

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Cirugía**



**ECOGRAFIA ABDOMINAL VS. ESCALA DE  
ALVARADO Y MARCADORES INFLAMATORIOS  
EN EL DIAGNOSTICO DE APENDICITIS AGUDA**

**TESIS DOCTORAL**

**JOSE ANTONIO LOPEZ RUIZ**

**2020**



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

## **TESIS DOCTORAL**

**ECOGRAFIA ABDOMINAL VS. ESCALA DE  
ALVARADO Y MARCADORES INFLAMATORIOS  
EN EL DIAGNOSTICO DE APENDICITIS AGUDA**

Tesis presentada por José Antonio López Ruiz para optar  
al grado de Doctor en Medicina

Dirigida por:

Prof. Dr. Javier Padillo Ruiz

Dra. M<sup>a</sup> Luisa Reyes Díaz

Dra. Rosa M<sup>a</sup> Jiménez Rodríguez

# AGRADECIMIENTOS

A mi mujer Nieves, mi confidente, mi amiga, mi compañera y la razón por la que me levanto cada día. Gracias por tu comprensión, tus palabras de aliento y por levantarme cada una de las veces que me derrumbo.

A mis hijos, por llenarme de orgullo con sus actos y palabras. Sólo aspiro a que puedan sentirse orgullosos de su padre.

A mis padres, que trabajaron hasta el agotamiento para que yo dispusiera de las oportunidades que ellos no tuvieron. Nunca podré agradecerlos lo bastante la formación moral que me habéis dado.

A mis hermanos, por estar ahí siempre que los necesito, por su cariño y apoyo en todo lo que hago.

A mis suegros y cuñados, por ser una verdadera segunda familia, por integrarme en su clan desde el primer momento y aceptarme como soy.

Al Prof. Dr. Javier Padillo Ruiz, por su paciencia y comprensión durante la elaboración de esta tesis. Gracias por los consejos y por hacerme crecer como investigador.

A la Dra. María Luisa Reyes Díaz, por su infinita paciencia con mis torpezas, su amistad inquebrantable y su apoyo constante durante estos años. Siempre serás mi favorita.

A la Dra. Rosa María Jiménez Rodríguez, por sus acertadas correcciones y su apoyo, a pesar de las dificultades geográficas.

A mis compañeros del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Virgen Macarena, especialmente a la Dra. Amparo Rivera, a la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Ruiz y al Dr. Luis Cueto, por su amabilidad y su colaboración, sin la cual esta tesis no hubiera sido posible.

Al Prof. Juan Polo Padillo, por su paciencia y ayuda en el estudio estadístico de este trabajo.

Al Dr. Louis Kern Alcindor, mi maestro, mi tutor y casi un padre. Contigo aprendí que un cirujano tiene que estudiar mucho para operar y que la fisiología es un conocimiento obligado para ser un buen cirujano. Gracias por todas las horas que me dedicaste. Ahora soy yo el que aplica ese método con mis residentes.

Al Dr. José López Pérez, mi maestro, mi jefe, mi compañero y mi amigo. Gracias por enseñarme que lo primero es el paciente y a no dar a ningún enfermo por perdido de antemano. Gracias por las veces que te quedaste sin comer por si acaso yo tuviera alguna dificultad operando. Gracias por estar ahí siempre, compañero.

A la Dra. Auxiliadora Cano, al Dr. Javier Valdés y al Dr. Francisco Del Río por tantos años de amistad. Formáis parte de muchos de los mejores recuerdos de mi vida profesional.

A mis compañeros de la Unidad de Cirugía de Urgencias, que me soportan a diario y con los que comparto tantas horas de trabajo. Gracias por ser el mejor equipo del mundo. Llevar esta Unidad con vosotros es muy fácil.

A mis residentes, que me recuerdan todos los días lo fácil que es quedarse atrás en esto de la cirugía y que suponen uno de mis mayores estímulos para mejorar.

Por último, quiero mostrar mi agradecimiento a toda la UGC de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, por formar parte de mi vida y compartir tantos ratos, buenos y malos, conmigo. Gracias por todo compañeros.

<b>INDICE GENERAL</b>	<b>pag.</b>
Indice de tablas	11
Indice de figuras	13
<b>RESUMEN</b>	14
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	17
<b>1.1. Conceptos básicos de la apendicitis aguda</b>	
1.1.1. La apendicitis en la Historia.	18
1.1.2. Embriología del ciego y del apéndice.	20
1.1.3. Anatomía del apéndice vermiforme.	22
1.1.3.1. Topografía, relaciones y estructuras.	22
1.1.3.2. Vascularización arterial y venosa del apéndice.	24
1.1.4. Histología del apéndice.	25
1.1.5. Fisiología del apéndice vermiforme.	26
1.1.6. Epidemiología de la apendicitis.	28
1.1.7. Fisiopatología y patogenia de la apendicitis aguda.	30
1.1.8. Factores patogénicos en la apendicitis aguda.	32
1.1.9. Microbiología de la apendicitis aguda.	36
1.1.10. Formas anatomopatológicas de apendicitis.	37
<b>1.2. Estado actual del diagnóstico de la apendicitis aguda</b>	
1.2.1. Presentación clínica	41
1.2.1.1. Sintomatología	41
1.2.1.2. Exploración física.	44
1.2.1.3. Variantes clínicas de presentación.	45
1.2.1.4. Presentaciones atípicas.	47
1.2.2. Pruebas de laboratorio	49

1.2.2.1.	Leucocitosis y neutrofilia.	50
1.2.2.2.	Proteína C reactiva (PCR).	51
1.2.2.3.	Proporción neutrófilos / linfocitos.	51
1.2.2.4.	Bilirrubina.	52
1.2.2.5.	Procalcitonina.	53
1.2.2.6.	Volumen plaquetario.	54
1.2.2.7.	Amiloide sérico (SAA).	54
1.2.2.8.	Otros biomarcadores.	54
1.2.3.	Scores diagnósticos.	56
1.2.3.1.	Score de Alvarado.	56
1.2.3.2.	Appendicitis inflammatory response score (AIR score).	58
1.2.3.3.	RIPASA score.	60
1.2.3.4.	Eskelinen score.	63
1.2.4.	Pruebas de imagen	64
1.2.4.1.	Radiología simple de abdomen.	65
1.2.4.2.	Enema de Bario.	65
1.2.4.3.	Ultrasonografía (US).	67
1.2.4.4.	Tomografía computerizada (TC).	68
1.2.4.5.	Resonancia magnética (RM).	71
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.</b>	<b>73</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b>	<b>76</b>
3.1.	Hipótesis.	77
3.2.	Objetivos.	77

<b>4. MATERIAL Y MÉTODO.</b>	79
<b>4.1. Tipo de estudio.</b>	80
<b>4.2. Pacientes y grupos de estudio.</b>	80
4.2.1. Criterios de inclusión.	80
4.2.2. Criterios de exclusión.	80
4.2.3. Grupos de estudio.	81
4.2.4. Pacientes incluidos y diagrama de flujo del estudio.	81
<b>4.3. Pruebas diagnósticas evaluadas</b>	82
4.3.1. Conceptos preliminares.	82
4.3.2. Prueba diagnóstica a estudio: Ecografía abdominal.	83
4.3.3. Pruebas diagnósticas controles.	84
<b>4.4. Variables</b>	87
4.4.1. Variable principal	87
4.4.2. Variables secundarias	87
<b>4.5. Fases del estudio y cronograma de trabajo.</b>	88
4.5.1. Fase 1. Revisión sistemática de la literatura.	88
4.5.2. Fase 2. Obtención y selección de los pacientes.	89
4.5.3. Fase 3. Recogida de datos de anamnesis y pruebas complementarias.	90
4.5.4. Fase 4. Asignación de los pacientes a los grupos de estudio.	91
4.5.5. Fase 5. Análisis estadístico.	91
4.5.6. Fase 6. Redacción y elaboración de conclusiones	91
<b>4.6. Análisis estadístico.</b>	93
4.6.1. Tamaño muestral.	93
4.6.2. Análisis estadístico.	93

<b>4.7. Aspectos éticos.</b>	95
4.7.1. Consideraciones generales.	95
4.7.2. Valoración riesgo-beneficio.	96
4.7.3. Confidencialidad de datos.	97
<b>5. RESULTADOS.</b>	98
<b>5.1. Estudio Univariante</b>	99
5.1.1. Edad.	99
5.1.2. Sexo.	100
5.1.3. Ecografía abdominal.	100
5.1.4. Leucocitosis.	102
5.1.5. Porcentaje de neutrófilos.	103
5.1.6. Proteína C reactiva.	104
5.1.7. Bilirrubina.	105
5.1.8. Índice neutrófilos-linfocitos.	106
5.1.9. Puntuación score de Alvarado.	107
<b>5.2. Análisis multivariante.</b>	110
<b>5.3. Comparación entre ecografía y parámetros clínicos y analíticos.</b>	112
<b>5.4. Comparación entre ecografía y el modelo predictivo.</b>	114
<b>6. DISCUSIÓN.</b>	116
<b>7. CONCLUSIONES.</b>	140
<b>8. BIBLIOGRAFIA.</b>	142
<b>9. ANEXO I. Dictamen favorable del Comité de Ética.</b>	154

## INDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Patógenos que pueden infectar el apéndice.

**Tabla 2.** Clasificación de apendicitis aguda y sus correspondientes cambios micro y macroscópicos.

**Tabla 3.** Razones de probabilidad de los síntomas más frecuentes de apendicitis.

**Tabla 4.** Razones de probabilidad de los signos más frecuentes de apendicitis.

**Tabla 5.** Puntuación del score de Alvarado.

**Tabla 6.** Puntuación del AIR score.

**Tabla 7.** Puntuación del RIPASA score.

**Tabla 8.** Puntuación del Eskelinen score.

**Tabla 9.** Distribución de la apendicitis por grupos de edad.

**Tabla 10.** Porcentajes de apendicitis complicada por grupo de edad.

**Tabla 11.** Rentabilidad diagnóstica de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis.

**Tabla 12.** Rentabilidad diagnóstica de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis.

**Tabla 13.** Rentabilidad diagnóstica de la neutrofilia para el diagnóstico de apendicitis aguda.

**Tabla 14.** Rentabilidad diagnóstica de los niveles de PCR para el diagnóstico de apendicitis aguda.

**Tabla 15.** Rentabilidad diagnóstica de la bilirrubina plasmática para el diagnóstico de apendicitis aguda.

**Tabla 16.** Rentabilidad diagnóstica del índice neutrófilos-linfocito para el diagnóstico de apendicitis aguda.

**Tabla 17.** Rentabilidad diagnóstica de los signos y síntomas encontrados.

**Tabla 18.** Distribución de los pacientes con y sin apendicitis en función del score de Alvarado.

**Tabla 19.** Rentabilidad diagnóstica una puntuación de 7 o más del score de Alvarado para el diagnóstico de apendicitis aguda.

