas H. Preoperative diagnostic imaging in stump appendicitis. *Radiologia*. 2007;49(2):133-5.
673. Roberts KE, Starker LF, Duffy AJ, Bell RL, Bokhari J. Stump appendicitis: a surgeon's dilemma. *JSLs*. 2011;15(3):373-8.
674. Mueller BA, Daling JR, Moore DE, Weiss NS, Spadoni LR, Stadel BV, et al. Appendectomy and the risk of tubal infertility. *N Engl J Med*. 1986;315(24):1506-8.
675. Andersson R, Lambe M, Bergström R. Fertility patterns after appendectomy: historical cohort study. *BMJ*. 1999;318(7189):963-7.
676. Pledger G, Stringer MD. Childhood deaths from acute appendicitis in England and Wales 1963-97: observational population based study. *BMJ*. 2001;323(7310):430-1.
677. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. *American journal of clinical pathology*. 2003;119(1):18-22.
678. Jones CM, Ashrafian H, Darzi A, Athanasiou T. Guidelines for diagnostic tests and diagnostic accuracy in surgical research. *J Invest Surg*. 2010;23(1):57-65.





**ABREVIATURAS**

AA: Apendicitis Aguda

AAC: Apendicitis Aguda Complicada

AANC: Apendicitis Aguda No Complicada

AC: Apéndice Cecal

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

AP: Apendicectomía

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

CMV: Citomegalovirus

E: Especificidad

ERAS: *Enhanced Recovery After Surgery* (mejora de la recuperación postoperatoria)

FB: Fibrinógeno

FID: Fosa Iliaca Derecha

FN: Falso Negativo

FNT: Factor de Necrosis Tumoral

FP: Falso positivo

GALT: *Gut-associated Lymphoid Tissue* (Tejido linfático asociado al intestino)

GEA: Gastroenteritis Aguda

HCG: *Human Chorionic Gonadotropin* (Gonadotrofina Corionica Humana)

IC: Intervalo de confianza

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleukina

ITF: Interferón

ITU: Infección del tracto urinario

IV: Intravenoso

LR: *Likelihood Ratio* (Razón de probabilidad)

NP: Nutrición parenteral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio* (Razón de momios)

PAS: *Pediatric Appendicitis Score* (Test de apendicitis pediátrica)

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PIV: Péptido intestinal vasoactivo

RIF: *Right Iliac Fossa* (Fosa iliaca derecha)

ROC: *Receiver Operating Characteristic* (Característica operativa del receptor)

Rx: Radiografía

S: Sensibilidad

SD: *Standar deviation* (Desviación estándar)

SERGAS: Servicio Galego de Saúde

SNC: Sistema nervioso central

TB: Tuberculosis

TC: Tomografía computarizada

TP: Tiempo de protrombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

VP: Valor predictivo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

vs: Versus

## APÉNDICES

## Apéndice 1. Plantilla para la recogida de variables del PAS.

<b>ESTUDIO APENDICITIS EN NIÑOS</b>		
<b>PACIENTE</b>	Pegatina o número de historia clínica	
Fecha y hora de la exploración:		
Fecha y hora de inicio del cuadro:		
<b>SIGNOS/SÍNTOMAS</b>		
	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Dolor a palpación en FID	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor en FID con tos/percusión/salto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migración del dolor de zona umbilical a FID	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anorexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Náuseas/vómitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





## Apéndice 2. Documento informativo

### DOCUMENTO INFORMATIVO SOBRE EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Estudio de la utilidad del fibrinógeno como herramienta diagnóstica de la apendicitis aguda en el niño

INVESTIGADOR: Marcos Prada Arias, Facultativo Especialista de Área. Sección de Cirugía Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se les invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si deciden participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Usted puede decidir si el niño/a no participa, o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que su hijo/a tiene derecho.

#### **¿Cuál es el propósito del estudio?**

El estudio tiene como objetivo investigar si los niveles sanguíneos del fibrinógeno, proteína sintetizada por nuestro cuerpo y que forma parte del sistema de la coagulación sanguínea, podría ser útil para el diagnóstico de la apendicitis aguda en el niño.