**Tabla 20.** Modelo final de la regresión logística.

**Tabla 21.** Rentabilidad diagnostica del modelo final para el diagnóstico de apendicitis.

**Tabla 22.** Tabla comparativa de las variables estudiadas respecto parámetros de valoración de pruebas diagnósticas.

## INDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Desarrollo y rotación del intestino medio.

**Figura 2.** Las diferentes posiciones del apéndice.

**Figura 3.** Diagrama de flujo del estudio

**Figura 4.** Ecógrafo “General Electric Logiq E9”

**Figura 5.** Cronograma del estudio

**Figura 6.** Encabezado de la Declaración de Helsinki (DoH Oct 2013).

**Figura 7.** Curva ROC de la Ecografía abdominal para el diagnóstico de apendicitis aguda.

**Figura 8.** Curva ROC de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis.

**Figura 9.** Curva ROC de la neutrofilia para el diagnóstico de apendicitis aguda

**Figura 10.** Curva ROC de los niveles de PCR para el diagnóstico de apendicitis.

**Figura 11.** Curva ROC de los niveles plasmáticos de bilirrubina para el diagnóstico de apendicitis.

**Figura 12.** Curva ROC del INL para el diagnóstico de apendicitis.

**Figura 13.** Curva ROC del score de Alvarado para el diagnóstico de apendicitis.

**Figura 14.** Curva ROC del modelo resultante de regresión logística para el diagnóstico de apendicitis

**Figura 15.** Comparación de curvas ROC de la ecografía y del modelo predictivo para diagnóstico de apendicitis

# **RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

La apendicitis aguda es una de las urgencias quirúrgicas más prevalentes en todo el mundo. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y analíticos. Sin embargo, no existe ningún marcador inflamatorio seguro y específico para su diagnóstico. Por este motivo, se han elaborado diferentes scores para intentar dilucidar el riesgo de padecer apendicitis, aunque ninguno ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad suficiente como para soportar por sí mismos el diagnóstico de apendicitis. Las pruebas de imagen suelen utilizarse sólo en casos de duda diagnóstica, siendo las más utilizadas la tomografía computerizada (TC) y la Ecografía. Esto hace que continúe existiendo una no desdeñable tasa de apendicectomías en blanco, con la consiguiente posibilidad de complicaciones y aumento de los costes sanitarios. Por todo esto, se diseña este estudio con la intención de analizar si la rentabilidad diagnóstica de la Ecografía es superior a la de la combinación de parámetros clínicos y marcadores inflamatorios para el diagnóstico de apendicitis aguda.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se analizaron 364 pacientes que consultaron en el Servicio de Urgencias por sospecha de apendicitis aguda y que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos, A (diagnóstico de apendicitis confirmado) y B (diagnóstico de apendicitis descartado). A todos los pacientes se les realizó una ecografía abdominal y se les midió la leucocitosis, neutrofilia, proteína C reactiva, bilirrubina e índice neutrófilo/linfocito, además de aplicarles la escala de Alvarado. Se determinó el Área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valores

predictivos positivo y negativo y las razones de verosimilitud positiva y negativa para cada uno de estos parámetros diagnósticos y se compararon con los de la ecografía. De igual forma, se calculó un modelo predictivo mediante regresión logística binaria con todos los parámetros diagnósticos clínicos y analíticos. Dicho modelo se comparó con la ecografía en cuanto a rentabilidad diagnóstica para apendicitis aguda.

## **RESULTADOS**

La ecografía mostró una mayor área bajo la curva (AUC), sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud (LR) positiva y negativa, comparada con la leucocitosis, neutrofilia, PCR, bilirrubina e índice neutrófilo/linfocito, tomados estos individualmente. La regresión logística binaria arrojó un modelo predictivo de riesgo de apendicitis en el que la combinación de un Alvarado de 7 o superior, una PCR de 5 mg/L o más y una leucocitosis superior a 11000 leucocitos/mm<sup>3</sup> eran factores de riesgo para padecer apendicitis aguda. Al comparar este modelo predictivo con la ecografía, ésta también mostró superioridad en términos de AUC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y LR.

## **CONCLUSIONES**

La Ecografía abdominal presenta una muy buena capacidad predictiva y discriminatoria para el diagnóstico de apendicitis aguda. Cuando se la compara con la escala de Alvarado, leucocitosis, neutrofilia, PCR, bilirrubina e índice neutrófilo/linfocito, tanto de forma individual como en el modelo resultante de su combinación, muestra mejores resultados en cuanto a capacidad diagnóstica y poder discriminativo.



# **1. INTRODUCCION**

## 1.1 CONCEPTOS BASICOS DE LA APENDICITIS AGUDA

### 1.1.1 La apendicitis en la Historia

La inflamación del apéndice vermiforme ha afectado al hombre desde el principio de los tiempos, apareciendo ya en momias del antiguo Egipto indicios de haber padecido apendicitis, aunque no se conociera su causa. También Hipócrates y, posteriormente, Celso, describieron cuadros que bien pudieran haber correspondido a cuadros de inflamación del apéndice vermiforme<sup>1</sup>.

El apéndice fue descrito por primera vez por Berengario Da Carpi en 1521. Anteriormente, Leonardo Da Vinci había dibujado el apéndice en 1492, pero dichos bocetos no fueron publicados hasta el s. XVIII. También aparecen ilustraciones mostrando el apéndice en “De Humani Corporis Fabrica” de Andreas Vesalius, publicado en 1543<sup>2</sup>.

Corresponde a Lorenz Heister la primera descripción de una apendicitis perforada con absceso en 1711, en la autopsia del cuerpo de un criminal, aunque también se le ha adjudicado este hecho a Jean Fernel y Von Hilden<sup>1,3</sup>. En 1759, Mestivier estableció la relación causal entre un absceso y una perforación apendicular. En los años siguientes, se describieron más casos de apendicitis perforada, en muchos de los cuales se identificaba un cuerpo extraño como causante de obstrucción o perforación del apéndice<sup>17</sup>. En 1824, Louyer-Villermay describió en un artículo la apendicitis gangrenosa, lo que inspiró al médico parisino Francois Melier a proponer la extirpación del apéndice para tratar esta enfermedad en 1827. Esta idea fue ignorada durante los años siguientes debido a la influencia del gran cirujano parisino Guillaume Dupuytren, que no contemplaba al apéndice como responsable de la inflamación de la fosa iliaca derecha<sup>16</sup>.

En 1839, Bright y Addison, del Guy's Hospital de Londres, describieron en el primer volumen del libro "Elementos de Medicina Práctica" la sintomatología de la apendicitis aguda y establecieron que era la enfermedad responsable de la mayoría de los procesos inflamatorios de la fosa iliaca derecha<sup>2</sup>.

El primer informe conocido de una apendicectomía data de 1735, y fue realizada por Claudius Amyand<sup>2,4</sup>. A pesar del logro de Amyand, el tratamiento quirúrgico de la apendicitis no se consideró hasta mucho después, debido a los riesgos que suponía en la era previa a la anestesia y a la antisepsia.

Una figura fundamental en la historia del tratamiento de la apendicitis es la de **Reginald Heber Fitz**, profesor de Anatomía Patológica de Harvard y médico del Massachusetts General Hospital. El 18 de Junio de 1886, Fitz presentó su conferencia titulada "Perforating inflammation of the vermiform appendix; with special reference to its early diagnosis and treatment" en el congreso de la Asociación Americana de Médicos, en Washington<sup>2</sup>. En este escrito, Fitz propuso que el apéndice era la causa de la mayoría de los procesos inflamatorios de la fosa iliaca derecha, describió su clínica y, lo que es más importante, propuso su extirpación precoz como tratamiento. Fitz fue el primero en acuñar el término apendicitis y allanó el camino para convertir a la apendicectomía en una intervención aceptada y extendida<sup>3</sup>.

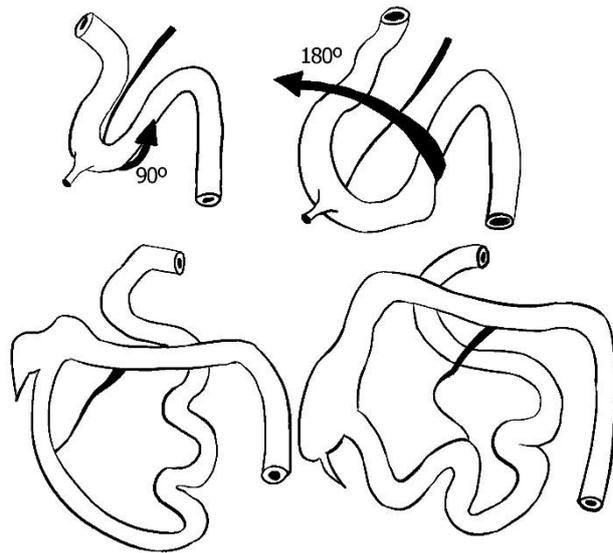
En 1889, Murphy llevó a cabo la primera cirugía precoz para prevenir las complicaciones de la apendicitis. Murphy describió la clínica de la apendicitis como dolor epigástrico o periumbilical, seguido de anorexia y náuseas o vómitos (triada de Murphy), a lo que podía añadirse fiebre y leucocitosis (pentada de Murphy)<sup>16</sup>. En 1904 publicó una serie personal de más de 2000 apendicectomías<sup>17</sup>.

Otra figura relevante en la historia de la apendicitis fue Charles Heber McBurney, profesor de Cirugía en el College of Physicians and Surgeons de la Universidad de Columbia de New York. McBurney publicó en 1889 el primero de una serie de artículos relevantes sobre la apendicitis<sup>5</sup>. En él describió el punto donde se localiza el dolor y sugería la realización precoz de la apendicectomía en casos de apendicitis. En 1894, publicó un artículo describiendo la vía de abordaje que lleva su nombre y que sigue usándose en la actualidad<sup>6</sup>.

La siguiente revolución en el tratamiento de la apendicitis ocurrió cuando, en 1983, un ginecólogo alemán llamado Kurt Semm realizó la primera apendicectomía laparoscópica<sup>7</sup>. Sin embargo, no fue hasta los primeros años de la década de 1990 cuando esta técnica ganó aceptación<sup>17</sup>.

### **1.1.2 Embriología del ciego y del apéndice**

El desarrollo embrionario del apéndice vermiforme y del ciego está estrechamente relacionado con el del **intestino medio**. El intestino medio dará origen a cuatro estructuras: el intestino delgado (excluyendo la porción superior del duodeno), ciego y apéndice vermiforme, colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso<sup>8</sup>. En toda su longitud, el intestino medio es irrigado por la arteria mesentérica superior. Este intestino medio sufre un rápido crecimiento y elongación de su mesenterio, constituyéndose el **asa intestinal primaria**. De la rama cefálica de este asa se desarrollará la parte distal del duodeno, el yeyuno y parte del ileon. De la rama caudal dará lugar a la parte final del ileon, el ciego, el apéndice, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso<sup>9</sup>.



**Figura 1.** Desarrollo y rotación del intestino medio, tal y como aparece en Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum. En *Surgicalclinics of North America*. 2000. Vol 80; 1:295-318.

La **yema cecal** se origina sobre la sexta semana de gestación como una pequeña dilatación cónica de la rama caudal del asa intestinal primaria. Esta yema cecal, en un primer momento, se sitúa en el cuadrante superior derecho <sup>9</sup>. El estiramiento y elongación del colon produce el descenso del ciego <sup>8</sup>. A lo largo de este proceso, el extremo distal de la yema cecal forma un divertículo estrecho, el apéndice, que puede quedar situado en diferentes posiciones durante el descenso. El apéndice crece en longitud rápidamente, siendo visible durante la octava semana de gestación. En un principio, se proyecta desde el ápex del ciego, pero debido al crecimiento de las haustras del ciego, se desplaza hacia arriba y medialmente <sup>10</sup>. El acúmulo de meconio en el interior del colon es el responsable del incremento de diámetro del ciego. Debido a un pliegue mucoso, el ciego distal no se rellena completamente de meconio, por lo que no se estimula el aumento de su diámetro, lo que hace que el apéndice quede como una estructura tubular delgada <sup>8</sup>.

La primera acumulación de tejido linfático se desarrolla durante las semanas 14 y 15 del embarazo, situándose directamente bajo el epitelio. Algunos linfocitos

penetran dentro de la capa epitelial del apéndice vermiforme, que, característicamente, contiene menos células caliciformes que el resto de la mucosa del colon <sup>8,10</sup>. Los nódulos linfáticos aparecen entre el 4º y 5º mes de gestación y continúan su crecimiento en el periodo postnatal hasta la pubertad <sup>10</sup>.