La apendicitis aguda es la patología quirúrgica urgente más frecuente en el niño y su diagnóstico precoz continua siendo un importante desafío para el médico, pues a menudo presenta síntomas inespecíficos y la exploración física no siempre es fácil.

Para realizar el estudio precisamos tener acceso a los datos de las historias clínicas de los niños con sospecha de apendicitis aguda, para poder relacionar sus signos, síntomas, parámetros analíticos y pruebas de imagen radiológicas, con el diagnóstico final de apendicitis aguda.

### **¿Por qué ofrecen participar a mi hijo/a?**

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación, con unos criterios de inclusión y de exclusión. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá el interrogante de la investigación. Su hijo/a está invitado a participar porque cumple esos criterios.

Se espera que participen alrededor de 250 niños en este estudio.

### **¿En qué consiste mi participación?**

Se obtendrán los datos necesarios de las historias clínicas (anamnesis, examen físico, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, informes operatorios, informes de anatomía patológica) de los niños que acudan al servicio de Pediatría con sospecha de apendicitis aguda. Los datos de laboratorio se obtendrán de la analítica sanguínea de rutina, obtenida en todo niño que ingresa por sospecha de esta enfermedad. No se solicitarán muestras ni se hará ninguna prueba fuera de la práctica habitual. El consentimiento sólo se solicita para poder acceder a los datos de la historia clínica y de las pruebas realizadas durante el ingreso hospitalario.

En los niños no diagnosticados de apendicitis aguda que participen en el estudio, se revisará la historia clínica y se contactará con sus familiares al mes del inicio del cuadro de dolor abdominal, para obtener información sobre su evolución clínica.

El estudio no variará en ningún caso la práctica clínica habitual en el manejo médico y quirúrgico de los niños.

La participación en el estudio solo tendrá lugar durante el periodo de hospitalización del niño.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

**¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?**

Dado el tipo de estudio observacional y la no realización de ninguna prueba fuera de la práctica habitual, no existen riesgos adicionales por participar en el estudio.

En alguna ocasión se requerirá completar una entrevista o repetir el examen físico del niño durante su estancia hospitalaria.

**¿Obtendré algún beneficio por participar?**

No se espera que usted obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la apendicitis aguda en el niño. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para conocer mejor esta enfermedad y quizás puedan beneficiar a otros pacientes.

**¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?**

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

**¿Se publicarán los resultados de este estudio?**

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

**¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?**

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros la información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

**¿Existen intereses económicos en este estudio?**

Esta investigación no tiene interés económico o comercial y no recibe ningún tipo de financiación o fondos para su realización.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio y usted no será retribuido por participar.

**¿Quién me puede dar más información?**

Puede contactar con Marcos Prada Arias (investigador) en el teléfono 686511435 para más información.

Muchas gracias por su colaboración.



### Apéndice 3. Documento de consentimiento informado.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO: Estudio de la utilidad del fibrinógeno como herramienta diagnóstica de la apendicitis aguda en el niño**

Yo, \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_  
 padre/madre/tutor legal del niño/a \_\_\_\_\_.

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con Marcos Prada Arias (investigador) y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que la participación es voluntaria, y que puedo retirar al niño/a del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Respeto a la conservación y utilización futura de los datos detallada en la hoja de información al participante,

NO accedo a que mis datos sean conservados una vez terminado el presente estudio

Accedo a que mis datos se conserven una vez terminado el estudio, siempre y cuando sea imposible, incluso para los investigadores, identificarlos por ningún medio.

Accedo a que los datos se conserven para usos posteriores en líneas de investigación relacionadas con la presente, y en las condiciones mencionadas.

El/la padre/madre/  
tutor del niño/a                      El niño/a (> 12 años)                      El/la investigador/a,

**Fdo.:**                                      **Fdo.:**                                      **Fdo.: Marcos Prada Arias**  
**Fecha:**                                      **Fecha:**                                      **Fecha:**