### **1.1.3 Anatomía del apéndice vermiforme**

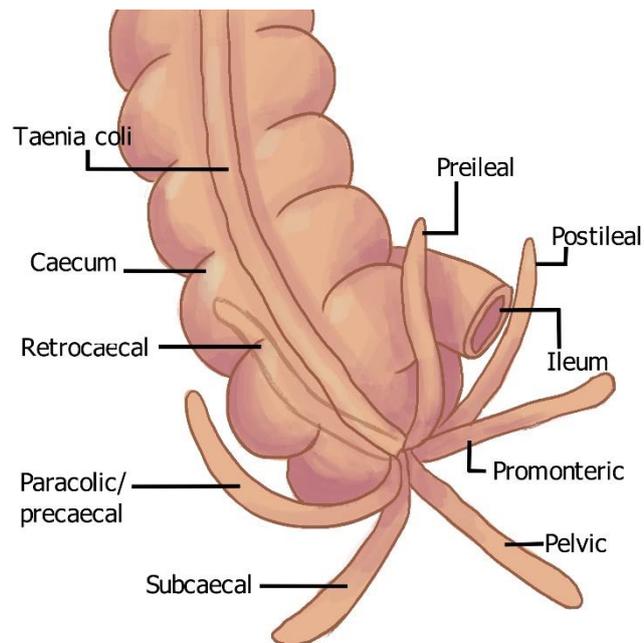
#### *1.1.3.1 Topografía, relaciones y estructuras.*

El apéndice vermiforme es una evaginación hueca, acabada en fondo de saco, localizada generalmente en el borde posteromedial del ciego. El adjetivo vermiforme se refiere a su forma tubular delgada, que se asemeja a la de un gusano <sup>10</sup>. Se origina a una distancia de 1,7 a 2,5 cms por debajo de la válvula ileocecal <sup>11</sup>. Su punto de origen coincide con el lugar donde se reúnen las tres tenias del intestino grueso, lo que puede ayudar a su localización durante una apendicectomía. Además de este origen típico, existen algunas variantes que pueden ser clasificadas, según Treves, en cuatro tipos <sup>8</sup>:

- tipo 1, apéndice de tipo fetal, con un origen en forma de embudo.
- tipo 2, donde el apéndice se origina del fundus del ciego.
- tipo 3, en el que el apéndice se origina en la zona dorsomedial del ciego (variante más común).
- tipo 4, en el que el apéndice se origina directamente junto al orificio ileal.

La longitud media del apéndice, basándose en el estudio de más de 4500 casos es de 8,21 cms <sup>12</sup>, aunque su variabilidad es muy alta, con un rango entre 1,2 hasta 35 cms <sup>13</sup>.

El apéndice está colgado del ileon terminal por un pliegue triangular de mesenterio, llamado mesoapéndice, que también conecta con el ciego. La luz del apéndice suele estar parcialmente ocluida en su parte distal, mientras que su parte proximal se abre a la luz del ciego. Este orificio apendicular puede estar cubierto en parte por un pliegue mucoso inconstante, conocido como válvula de Gerlach <sup>8,10</sup>.



**Figura 2.** Las diferentes posiciones del apéndice. Tomado de Ellis H, Maladevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. Surg 2014; 32:4

La **posición del apéndice** dentro del abdomen es variable entre distintos individuos, identificándose cinco posiciones <sup>14</sup> (**figura 2**):

- Ascendente, en el receso retrocecal (65% de los casos). Es el tipo más común.
- Descendente, en la fosa iliaca (31% de los casos).
- Transverso, en el receso retrocecal (2,5% de los casos).
- Paracecal-preileal ascendente (1% de los casos).

- Paracecal-postileal ascendente (0,5% de los casos).

Una variante rara es la localización del apéndice en el interior de una hernia inguinal, también conocida como hernia de Amyand. También se han descrito casos de apéndices situados en el interior de una hernia femoral (hernia de Garengeot) y dentro de hernias de Spiegel <sup>15</sup>.

La posición del apéndice varía con la del ciego. Existen unos puntos de referencia externos, que son orientativos de la posición del apéndice <sup>8</sup>:

- Punto de McBurney: Situado en la unión entre el tercio externo y los dos tercios internos de la línea espinoumbilical derecha o línea de Monro. Este punto corresponde a la proyección de la base del apéndice.
- Punto de Lanz: Situado en la unión del tercio externo derecho con el tercio medio de una línea imaginaria que una las dos espinas iliacas anterosuperiores.
- Punto de Kümmell: Situado 1 o 2 cms por debajo del ombligo y ligeramente a la derecha.

### 1.1.3.2 Vascularización arterial y venosa del apéndice. Drenaje linfático e inervación.

La **irrigación arterial** del apéndice proviene de la arteria apendicular, rama de la arteria ileocólica, que, a su vez, es rama de la arteria mesentérica superior. Esto ocurre así en el 35% de los casos. Otros posibles orígenes de la arteria apendicular son la arteria cecal posterior (13%), la arteria cecal anterior (4,25%), rama medial de la arteria ileocólica (8,25%) y las arterias ileales (4,25%) <sup>10</sup>. La arteria apendicular transcurre en el interior del mesenterio por el borde libre, siendo una rama terminal. Esto hace que, en

situaciones de inflamación, pueda producirse trombosis de este vaso, con la consiguiente gangrena y perforación <sup>1,6</sup>. La base del apéndice también está irrigada por pequeños vasos sanguíneos procedentes de las arterias cecales anterior y posterior.

El **drenaje venoso** se realiza a través de la vena apendicular, que se une a la vena cecal para convertirse en la vena ileocólica. Esta drena en la vena mesentérica superior. De esta forma, una infección apendicular puede ser llevada directamente al hígado por vía portal <sup>3</sup>.

En cuanto al **drenaje linfático**, se realiza a través de los ganglios ileocólicos, situados a lo largo del trayecto de la arteria mesentérica superior, y que acaban llegando a los ganglios celiacos y la cisterna de Pecquet <sup>10</sup>.

La **inervación** simpática es proporcionada a través de los ganglios celiacos (plexo solar) por medio del plexo mesentérico superior <sup>16</sup>. La inervación parasimpática es proporcionada por el nervio vago. Fibras sensitivas aferentes siguen los nervios simpáticos para entrar en la médula espinal a nivel de T10 <sup>3,9</sup>.

#### **1.1.4 Histología del apéndice.**

La **histología** del apéndice es similar a la del intestino grueso, pero presenta algunas características propias, de las cuales la más importante es un importante engrosamiento de la pared, debido a la presencia de gran cantidad de tejido linfoide<sup>17</sup>.

Presenta las siguientes capas:

- *Mucosa*, que presenta una luz de contorno irregular, que puede estar ocluida por completo en el adulto. Carece de vellosidades y existen menos glándulas de Lieberkühn que en el resto del intestino grueso. La lámina propia presenta una infiltración por linfocitos, que forman un anillo

completo de folículos solitarios. Esto hace que se considere al apéndice un órgano linfoide secundario. Los folículos penetran en la muscular de la mucosa y llegan a la submucosa, lo que hace muy difícil identificar la muscular de la mucosa.

- *Submucosa*, gruesa y que suele contener numerosos adipocitos.
- *Muscular*, que es mucho menos gruesa que en el resto del intestino grueso.

La capa longitudinal externa es continua, sin presencia de tenias.

- *Serosa*, similar a la serosa intestinal.

### **1.1.5 Fisiología del apéndice vermiforme**

El apéndice vermiforme ha sido clásicamente considerado como un vestigio de la evolución, con poca o ninguna función. Por otra parte, un amplio rango de evidencias de estudios histológicos y filogenéticos han mantenido viva la idea de que esta función, aunque desconocida, debía existir. Su sustancial acúmulo de tejido linfático, denominado tejido linfoide asociado a intestino (GALT en inglés), sugiere que el apéndice debe tener algún tipo de función inmunológica <sup>3</sup>.

El apéndice, aparentemente, juega un papel importante en la ecología microbiana del interior del intestino<sup>18</sup>. La flora intestinal mantiene una relación simbiótica con el huésped. Por un lado, proporciona al huésped defensa frente a infecciones, permite el normal desarrollo de la función inmunológica y colabora con la digestión. Por otro lado, extrae del huésped nutrientes y un medio ambiente adecuado para su subsistencia. Un amplio número de evidencias experimentales apuntan hacia la idea de que la inmunoglobulina A (Ig A) secretora y mucina (ampliamente producidas por el epitelio apendicular) soportan el crecimiento de biofilms en el epitelio intestinal <sup>3</sup>. La producción de biofilms es beneficiosa para el huésped y para la flora intestinal, ya que proporciona

un hábitat a los microorganismos y una barrera contra las infecciones al huésped. Estos biofilms se encuentran en mayor concentración en el apéndice que en el resto del colon<sup>11</sup>.

El calibre estrecho de la luz apendicular está conformado para retardar la infección por patógenos que invadan el intestino grueso por vía oral. Estos factores hacen que el apéndice esté bien adaptado a facilitar la reinoculación de la flora intestinal en caso de que el intestino sea infectado por un patógeno<sup>19</sup>. En estos casos, se produce una pérdida de la flora debida a diarrea. El apéndice serviría como “casa segura”, permitiendo la supervivencia de la flora simbiótica durante los brotes de diarrea<sup>3,12</sup>.

El tener un mecanismo de reposición de la flora intestinal es probablemente importante en países en vías de desarrollo, donde la diarrea es frecuente y severa, debido a la malnutrición y a la falta de agua potable. El disponer de este mecanismo de recuperación puede ser altamente ventajoso para la supervivencia en estos países. En el mundo industrializado, la alta calidad de la atención médica y de las condiciones ambientales, con buena alimentación y disponibilidad de agua potable, colaboran a extender la idea de que el apéndice no tiene importancia fisiológica<sup>11,12</sup>. Esto se ve apoyado por el hecho de que más del 5% de la población del mundo desarrollado está apendicectomizada, sin que, aparentemente, se hayan observado efectos negativos a largo plazo.

Por otra parte, también se ha señalado la posible relación del apéndice vermiforme con la infección por *C. difficile*<sup>20,21</sup>. Según algunos estudios, la apendicectomía supondría un factor de riesgo para la infección por *C. difficile*, para la recurrencia de dicha infección y para la necesidad de tratamiento quirúrgico mediante colectomía. Esta posible protección frente a la infección por *C. difficile* se debería a la función del apéndice como reservorio de la flora intestinal normal y a la capacidad del

apéndice para montar una respuesta de anticuerpos para la toxina A del *C. difficile*<sup>21</sup>. Otros estudios no ven tan clara esta relación entre la severidad de la infección y la ausencia de apéndice<sup>13</sup>.

### **1.1.6 Epidemiología de la apendicitis**

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de intervención quirúrgica por abdomen agudo. Aproximadamente, el 7% de las personas padecerán apendicitis a lo largo de su vida<sup>22</sup>. La epidemiología de esta enfermedad ha sido revisada en múltiples ocasiones, coincidiendo la mayoría de los autores en que se trata de una enfermedad que afecta preferentemente a adolescentes y adultos jóvenes, con un pico de incidencia en la 2ª y 3ª décadas de la vida. La edad promedio es de 31.3 años y la mediana es de 22 años, siendo la máxima incidencia entre los 10 y los 19 años de edad<sup>22,23</sup>. Su incidencia es muy baja en niños menores de 5 años. En mayores de 50 años, el riesgo de apendicitis es de 1 de cada 35 hombres y 1 de cada 50 mujeres. Por encima de 70 años, el riesgo de apendicitis cae a menos de un 1%<sup>24</sup>.

También se han encontrado diferencias relacionadas con la edad entre pacientes con apendicitis perforada y no perforada. Los niños y adultos jóvenes tienen mucha mayor tasa de apendicitis no perforada, mientras que los pacientes ancianos presentan una tasa similar entre apendicitis perforada y no perforada. Los niños más jóvenes tienen un mayor riesgo de perforación<sup>25</sup>.

Existe un ligero predominio en la afectación de los varones entre adolescentes y adultos jóvenes, con una ratio hombre:mujer de 1.3:1. Por encima de estas edades, esta ratio se iguala<sup>3</sup>. Los estudios existentes sugieren que, aunque los varones aún presentan mayor probabilidad de padecer apendicitis, las mujeres han experimentado un incremento en la tasa de apendicitis aguda en los últimos años<sup>26</sup>.

Se han publicado muchos trabajos en los que se aprecian amplias variaciones de la incidencia de apendicitis entre distintos países, diferentes regiones dentro del mismo país, y entre diferentes grupos raciales y ocupacionales. A este respecto, se ha propuesto que estas diferencias geográficas en la incidencia de apendicitis pueden ser debidas a las diferencias en el consumo de fibra en la dieta de las distintas zonas<sup>17</sup>. Esto explicaría el que la incidencia de apendicitis sea mayor en los países industrializados, donde la dieta es abundante en azúcares refinados y escasa en fibra; y que sea menos frecuentes en países en vías de desarrollo, donde la dieta presenta mucho mayor contenido en fibra<sup>26</sup>. También se han encontrado diferencias étnicas y geográficas en cuanto a la proporción de apendicitis perforadas. A este respecto, blancos e hispanos presentan mayor incidencia de apendicitis, comparados con afroamericanos y asiáticos en EEUU. Sin embargo, hispanos y asiáticos presentan una mayor tasa de perforación<sup>25</sup>. Aunque estas diferencias podrían atribuirse a diferencias culturales o a diferencias en cuanto al acceso a los servicios sanitarios, tras ajustar estas tasas según tipos de seguro sanitario, no puede descartarse la posibilidad de que la progresión de la enfermedad sea influida por la raza.

Varios trabajos se han centrado en valorar la influencia estacional en el desarrollo de apendicitis, encontrándose un pico de incidencia en primavera y verano<sup>27</sup>. La causa de esta tendencia estacional aún no está clara, aunque podría estar relacionada con la mayor frecuencia de infecciones intestinales tipo gastroenteritis en esta época. Estas infecciones producirían una hiperplasia linfoide intestinal, que podría provocar la obstrucción del apéndice, desarrollándose una apendicitis<sup>28</sup>.

También se ha relacionado la incidencia de apendicitis con la exposición a la contaminación del aire ambiental a corto plazo<sup>27,28,29</sup>. La exposición a ozono y dióxido de nitrógeno eran los factores de riesgo primarios<sup>29</sup>. El mecanismo por el que la polución ambiental aumenta el riesgo de apendicitis permanece desconocida. Se ha postulado que

la exposición a ozono provoca una activación del factor de necrosis tumoral (TNF), lo que podría inducir una respuesta inflamatoria. Por otro lado, la exposición a las emisiones de diesel ha mostrado aumentar la susceptibilidad a las infecciones pulmonares bacterianas y víricas, por afectación de las defensas antimicrobianas. Si ocurriera lo mismo con la inmunidad gastrointestinal, la contaminación ambiental podría aumentar el riesgo de invasión bacteriana, que podría acabar en apendicitis<sup>29</sup>.

Por último, cabe mencionar la disminución de la incidencia de apendicitis durante el embarazo, que va de 0.15 a 2.10 casos por cada 1000 embarazos, siendo la mayor incidencia durante el segundo trimestre de embarazo<sup>30</sup>. Existe una relación inversa entre embarazo y apendicitis, lo que sugiere un efecto protector de la maternidad. La causa de este efecto protector podría deberse a los cambios en el sistema inmune que se producen durante el embarazo<sup>30</sup>.

### **1.1.7 Fisiopatología y patogenia de la apendicitis aguda**

Clásicamente, se ha considerado que la obstrucción de la luz apendicular es la causa que inicia el desarrollo de la apendicitis aguda<sup>31</sup>. Sin embargo, un análisis crítico de los datos disponibles revela que existe poca evidencia de que la obstrucción de la luz apendicular sea la principal causa del desarrollo de apendicitis. Por el contrario, parece más probable que la apendicitis pueda desarrollarse por varias vías patogénicas<sup>32</sup>, que se exponen en el epígrafe 1.1.8.

Existen evidencias fundadas de que con la oclusión completa de la luz apendicular es probable que se desarrolle una apendicitis<sup>32</sup>. El apéndice tiene un diámetro luminal muy pequeño en relación con su longitud, con una capacidad de sólo 0.1ml. Si existiese una obstrucción proximal de la luz apendicular, una secreción de moco de tan sólo 0.5ml aumentaría la presión intraluminal hasta 60 cmH<sub>2</sub>O<sup>30</sup>.

Este aumento de la presión intraluminal provoca la distensión del apéndice, lo que produce una estimulación de terminaciones nerviosas de fibras viscerales aferentes sensibles al estiramiento, que son las responsables del dolor vago y difuso en mesogastrio en los primeros momentos de la enfermedad. La distensión apendicular también puede estimular el peristaltismo, lo que puede provocar un dolor cólico superpuesto al visceral en fases tempranas<sup>23</sup>. La distensión creciente causa náuseas y/o vómitos reflejos en muchas ocasiones, con un aumento progresivo del dolor visceral.

Conforme aumenta la presión intraluminal, se excede la presión venosa y se desarrolla isquemia de la mucosa. Cuando la presión intraluminal pasa de 85mmHg, se produce una trombosis de las vénulas que drenan el apéndice, mientras que aún existe flujo de entrada, lo que provoca ingurgitación y congestión vascular<sup>3</sup>. Al pco tiempo, la inflamación alcanza a la serosa del apéndice y al peritoneo parietal adyacente, produciéndose la característica migración del dolor hacia la fosa iliaca derecha<sup>23</sup>.

Debido a la congestión vascular, la mucosa apendicular se isquemia y se producen ulceraciones, con lo que se pierde la barrera mucosa y comienza la invasión de la pared apendicular por las bacterias intraluminales. Esta disrupción de la mucosa con invasión bacteriana e inflamación son hallazgos patológicos característicos en estadios tempranos de la apendicitis<sup>17</sup>. Al ir aumentando la distensión apendicular, se afecta primero el retorno venoso y luego el flujo arteriolar, afectándose en primer lugar las zonas con la irrigación más precaria, por lo que se desarrollan infartos elipsoidales en el borde antimesentérico del apéndice, que acaban en perforación. Por lo general, la perforación suele producirse justo distal al punto de obstrucción, debido a la influencia del diámetro sobre la tensión intraluminal<sup>23</sup>. Además, el estancamiento del contenido intraluminal provoca un sobrecrecimiento bacteriano en el moco espeso del apéndice. Al producirse

la perforación, este contenido se vierte a la cavidad, provocando una peritonitis o la formación de un absceso.

El tiempo necesario para que la enfermedad progrese a gangrena y perforación es muy variable, siendo la media de duración del dolor abdominal de 46.2 horas en pacientes con apendicitis gangrenosa, y de 70.9 horas en pacientes con perforación apendicular<sup>33</sup>.

Sin embargo, esta secuencia no es irreversible y existen casos de apendicitis aguda que regresan de forma espontánea, aunque la frecuencia con la que ocurre este hecho es desconocida. Una explicación sería el que el aumento de presión intraluminal devuelva el material que ha provocado la obstrucción al interior del ciego, aliviando la distensión y el proceso inflamatorio antes de que tenga lugar la gangrena<sup>17</sup>.

### **1.1.8 Factores patogénicos en la apendicitis aguda**

#### **a) Obstrucción:**

Aunque el concepto de obstrucción de la luz apendicular como mecanismo patogénico del desarrollo de una apendicitis es atractivo, lo cierto es que sólo se ha identificado un factor desencadenante de la obstrucción en aproximadamente el 50% de los pacientes. Se han propuesto como agentes productores de obstrucción a los **fecalitos**<sup>34</sup>. La explicación estaría en la dieta con bajo contenido en fibras que se sigue en los países industrializados y que predispone a la formación de fecalitos. Sin embargo, existen otros estudios con resultados opuestos<sup>35,36</sup>.

También se ha postulado a la **hiperplasia linfoide** como causa de la obstrucción de la luz apendicular, lo que podría explicar el pico de incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida, donde existe una mayor cantidad de tejido linfoide<sup>17</sup>.

Sin embargo, la hiperplasia linfoide es más común en apéndices no inflamados que en apendicitis agudas, en las cuales se encuentra en aproximadamente el 6% de los casos<sup>32</sup>.

**Tabla 1.** Patógenos que pueden infectar el apéndice, tal como aparece en Lamps L. Infectious causes of apendicitis. InfectDisClin N Am.2010;24:995-1018.

Virus	Bacterias	Hongos	Parásitos
sarampión	Salmonella sp	Mucormicosis	Enterobius vermicularis
Adenovirus	Shigella sp.	Histoplasmosis	Esquistosomas
Citomegalovirus	Yersinia		Entamoeba histolytica
Epstein-Barr	Actinomyces sp		Balantidium coli
	Campylobacter sp		Strongyloides stercoralis
	Clostridium		Toxoplasma
	Micobacterias		Echinococcus
	Rickettsia rickettsii		Trichuris sp
			Ascaris sp

#### b) Infección:

Otro mecanismo patogénico posible para la apendicitis es la infección. Se ha encontrado que las ulceraciones superficiales de la mucosa tienden a aparecer en etapas tempranas de la enfermedad, antes que la dilatación del apéndice. La ulceración de la mucosa sería provocada por una infección viral, que se seguiría de una invasión bacteriana<sup>37</sup>.

Por otra parte, existen apendicitis provocadas por agentes patógenos específicos. En la **tabla 1** se exponen algunos de los gérmenes que pueden provocar infecciones del apéndice vermiforme.

También se ha postulado la hipótesis de la **higiene**. Según esta teoría, la apendicitis sería desencadenada por una infección entérica durante la infancia y la primera

juventud. La epidemiología de la apendicitis que parece acompañar al aumento de la industrialización se asocia al aumento de la higiene. Cuando la higiene aumenta, la tasa de infecciones infantiles cae, reduciendo la inmunidad en la vida posterior<sup>19,32</sup>.

**c) Factores dietéticos:**

En cuanto a la dieta, existen observaciones de que la apendicitis es mucho menos frecuente en países subdesarrollados debido a su dieta rica en fibras y baja en azúcares refinados. Esta teoría estaría reforzada por el hecho de la disminución de la incidencia de apendicitis durante la II Guerra Mundial en aquellos países donde hubo un incremento del consumo de fibra y alimentos sin refinar<sup>38</sup>. Sin embargo, existen observaciones que contradicen esta teoría<sup>32</sup>.

**d) Isquemia:**

Se han observado casos poco frecuentes en los que la obstrucción del aporte sanguíneo al apéndice se asocia con cambios morfológicos parecidos a los de la colitis isquémica<sup>32</sup>.

**e) Traumatismos:**

Se han comunicado varios trabajos donde se asocia el sufrir un traumatismo abdominal cerrado con el desarrollo de apendicitis. Un estudio retrospectivo encontró que los niños que habían sufrido un traumatismo abdominal cerrado tenían una mayor posibilidad de desarrollar apendicitis que la población general<sup>39</sup>. Se aludió a la obstrucción luminal producida por el traumatismo como el mecanismo desencadenante. Sin embargo, el edema y hematoma del apéndice y/o el desgarro o hematoma del mesoapéndice que suele verse en estos casos, sugieren que el compromiso vascular puede

producirse sin necesidad de que exista obstrucción de la luz apendicular. Además, el compromiso vascular podría promover la invasión bacteriana de la pared apendicular.

**f) Factores genéticos:**

Algunos investigadores han sugerido un componente genético de susceptibilidad a desarrollar apendicitis. Esto explicaría las diferencias existentes entre diferentes razas en cuanto a tasa de apendicitis. También se ha observado que puede haber una asociación familiar, ya que es más probable que un individuo padezca apendicitis si uno o más miembros de su familia han sido apendicectomizados<sup>40</sup>. Sin embargo, separar la influencia ambiental, dietética y genética es muy difícil.

**g) Cuerpos extraños:**

Un objeto de densidad mayor que la del contenido cecal, puede introducirse en la luz apendicular y provocar una obstrucción. Son frecuentes los casos en los que se encontraron perdigones en el interior de apéndices, debido a la ingesta de carne de caza<sup>32</sup>.

**h) Hipersensibilidad de tipo I:**

Cuando existe apendicitis aguda focal, es probable que los eosinófilos estén más ampliamente distribuidos por la pared apendicular que los neutrófilos. Esto sugiere que la responsable del desarrollo de la apendicitis aguda sea una reacción de hipersensibilidad tipo I<sup>41</sup>.

Como conclusión, podemos decir que, en base a la evidencia disponible, es probable que existan varios factores etiológicos para producir apendicitis aguda. La vía final común de todos estos factores sería la invasión de la pared apendicular por las bacterias intraluminales.

### **1.1.9 Microbiología de la apendicitis aguda**

La comprensión de la bacteriología de la apendicitis aguda cambió radicalmente con la publicación del trabajo de referencia de Altemeier en 1938, donde se probó la naturaleza polimicrobiana de la infección apendicular<sup>42</sup>. Los estudios bacteriológicos revelan una amplia variedad de bacterias aerobias y anaerobias. Cuando se correlacionan con los hallazgos patológicos, parece que las bacterias aerobias predominan en fases tempranas de la apendicitis, con un cambio hacia una mezcla de patógenos aerobios y anaerobios conforme evoluciona la enfermedad<sup>43</sup>. Los gérmenes más frecuentemente aislados son *Bacteroides fragilis* (presente en el 70% de las apendicitis gangrenosas y perforadas) y *E. coli* (bacteria aerobia Gram negativa, presente en el 70% de los casos)<sup>23</sup>.

Por otro lado, la proporción y frecuencia relativa de las bacterias cultivadas en pacientes con apendicitis no son la misma que en el colon normal. Específicamente, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Enterobactercloacae*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Bacteroides vulgatus* y *Bacteroides distasonis* son menos frecuentemente encontradas de lo que cabría esperar<sup>17</sup>. La significación clínica de este hecho permanece sin aclarar.

La necesidad de realizar cultivos intraoperatorios en la apendicitis aguda continua siendo motivo de controversia. Teóricamente, el cultivo guiaría la antibioterapia. Sin embargo, existen muchos estudios que consideran que la toma sistemática de cultivo durante la apendicectomía resulta de poca utilidad y representa un gasto innecesario de recursos<sup>44,45</sup>.

Por otra parte, otros autores continúan dándole valor al cultivo intraoperatorio de rutina, afirmando que los cultivos rutinarios tienen valor para detectar cambios en los patrones de resistencia de los gérmenes implicados en la apendicitis<sup>46</sup>.

Actualmente, se propone el realizar cultivos sólo en grupos de riesgo seleccionados<sup>47</sup>. Estos grupos serían:

- Apendicitis gangrenosas y perforadas.
- Pacientes con menos de 10 años o mayores de 50 años.
- Pacientes inmunocomprometidos, en los que pueden estar implicados gérmenes poco habituales.

En estos grupos se ha observado una tasa significativamente más alta de cultivos positivos y complicaciones infecciosas postoperatorias. Fuera de estos grupos, el cultivo intraoperatorio tiene poca influencia en el manejo del paciente y en los resultados<sup>44,45,47</sup>.

### **1.1.10 Formas anatómo-patológicas de apendicitis.**

La apendicitis aguda se define como una inflamación del revestimiento interior del apéndice vermiforme que, posteriormente, se extiende a otras partes del órgano<sup>48</sup>. Los cambios inflamatorios pueden afectar al apéndice entero o sólo a parte de su longitud. Generalmente, la inflamación suele estar en el apéndice distal<sup>49</sup>.

Los cambios visibles más tempranos comprenden la dilatación de los vasos de la serosa y el embotamiento de la normalmente lisa y reluciente serosa. Cuando la enfermedad progresa, se forman abscesos intramurales y el órgano se dilata debido al edema de la pared. El mesoapéndice también se ve afectado en el proceso. Al progresar la enfermedad se llega a la apendicitis gangrenosa, caracterizada por un apéndice más o menos friable y una coloración púrpura, verde o negra. Si no se trata, sobreviene la perforación<sup>32</sup>.

## **Patrones histológicos de apendicitis aguda:**

### *Apendicitis catarral:*

La inflamación aguda limitada a la mucosa se conoce como apendicitis catarral. Algunos autores denominan a este hallazgo como “apendicitis incipiente”<sup>50</sup>.

Butler definió la apendicitis de la mucosa como el infiltrado de neutrófilos de la mucosa acompañado de ulceración mucosa<sup>49</sup>. Si la mucosa es normal pero existen neutrófilos en la luz, se ha usado el término de apendicitis aguda intraluminal, aunque no debería considerarse una verdadera apendicitis, ya que este hallazgo es frecuente en apéndices no inflamados<sup>50</sup>. Igual significado tiene el hecho de que el infiltrado de la mucosa se extienda a la submucosa, pero sin llegar a la muscularis. Algunas infecciones intestinales inespecíficas pueden causar inflamación de la mucosa apendicular, al igual que en otras partes del intestino, pudiendo ser el origen de estos hallazgos patológicos<sup>50</sup>.

### *Apendicitis flemonosa o supurativa:*

Se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos que implica la muscularis propia, generalmente circunferencial. La mucosa se encuentra inflamada y, generalmente, ulcerada. Otros cambios incluyen serositis fibrinopurulenta, microabscesos de pared y trombosis vascular. Recientemente, se ha demostrado que es frecuente la existencia de eosinófilos en la muscularis propia en la apendicitis aguda. La inflamación apendicular puede asociarse a la extravasación de mucina en la pared, a veces asociada a una reacción de cuerpo extraño del tipo de células gigantes. En estos casos, es importante distinguir este fenómeno de una neoplasia mucinosa<sup>32</sup>.

### Apendicitis gangrenosa y perforada:

El hallazgo que define la apendicitis gangrenosa es la necrosis de la pared apendicular, probablemente causada por trombosis vascular. La interrupción de la circulación normal puede explicar el hecho de la rápida evolución y altas tasas de perforación en pacientes con anemia de células falciformes y apendicitis aguda<sup>51</sup>.

### Periapendicitis:

La periapendicitis ocurre cuando existe un foco inflamatorio abdominopélvico situado fuera del apéndice, pero que causa una reacción inflamatoria en la superficie del apéndice<sup>32</sup>. La causa más frecuente es la enfermedad inflamatoria pélvica, siendo otras posibles causas los carcinomas del tracto gastrointestinal, neoplasias ováricas, diverticulitis, enfermedades urológicas y la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>52</sup>.

Se caracteriza por un acúmulo de células inflamatorias en la serosa y subserosa, generalmente asociado con una reacción de las células mesoteliales y un exudado fibrinopurulento. Suele haber muchas células inflamatorias crónicas y tejido de granulación. Esta inflamación puede extenderse hasta la capa externa de la muscular propia de la pared apendicular, pero, por definición, no hay inflamación transmural.

En la **tabla 2** se muestran los hallazgos macro y microscópicos más característicos de las diferentes formas anatomopatológicas de apendicitis aguda<sup>32</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de apendicitis aguda y sus correspondientes cambios macro y microscópicos. Extraído de Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(1):46-58. doi:10.1016/S1092-9134(00)90011-X

Patrón	Macroscopia	Microscopia	significancia
Inflamación intraluminal aguda	sin cambios visibles	Acumulación intraluminal de neutrófilos. No ulceración o infiltración transmural	Probablemente ninguna
Inflamación aguda de la mucosa	sin cambios visibles	Neutrófilos en la mucosa y ulceraciones, con o sin neutrófilos intraluminales	Puede no ser responsable de los síntomas del paciente. Considerar enteritis infecciosa
Inflamación aguda de mucosa y submucosa	sin cambios visibles	Igual que el anterior, pero con neutrófilos en la submucosa	Igual que el anterior
Apendicitis flemonosa	Dilatación y congestión de los vasos superficiales; exudado fibrinopurulento; pared engrosada; apéndice aumentado de diámetro y/o dilatado	Infiltración neutrofílica de mucosa, submucosa y muscularis propia. Inflamación transmural, ulceraciones extensas y abscesos intramurales frecuentes. Trombosis vascular.	Causa aceptada de los síntomas típicos de apendicitis.
Apendicitis aguda gangrenosa	Pared apendicular friable y de color púrpura, verde o negro.	Inflamación transmural con áreas de necrosis. Ulceración mucosa extensa	Se complicará con perforación si no se trata
Periapendicitis	Puede parecer normal, o bien presentar una serosa mate, congestiva y mostrar exudado	Inflamación de serosa y subserosa. El infiltrado no se extiende más allá de la muscularis propia externa	La causa se encuentra probablemente fuera del apéndice
Incremento de eosinofilos en la pared	sin cambios visibles	Más de 10 eosinófilos/mm <sup>2</sup> en la muscularis propia, en ausencia de otros cambios	Desconocida. Podría ser un suceso temprano en una apendicitis o no tener significación. Considerar parásitos o enteritis eosinofílica

## **1.2. ESTADO ACTUAL DEL DIAGNOSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA**

El diagnóstico de la apendicitis aguda continua siendo eminentemente clínico. Una cuidadosa historia clínica y exploración física pueden proporcionar el diagnóstico en muchos casos. El retraso o el error en el diagnóstico pueden convertir un caso relativamente no complicado en un caso con importantes complicaciones. De hecho, el retraso o error en el diagnóstico de apendicitis es una de las causas más frecuentes de denuncias por mala praxis hoy día<sup>57</sup>.

El diagnóstico de apendicitis va a basarse en la clínica, las pruebas de laboratorio y, en caso necesario, las pruebas de imagen.

### **1.2.1 Presentación clínica.**

#### 1.2.1.1 Sintomatología

No existe ningún signo o síntoma que pueda confirmar o excluir apendicitis por sí mismo. Por este motivo, es importante conocer la importancia relativa de signos y síntomas, expresada como razón de probabilidad, que representa el aumento de la probabilidad de que la enfermedad esté presente si el signo o síntoma existe, o inversamente, su ausencia si el signo o síntoma no existe<sup>54</sup>. En las **tablas 3 y 4** se muestran las razones de probabilidad de los síntomas y signos más comunes en la apendicitis aguda.

La forma típica de presentación de la apendicitis aguda es el **dolor abdominal** en un paciente joven que empeora progresivamente en un periodo de entre 12 y 24 horas. De hecho, el dolor abdominal está presente en más del 95% de los pacientes con apendicitis aguda<sup>55</sup>. Este dolor, suele ser difuso al principio, en la zona baja del epigastrio o en el área periumbilical, constante y de intensidad moderada. Después de un periodo variable, de entre 1 y 12 horas, el dolor se localiza en el cuadrante inferior derecho del abdomen<sup>23</sup>. El dolor no se alivia con la emisión de gases o heces y no se relaciona con la actividad o posición. Una vez que el dolor se localiza, los movimientos bruscos, incluyendo maniobras de Valsalva, producen un incremento del dolor<sup>17</sup>.

La posición del apéndice puede variar la localización del punto principal de dolor. Así, un apéndice retrocecal puede originar dolor en el flanco o en la espalda, un apéndice pélvico puede provocar dolor suprapúbico o clínica miccional<sup>55</sup>, un apéndice largo con la punta inflamada puede localizar el dolor en el cuadrante inferior izquierdo, y un apéndice retroileal puede manifestarse por dolor testicular. También la malrotación intestinal puede variar la localización del dolor somático en la apendicitis aguda<sup>23</sup>. Una cuarta parte de los pacientes puede presentar dolor en el cuadrante inferior derecho de inicio<sup>17</sup>.

La **anorexia** también es un hallazgo frecuente en la apendicitis aguda, apareciendo en un 90% de los pacientes. Es tan constante que su ausencia debería de hacer dudar del diagnóstico.

Entre un 60 y un 80% de los pacientes presentan **náuseas y vómitos**, si bien no suelen ser intensos ni prolongados. La causa de los vómitos es la estimulación neural y el ileo. De forma característica, los vómitos son posteriores a la aparición del dolor. Si aparecen antes, el diagnóstico de apendicitis es poco probable<sup>17,23</sup>.

La **diarrea** es un hallazgo poco frecuente, aunque también ha sido descrito en pacientes con apendicitis. Su presencia no descarta por sí misma el diagnóstico de apendicitis<sup>17</sup>.

**Tabla 3.** Razones de probabilidad de los síntomas más frecuentes de apendicitis aguda, extraído de Phillips RL, Bartholomew LA, Dovey SM, Fryer GE, Miyoshi TJ, Green LA. Learning from malpractice claims about negligent, adverse events in primary care in the United States. Quality Safety Health Care 2004;13:121-6.

SÍNTOMAS	LR POSITIVO	INCREMENTO EN LA PROBABILIDAD POSTTEST	LR NEGATIVO
<b>Dolor en FID</b>	7,31-8,46	Probabilidad moderada	0-0,28
<b>Migración del dolor</b>	3,18	Pequeño incremento	0,50
<b>Dolor antes que vómitos</b>	2,76	Pequeño incremento	-----
<b>No antecedentes de dolor similar</b>	1,50	No es útil	0,323
<b>Anorexia</b>	1,27	No es útil	0,64
<b>Náusea</b>	0,69-1,20	No es útil	0,70-0,84
<b>Vómitos</b>	0,92	No es útil	1,12

LR de 5-10: su presencia aumenta moderadamente la probabilidad de la enfermedad.

LR de 2-5: puede incrementar la probabilidad de la enfermedad.

LR<2: no es probable que el síntoma cambie la probabilidad de la enfermedad

FID: fosa iliaca derecha.

**Tabla 4.** Razones de probabilidad de los signos más frecuentes de apendicitis aguda, extraído de Phillips RL, Bartholomew LA, Dovey SM, Fryer GE, Miyoshi TJ, Green LA. Learning from malpractice claims about negligent, adverse events in primary care in the United States. Quality Safety HealthCare 2004;13:121-6.

SÍGNOS	LR POSITIVO	INCREMENTO EN LA PROBABILIDAD POSTTEST	LR NEGATIVO
<b>Rigidez</b>	3,76	Pequeño incremento	0,82
<b>Sensibilidad en FID</b>	2,30	Pequeño incremento	0,0-0,1
<b>Signo del psoas</b>	2,38	Pequeño incremento	0,90
<b>Sensibilidad al rebote</b>	3,70	Pequeño incremento	0,43
<b>Fiebre</b>	1,94	No es útil	0,58
<b>Defensa</b>	1,65-1,78	No es útil	0,27
<b>Dolor en tacto rectal</b>	0,83-5,34	No es útil	1,12

LR de 5-10: su presencia aumenta moderadamente la probabilidad de la enfermedad.

LR de 2-5: puede incrementar la probabilidad de la enfermedad.

LR<2: no es probable que el síntoma cambie la probabilidad de la enfermedad

FID: fosa iliaca derecha

### 1.2.1.2. Exploración Física

El hallazgo más frecuente en la exploración de un paciente con apendicitis es la sensibilidad abdominal, que ocurre en el 95% de los pacientes. El paciente puede presentarse adoptando una posición antiálgica, en decúbito lateral derecho con la pierna derecha flexionada, o bien en posición fetal<sup>55</sup>.

La palpación del abdomen muestra dolor localizado en el cuadrante inferior derecho, hipersensibilidad de rebote, defensa voluntaria e involuntaria y rigidez, que serán más o menos evidentes en función del tiempo de evolución del cuadro y de la posición del apéndice. Así, un apéndice retrocecal presentará menos sensibilidad a la palpación<sup>17</sup>. También puede aparecer hiperestesia cutánea en la zona de máxima sensibilidad.

Se han descrito algunos signos exploratorios característicos de la apendicitis aguda, aunque se presentan en menos del 40% de los pacientes, por lo que su ausencia no puede descartar el diagnóstico<sup>55</sup>. Estos signos son los siguientes:

- Signo de Blumberg: Dolor a la descompresión de la fosa iliaca derecha.
- Signo de Dunphy: Aumento del dolor en fosa iliaca derecha al toser.
- Signo de Rovsing: Al percutir o palpar el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, el dolor se refleja en la fosa iliaca derecha.
- Signo del psoas: Dolor en la fosa iliaca derecha al extender la pierna derecha.
- Signo del obturador: Dolor en la fosa iliaca derecha a la flexión y rotación interna del miembro inferior derecho.

Todos estos signos van a depender de la posición del apéndice y de su relación con estos músculos y del grado de inflamación del apéndice.

Otro hallazgo frecuente es la elevación de la temperatura entre 37.5°C y 38°C. Sin embargo, entre el 25 y el 50% de los pacientes con apendicitis, presentan una temperatura normal. Una diferencia superior a 1°C entre la temperatura axilar y la temperatura rectal indica inflamación pélvica, que puede deberse a apendicitis o a otras causas<sup>55</sup>.

El examen pélvico en mujeres y el tacto rectal en todos los pacientes aporta poco para aumentar la precisión diagnóstica, aunque es útil en caso de apendicitis aguda con presentación atípica en la que se sospecha apéndice en posición retrocecal o pélvica, o para descartar otras causas de dolor abdominal en cuadrantes inferiores del abdomen<sup>17,55</sup>.

### 1.2.1.3 Variantes clínicas de presentación.

#### **Apendicitis perforada:**

La perforación ocurre en aproximadamente el 20 al 30% de los pacientes con apendicitis, siendo más frecuente en pacientes menores de 3 años y mayores de 50 años. En general, estos pacientes van a tener una mayor duración de los síntomas.

Las características clínicas principales de la apendicitis perforada son el aumento de la intensidad del dolor abdominal, la peritonitis, focal o generalizada, fiebre de más de 38°C y taquicardia<sup>17</sup>. La taquicardia constituye un signo característico de la severidad de la enfermedad.

Los pacientes que presentan apendicitis perforada presentan la mayor parte de la mortalidad y morbilidad asociada a la apendicitis aguda, lo que remarca la importancia del diagnóstico precoz de la apendicitis.

### **Absceso periapendicular**

El desarrollo de un absceso periapendicular se ha comunicado en un 10% de los pacientes con apendicitis<sup>17</sup>. La presentación habitual es la de un paciente que ha sufrido dolor en fosa iliaca derecha asociado a fiebre durante 1 o 2 días y que se han resuelto espontáneamente. A los 7 o 10 días, reaparece la fiebre y el paciente nota molestias leves o moderadas en la fosa iliaca derecha. La exploración física mostrará una masa palpable en dicha zona. Una prueba de imagen confirmará el diagnóstico en la mayoría de los casos.

### **Apendicitis crónica y recurrente**

El término **apendicitis recurrente** hace referencia a una forma de presentación en la que el paciente refiere episodios leves y autolimitados de dolor en fosa iliaca derecha que se resuelven espontáneamente en horas. El diagnóstico se hace de forma retrospectiva, tras realizar una apendicectomía en un paciente que ha sufrido episodios previos de dolor más leve. De hecho, un 9% de los pacientes evaluados por apendicitis aguda refieren una historia de síntomas similares<sup>54</sup>. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen frecuentemente signos de inflamación tanto aguda como crónica.

Se habla de **apendicitis crónica** en aquellos pacientes que refieren un dolor constante y bien localizado en la fosa iliaca derecha sin otra enfermedad abdominal o pélvica identificable. El diagnóstico se confirma si la apendicectomía alivia los síntomas y los hallazgos patológicos incluyen inflamación crónica del apéndice<sup>17</sup>.

#### 1.2.1.4 Presentaciones atípicas

Aproximadamente, la cuarta parte de los pacientes con apendicitis aguda se presentan con síntomas y signos atípicos. El peligro en estos casos está en que puede retrasarse el diagnóstico, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad.

Hay tres factores que se han asociado a la mayoría de las presentaciones atípicas: las edades extremas, la posición del apéndice en el abdomen, y las condiciones asociadas del paciente, como el embarazo, la enfermedad de Crohn, administración previa de antibióticos o agentes inmunosupresores, o convalecencia de otra intervención<sup>3</sup>.

#### **Apendicitis en la infancia**

El 5% de las apendicitis ocurre en niños menores de 5 años, y casi todas las que ocurren en menores de 3 años se diagnostican después de que se perforan<sup>53</sup>. La causa más aceptada de este hecho es el retraso en el diagnóstico<sup>3, 54, 55</sup>.

Las causas de este retraso en el diagnóstico son varias. En primer lugar, muchos de estos niños no hablan aún o no se expresan con claridad, lo que hace que no puedan explicar bien sus síntomas. Por otro lado, los niños pueden ser menos expresivos con respecto a su dolor, por lo que éste puede ser infravalorado por el médico. Además, los síntomas de la apendicitis infantil pueden solaparse con los de otras enfermedades comunes en la infancia, como la gastroenteritis o la constipación.

Varios estudios han mostrado que en los niños los síntomas y signos de la apendicitis pueden presentarse de forma diferente<sup>53, 56</sup>. Así, en más del 50% de los niños no existe migración del dolor, anorexia, sensibilidad focalizada en la fosa iliaca derecha o hipersensibilidad de rebote. La fiebre, los vómitos y la distensión abdominal son

prominentes. La irritabilidad y el letargo pueden ser comunes. La sensibilidad abdominal difusa es más frecuente que la focalizada.

### **Apendicitis en el anciano**

La apendicitis representa un 7% de los dolores abdominales de pacientes mayores atendidos en el Departamento de Urgencias. En las personas mayores, es más probable que se den presentaciones atípicas, menos agudas, y que tarden más en buscar atención médica<sup>57</sup>. Además, con el incremento de edad, aumentan las patologías a considerar en el diagnóstico diferencial, a la vez que disminuye la probabilidad de que un dolor abdominal esté causado por una apendicitis. A este hecho se le suma el que el paciente mayor suele ser más estoico ante el dolor. Todos estos factores hacen que estos pacientes se presenten con fases avanzadas de la enfermedad, llegando la tasa de perforación a un 72%<sup>58</sup>. Este espectro de población puede beneficiarse especialmente del uso de pruebas de imagen<sup>57</sup>.

La elevada tasa de perforaciones se ha achacado al retraso en el diagnóstico debido a los factores anteriormente descritos, aunque también se ha especulado con diferencias anatómicas en el apéndice que facilitarían la perforación, como un apéndice atrófico, con riego disminuido y una menor respuesta inflamatoria<sup>17</sup>.

Las tasas de morbilidad reportadas en personas mayores superan el 50%, probablemente relacionadas con la alta tasa de perforación y con las comorbilidades asociadas<sup>17</sup>.

### **Apendicitis durante el embarazo**

La apendicitis es la causa más común de cirugía no obstétrica en pacientes embarazadas<sup>59</sup>. El retraso en el diagnóstico puede traer graves consecuencias para el feto.

La perforación apendicular conlleva unas tasas de pérdida del feto de entre el 20 y el 25% y una mortalidad materna del 4% <sup>57</sup>.

El diagnóstico de apendicitis en estas pacientes es dificultoso, debido a que el dolor abdominal, las náuseas y vómitos son frecuentes durante el primer trimestre de embarazo, por lo que existe un bajo índice de sospecha inicial ante estos síntomas. Por otra parte, conforme avanza la gestación, la posición del apéndice dentro del abdomen va cambiando, por lo que la localización del dolor y sus irradiaciones también pueden cambiar <sup>17,57</sup>. La leucocitosis es normal durante el embarazo, por lo que su interpretación en la analítica es difícil.

### **1.2.2 Pruebas de laboratorio**

Clásicamente, se ha considerado a la clínica como la piedra angular en el diagnóstico de apendicitis, dándole menos importancia a los test de laboratorio, debido a su supuesto menor poder discriminatorio. Sin embargo, contrariamente a la opinión común, las pruebas de laboratorio de respuesta inflamatoria parecen ser, al menos, tan discriminativos como los descriptores clínicos de irritación peritoneal, especialmente en apendicitis avanzadas<sup>60</sup>. Es cierto que no hay ningún test de laboratorio diagnóstico de apendicitis, aunque ésta es improbable en el caso de que las cifras de leucocitos, neutrófilos y proteína C reactiva (PCR) sean normales<sup>61</sup>.

Los marcadores que se han utilizado con más frecuencia para el diagnóstico de apendicitis son los siguientes:

### 1.2.2.1 Leucocitosis y neutrofilia

El conteo de leucocitos es la prueba de laboratorio más utilizada para el diagnóstico de apendicitis aguda, ya que resulta una prueba sencilla, barata y accesible. El hallazgo más usual suele ser una leucocitosis moderada ( $15000/\text{mm}^3$ ), mientras que cifras superiores a  $18000/\text{mm}^3$  suelen relacionarse con formas complicadas de apendicitis<sup>62</sup>. En varios estudios, se ha encontrado que el grado de sensibilidad y especificidad de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis aguda es del 67-97,8% y del 31,9-80%, respectivamente<sup>63</sup>.

Muchos estudios sostienen que el conteo de leucocitos es el primer parámetro que se eleva en la inflamación del apéndice<sup>64</sup>. Sin embargo, la elevación de los leucocitos es un hallazgo común en muchos procesos inflamatorios que forman parte del diagnóstico diferencial<sup>62</sup>

El porcentaje de neutrófilos también es un parámetro utilizado en el diagnóstico de apendicitis aguda, con una sensibilidad y especificidad del 60,1% y del 76,9%, respectivamente<sup>65</sup>. Una modesta elevación de los polimorfonucleares mayor de  $7-7,5 \times 10^9$  células/L proporciona un rango de sensibilidad del 71 al 89% y una especificidad del 48 al 80% en el diagnóstico de apendicitis aguda<sup>60</sup>. Aunque algunos estudios han relacionado el porcentaje de neutrófilos con la existencia de necrosis y perforación apendicular, otros estudios no han encontrado esta relación como estadísticamente significativa<sup>62</sup>.

En numerosos estudios se ha evidenciado que el conteo de leucocitos y la neutrofilia no pueden usarse como única prueba diagnóstica de apendicitis aguda, debido a su insuficiente sensibilidad y especificidad. También se ha comprobado que sus niveles no guardan relación con la severidad de la inflamación<sup>60,66</sup>.

### 1.2.2.2 Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es un marcador inflamatorio inespecífico que se usa rutinariamente en muchos hospitales como ayuda al diagnóstico de pacientes con abdomen agudo<sup>67</sup>. Es una proteína de fase aguda producida en el hígado. Sus niveles séricos experimentan un incremento entre las 8 y 12 horas después del establecimiento de un proceso inflamatorio, mostrando un pico entre las 24 y las 48 horas, siendo este pico más tardío que el de los leucocitos<sup>68</sup>. Los valores de PCR superiores a 10 mg/l presentan una sensibilidad del 65-85% y una especificidad del 59-73%<sup>60,68</sup>.

Los niveles en sangre de PCR van a depender del tiempo de evolución del proceso inflamatorio. Algunos autores propugnan que niveles muy elevados de PCR se correlacionan con formas complicadas de apendicitis, lo que podría ayudar al cirujano a decidir la vía de abordaje<sup>69</sup>. Por tanto, la PCR sería un buen predictor de perforación apendicular, pero su valor diagnóstico como determinación aislada estaría bastante limitado para la apendicitis en general<sup>68,69</sup>.

### 1.2.2.3 Proporción neutrófilos / linfocitos

En los últimos años, algunos autores han informado que el índice neutrófilos/linfocitos es un predictor de inflamación que puede ser útil en el diagnóstico de apendicitis aguda<sup>70</sup>. El índice neutrófilos/linfocitos sería superior a la PCR para evaluar la fase aguda de una enfermedad infecciosa, ya que el pool de neutrófilos de la médula ósea responde más rápidamente a la infección que las proteínas de fase aguda, sintetizadas en el hígado en respuesta a la interleukina 6<sup>71</sup>.

El índice neutrófilos/linfocitos también sería más sensible que el conteo de leucocitos para el diagnóstico y severidad de la apendicitis aguda, debido a que los

neutrófilos están aumentados y los linfocitos disminuidos en una enfermedad infecciosa como la apendicitis<sup>71</sup>.

Un valor de corte del índice neutrófilos/linfocitos de 4,68 puede diferenciar un apéndice normal de uno inflamado. Este valor de corte tiene una sensibilidad de 65,3 y una especificidad de 57,4. Otros estudios señalan valores de corte de 5 y de 8 para apendicitis<sup>71,72</sup> Un índice superior a 5,74 parece estar relacionado con la existencia de una apendicitis gangrenosa, con una sensibilidad del 70,8% y una especificidad del 48,5<sup>70</sup>. Sin embargo, un índice normal no excluye la posibilidad de apendicitis aguda<sup>70,71</sup>.

#### 1.2.2.4 Bilirrubina

El aumento de la bilirrubina sérica se ha relacionado con la existencia de apendicitis, sobre todo con apendicitis perforadas<sup>73-75</sup>. La explicación a este ascenso de la bilirrubina estaría en la alteración sobre la excreción de bilirrubina en los canalículos biliares provocada por endotoxinas liberadas en una bacteriemia<sup>74</sup>. Este hecho puede ocurrir en cualquier apendicitis, aunque es más frecuente en apendicitis gangrenosas o perforadas. Todo esto ha hecho que se plantee la medición de los niveles de bilirrubina como marcador de apendicitis.

Algunos estudios muestran que pacientes con la bilirrubina aumentada tienen una mayor probabilidad de tener apendicitis que aquellos con cifras normales de bilirrubina, mostrando una especificidad del 88% y un valor predictivo positivo del 91%<sup>74,75</sup>.

La mayoría de los estudios realizados se refieren a la medición de la bilirrubina sérica como marcador para distinguir entre apendicitis perforadas y apendicitis no complicadas, con el objeto de priorizar el tratamiento. Algunos estudios han mostrado

una especificidad de hasta un 86% para perforación o gangrena apendicular<sup>73</sup>. Sin embargo, un reciente metanálisis ha concluido que la bilirrubina por sí sola no es un marcador potente de perforación apendicular, aunque puede ser útil incluido en algún score<sup>74</sup>.

#### 1.2.2.5 Procalcitonina

La procalcitonina es un precursor de la hormona calcitonina que se encuentra elevado en pacientes con procesos inflamatorios o infecciosos severos. Esta elevación comienza entre las 2 y 4 horas, alcanzando valores elevados entre las 8 y 24 horas, manteniéndose dichos niveles mientras persiste el proceso inflamatorio. En general, existe una buena correlación entre niveles de procalcitonina y severidad de la enfermedad y pronóstico en trauma, quemados, infecciones y sepsis<sup>76</sup>. En sujetos sanos, los niveles circulantes de procalcitonina son muy bajos, pero pueden incrementarse mucho en respuesta a una infección bacteriana sistémica. Debido a esta razón, se ha propuesto a la procalcitonina como marcador de severidad en apendicitis<sup>77</sup>.

En algunos estudios se ha encontrado que sólo el 14,3% de los pacientes con apendicitis presentaban un incremento de la procalcitonina por encima de 0,5ng/ml, lo que evidencia una baja sensibilidad, que desaconseja su uso como prueba de rutina<sup>78</sup>. Conforme aumenta la severidad de la apendicitis, los niveles de procalcitonina se vuelven más altos, llegando a tener una sensibilidad del 73% para apendicitis perforadas<sup>77</sup>. La causa de esta baja sensibilidad para apendicitis no complicadas puede estar en el hecho de que, la apendicitis no complicada no produce una translocación bacteriana significativa, por lo que no se produce el aumento de procalcitonina inducido por lipopolisacáridos de la membrana bacteriana<sup>78</sup>.

#### 1.2.2.6 Volumen plaquetario:

Existe un descenso estadísticamente significativo del volumen plaquetario en pacientes con apendicitis aguda, comparándolo con el de pacientes sanos, presentando una sensibilidad del 73% y una especificidad del 84%, según algunos autores<sup>63</sup>. El tamaño de las plaquetas está relacionado con su función y actividad. La disminución de tamaño se ha relacionado con enfermedades con alto componente inflamatorio<sup>79</sup>. El mejor punto de corte para apendicitis aguda estaría en 7.4 fl. Esta determinación aumentaría la sensibilidad y el valor predictivo negativo del conteo de leucocitos<sup>63</sup>.

#### 1.2.2.7 Amiloide sérico A (SAA)

La proteína sérica amiloide A forma parte de una familia de apoproteínas que son secretadas en presencia de procesos inflamatorios, tales como infecciones, quemaduras o rechazo de injertos. Su secreción comienza a las pocas horas del inicio de la inflamación, alcanzando su pico a los 2-3 días y volviendo a sus niveles basales pasados 5-7 días<sup>80</sup>. Los sujetos sanos tienen cifras de SAA inferiores a 9.7 mg/l<sup>81</sup>. En un estudio se comprobó que existe una elevación más precoz y más intensa de SAA que de PCR o leucocitos en casos de apendicitis aguda, concluyendo que la SAA es un marcador no específico pero sí precoz para apendicitis aguda, con un mayor rango dinámico que la PCR<sup>80</sup>.

#### 1.2.2.8 Otros biomarcadores

Continuamente, se están publicando nuevos trabajos valorando la eficacia y la rentabilidad diagnóstica de nuevos marcadores para el diagnóstico precoz de la apendicitis, en un intento de disminuir el tiempo en diagnóstico y en reducir el uso de pruebas de imagen. Algunos de ellos han demostrado tener un buen valor discriminatorio o una mejor sensibilidad que los leucocitos, neutrófilos o PCR, pero su elevado coste o la

necesidad de mucho tiempo para su determinación han hecho que no sean aplicables en la práctica clínica. Otros, por el contrario, no han demostrado tener ventajas sobre las determinaciones analíticas habituales (leucocitos, neutrófilos y PCR). Algunos de los biomarcadores estudiados son la interleukina 6<sup>82,83</sup>, la interleukina 8<sup>84</sup>, haptoglobina, factor estimulante de colonias de granulocitos<sup>84</sup>, mieloperoxidasa o matriz de metaloproteína 9<sup>83</sup>.

La Interleukina 6 es una citoquina que juega un papel importante en la activación de la respuesta inflamatoria aguda. Sus niveles séricos aumentan en fases tempranas de la apendicitis y su concentración también se incrementa con el grado de inflamación. Aunque hay estudios donde se muestra una relación entre los niveles de interleukina 6 y apendicitis aguda, no se ha demostrado que mejoren el diagnóstico de apendicitis<sup>83</sup>.

El factor estimulante de colonias de granulocitos actúa en la médula ósea para estimular la producción y lanzamiento de granulocitos a la sangre periférica y está sobreexpresado en la apendicitis aguda. Además, sus niveles séricos se correlacionan con la severidad de la inflamación, por lo que podrían ayudar a determinar la severidad de la apendicitis<sup>84</sup>.

Ninguna de las determinaciones de laboratorio ha demostrado un elevado poder discriminatorio por sí misma, aunque la combinación de estos biomarcadores, entre sí y con datos clínicos y exploratorios puede aumentar sus prestaciones para distinguir a pacientes con apendicitis aguda.

### **1.2.3 Scores diagnosticos**

Los scores diagnósticos para la apendicitis aguda surgen como un intento de establecer criterios de clasificación sencillos y fiables para facilitar la discriminación entre aquellos pacientes con alta probabilidad de padecer apendicitis y aquellos pacientes con baja probabilidad. El objetivo de estos scores es reducir costes y evitar retrasos en el diagnóstico, así como discriminar qué pacientes pueden ser dados de alta con escaso riesgo de estar desarrollando una apendicitis. Las características ideales de estos sistemas de puntuación son el ser prácticos, no invasivos y el no requerir mucha experiencia para su uso<sup>85</sup>. A continuación se describen algunos de los sistemas de puntuación más utilizados.

#### **1.2.3.1 Score de Alvarado**

En 1986, Alfredo Alvarado diseñó un sistema de puntuación, también conocido por el acrónimo MANTRELS, basado en síntomas, signos y test diagnósticos en pacientes con sospecha de presentar una apendicitis aguda. El sistema otorgaba una puntuación que iba de 0 a 10 puntos<sup>86</sup> (**Tabla 5**).

El score de Alvarado estratifica la probabilidad de padecer apendicitis de los pacientes con dolor abdominal. Según la puntuación, establece recomendaciones para el alta, la observación o la intervención quirúrgica<sup>86</sup>:

- Alvarado 1-4: probabilidad baja de padecer apendicitis. Recomendación: alta.
- Alvarado 5-6: probabilidad intermedia de padecer apendicitis. Recomendación: Observación.

- Alvarado 7-10: probabilidad alta de padecer apendicitis. Recomendación: Cirugía.

**Tabla 5.** Puntuación del score de Alvarado

Dolor migratorio en fosa iliaca derecha	1 punto
Náuseas o vómitos	1 punto
Anorexia	1 punto
Dolor en fosa iliaca derecha	2 puntos
Dolor a la descompresión	1 punto
Temperatura > 37.2°C	1 punto
Leucocitosis	2 puntos
Neutrofilia	1 puntos

En varios trabajos se ha sugerido la conveniencia de realizar pruebas de imagen en los casos de puntuaciones intermedias<sup>87</sup>.

Se han realizado una gran cantidad de estudios para valorar la potencia del score de Alvarado para seleccionar a los pacientes con apendicitis. En una revisión sistemática del 2011<sup>88</sup> se observó que un Alvarado de 5 funciona bien como punto de corte para descartar apendicitis. La precisión diagnóstica para apendicitis con un punto

de corte de 7 puntos no fue suficientemente específica en ninguno de los grupos de pacientes estudiados como para indicar cirugía.

También se ha achacado al score de Alvarado una menor capacidad discriminatoria en mujeres en edad fértil y en niños<sup>88</sup>. En el caso de las mujeres en edad fértil, la menor capacidad discriminatoria puede deberse a la existencia de patología ginecológica con signos y síntomas parecidos<sup>88,89</sup>. En el caso de los niños, se asocia la menor capacidad de relatar los síntomas que presentan los niños más pequeños y la mayor frecuencia de presentaciones atípicas<sup>56</sup>, lo que hace que la eficacia del score de Alvarado sea menor.

Las principales debilidades del score de Alvarado son el que está basado en una revisión retrospectiva de pacientes en la que todos fueron operados, mientras que el score está pensado para usarse en pacientes con sospecha de apendicitis. Además, no se utilizó un modelo matemático apropiado para identificar a las variables con valor independiente para el diagnóstico ni para determinar su peso en el score. Asimismo, se pierde capacidad discriminatoria debido a que las variables son dicotómicas<sup>90</sup>.

### 1.2.3.2 Appendicitis Inflammatory Response Score (AIR score)

Andersson publicó en 2008 un nuevo score para la identificación de pacientes con apendicitis aguda<sup>90</sup>. El objetivo de este score era mejorar la capacidad discriminatoria del score de Alvarado. Para ello, se utilizó un modelo matemático enfocado en detectar apendicitis avanzada, incorporando marcadores inflamatorios que habían demostrado poseer un alto poder discriminatorio<sup>60</sup>. Por otro lado, en vez de variables dicotómicas, se

realizó una estratificación de las variables según la severidad de los síntomas y signos. Las variables analíticas se dividieron en intervalos.

El score resultante de este proceso puede tener una puntuación de 0 a 12 (**tabla**

6). Según la puntuación obtenida, los pacientes quedan englobados en tres zonas:

- De 0 a 4: Baja probabilidad de apendicitis. El paciente puede ser dado de alta.
- De 5 a 8: Zona indeterminada. El paciente puede ser ingresado para observación y reevaluaciones, realizarse una prueba de imagen o una laparoscopia exploradora, según la costumbre del centro.
- De 9 a 12: Alta probabilidad de apendicitis. Se propone intervención quirúrgica.

Este score, probablemente, funcione mejor que el de Alvarado en niños, debido a que sus variables son más fáciles de aplicar en los niños, ya que términos como anorexia, náuseas o migración del dolor pueden ser difíciles de comprender para ellos<sup>91</sup>.

El AIR score presenta la misma potencia que el de Alvarado para descartar apendicitis (pacientes con score de 0 a 4), aunque presenta una mayor especificidad para el diagnóstico de apendicitis en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo. Sin embargo, su sensibilidad para estos pacientes es baja, lo que se manifiesta como una importante cantidad de pacientes con apendicitis clasificados como de riesgo intermedio<sup>92</sup>.

**Tabla 6.** Puntuación del AIR score<sup>90</sup>

Vómitos		1
Dolor en fosa iliaca derecha		1
Dolor de rebote o defensa muscular	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	3
Temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$		1
Porcentaje de neutrofilos	70-84%	1
	$\geq 85\%$	2
Leucocitos	10000-14900	1
	$\geq 15000$	2
PCR	10-49g/L	1
	$\geq 50\text{g/L}$	2

### 1.2.3.3 R.I.P.A.S.A score

RIPASA es el acrónimo para Raja Isteri Pengiran Anak Saleha (RIPAS) Appendicitis. El RIPAS es el hospital del sultanato de Brunei donde se desarrolló este score. Este sistema surge cuando aparecen estudios donde se aprecia que el score de Alvarado presenta una menor sensibilidad y especificidad cuando se aplica a una población con alimentación y etnia completamente diferente de la occidental<sup>93</sup>. Por este

motivo se propuso la creación de un nuevo score que fuera más aplicable a la población del Sudeste Asiático. El score se basó en el estudio retrospectivo de 312 pacientes sometidos a apendicectomía por sospecha de apendicitis aguda<sup>94</sup>. Se diferencia del score de Alvarado en que, aparte de parámetros clínicos y analíticos, también tiene en cuenta la edad, el sexo de los pacientes y la duración de los síntomas. Por tanto, se compone de 17 parámetros más uno adicional que es único para la población asiática<sup>94</sup> (**tabla 7**)

Con la puntuación obtenida, se divide a los pacientes en dos grupos:

- RIPASA < 7: Baja probabilidad de apendicitis. Estos pacientes pueden quedarse en observación en una unidad de día o ser dados de alta en régimen de observación domiciliaria.
- RIPASA >7.5. Alta probabilidad de apendicitis. Estos pacientes pueden ser operados.

Cuando se compara con el score de Alvarado, los resultados son comparables cuando se aplican los dos scores a población occidental, aunque los resultados son significativamente superiores para el RIPASA score cuando se aplican en la población asiática y de Oriente Medio<sup>93,94</sup>. Sin embargo, aunque los niveles de precisión diagnóstica de los dos sistemas son comparables, el RIPASA es considerado menos preciso debido a su mayor tasa de apendicectomías negativas, que llega a ser del 12% en algunos estudios<sup>95</sup>.

**Tabla 7.** Puntuación del RIPASA score

<b>1. Pacientes</b>	
Mujer	0.5
Hombre	1
Edad <39.9 años	1
Edad >40 años	0.5
<b>2. Síntomas</b>	
Dolor en fosa iliaca derecha	0.5
Dolor migratorio a fosa iliaca derecha	0.5
Anorexia	1
Náuseas y vómitos	1
Duración síntomas < 48h	1
Duración síntomas > 48h	0.5
<b>3. Signos</b>	
Sensibilidad en FID	1
Defensa	2
Sensibilidad al rebote	1
Signo de Rovsing	2
Temperatura >37°C y <39°C	1
<b>4. Laboratorio</b>	
Leucocitosis	1
Análisis de orina negativo	1
<b>5. Adicional</b>	
Nacionalidad extranjera	1
<b>TOTAL SCORE</b>	<b>17.5</b>

#### 1.2.3.4 Eskelinen score

Este score se creó tras la evaluación de 25 variables clínicas preoperatorias, 13 signos físicos y 3 pruebas complementarias mediante análisis multivariante para encontrar la mejor combinación de predictores independientes de apendicitis aguda. Los factores más influyentes fueron la sensibilidad, la rigidez, el dolor de rebote, la leucocitosis, la localización del dolor en el momento del diagnóstico y la duración del mismo<sup>96</sup>. La puntuación obtenida en cada uno de estos items se multiplica por un factor que mide su peso en el diagnóstico de apendicitis. Por último, se suman estas puntuaciones. El punto de corte para el diagnóstico de apendicitis se sitúa en 55<sup>97</sup>. En la **tabla 8** se expone la puntuación asignada a cada signo.

**Tabla 8.** Puntuación del Eskelinen Score

Síntoma/signo	Puntuación	Factor
Sensibilidad	2= en fosa iliaca derecha	11,41
	1= otra localización	
Defensa	2= Si	6,62
	1= No	
Leucocitos	2= 10000/mm <sup>3</sup> o más	5,88
	1= menos de 10000/mm <sup>3</sup>	
Dolor de rebote	2= Si	4,25
	1= No	
Localización del dolor	2= fosa iliaca derecha	3,51
	1= otra localización	
Duración del dolor	2= menos de 48h	2,13
	1= 48 h o más	

Uno de los problemas de este sistema de puntuación es que sobrestima el riesgo de apendicitis, lo que podría acarrear un importante número de intervenciones innecesarias. Esto podría mejorarse aumentando el punto de corte hasta 57, donde se observa un mejor valor predictivo positivo<sup>97</sup>.

Otro inconveniente de este score es que es más complejo de calcular<sup>95</sup>, debido a que hay que realizar varias operaciones y tener en cuenta decimales.

Todos estos sistemas de puntuación tienen virtudes y defectos que los diferencian, aunque, como característica común, tienen el hecho de que, si subimos el punto de corte de sus escalas, conseguimos un mayor valor predictivo positivo, aunque a costa de perder sensibilidad. Si, por el contrario, disminuimos el punto de corte, tendremos una mayor sensibilidad, aunque aumentará mucho el número de apendicectomías negativas.

#### **1.2.4 Pruebas de imagen**

Aunque la apendicitis aguda ha sido tradicionalmente un diagnóstico clínico, las pruebas diagnósticas de imagen tienen un importante papel en la actualidad, no sólo para el diagnóstico de la apendicitis y sus complicaciones, sino para proporcionar diagnósticos alternativos<sup>98</sup>. Existen estudios donde se demuestra que el uso rutinario de pruebas de imagen disminuye la tasa de apendicectomías negativas y complicaciones quirúrgicas, además de reducir los costes sanitarios<sup>99</sup>. Sin embargo, no existe consenso sobre la técnica de imagen de elección y el protocolo diagnóstico más eficaz cuando se sospecha una apendicitis aguda<sup>98</sup>. A continuación, se describen los métodos de diagnóstico por imagen más utilizados para el diagnóstico de apendicitis aguda.

#### 1.2.4.1 Radiología simple de abdomen

Aunque la radiología simple forma parte del estudio inicial de muchas patologías que producen dolor abdominal, no se recomienda como método diagnóstico para el paciente con sospecha de apendicitis aguda<sup>100</sup>, ya que presenta una sensibilidad muy baja y, en el 68% de los casos, los hallazgos son muy inespecíficos. La utilidad actual de la radiología simple en el estudio del abdomen agudo es descartar la perforación y la obstrucción intestinal<sup>101</sup>.

Los hallazgos clásicos descritos en la literatura son los siguientes<sup>101</sup>:

- Ileo reflejo (51-81%).
- Aumento de opacidad en el cuadrante inferior derecho (12-33%).
- Engrosamiento de las paredes del ciego (4-5%).
- Mala definición de la línea grasa del músculo psoas derecho.
- Imagen de apendicolito, visualizada como una imagen nodular de densidad calcio en la fosa iliaca derecha (<5%).
- Signo de la carga fecal en ciego: presencia de un material con densidad de tejidos blandos y de burbujas radiolúcidas en su interior ocupando el ciego (material fecal) en pacientes con dolor en FID.

#### 1.2.4.2 Enema de Bario

Esta modalidad diagnóstica está en desuso en la actualidad, debido a su escasa rentabilidad diagnóstica<sup>98</sup>. Además, se han descrito casos de pacientes que han desarrollado apendicitis tras la realización de un enema de Bario, lo que sugiere la

posibilidad de que pudieran ser un factor desencadenante del proceso de apendicitis aguda<sup>102</sup>.

Los hallazgos sugestivos de apendicitis en el enema de Bario son<sup>103</sup>:

- No visualización persistente del apéndice completo.
- Defectos de presión en el ciego.
- Irritabilidad o espasmos en el ciego o en el ileon terminal.

#### 1.2.4.3 Ultrasonografía (US)

La primera descripción del uso de la US como herramienta para el diagnóstico de apendicitis fue en 1986, realizada por Puylaert, que estableció el método de la compresión gradual<sup>104</sup>. Este método consiste en aplicar presión de forma gradual con el transductor en la fosa iliaca derecha para colapsar el intestino normal y eliminar el gas intestinal para poder visualizar el apéndice. Además, esto permite valorar el grado de compresibilidad del apéndice, que, como se describe más adelante, es uno de los criterios de apendicitis<sup>101</sup>. A partir de ese momento, se han realizado multitud de estudios para valorar la eficacia de la US como método diagnóstico para la apendicitis aguda.

En cuanto al aparataje, los mejores resultados se obtienen con el uso de transductores lineales de alta frecuencia (5-12 Hz)<sup>105</sup>.

Aunque la TC está considerada como la técnica de imagen principal para el diagnóstico de apendicitis por los Appropriateness Criteria de la Asociación Americana de Radiología, los ultrasonidos se están convirtiendo en una prueba de gran importancia para el diagnóstico de la apendicitis aguda<sup>106</sup>. De hecho, en algunos protocolos recomiendan la Ecografía como técnica de imagen inicial, dejando otras técnicas para

casos dudosos<sup>107</sup>. La ecografía tiene la ventaja de ser inocua y barata, pero tiene los inconvenientes de ser operador-dependiente y de tener algo menos de sensibilidad que la TC<sup>108</sup>.

El apéndice normal se ve como una estructura tubular elongada, ciega y de aspecto lamelado, debido a sus capas histológicas. Suele medir menos de 6mm en su diámetro transversal y se aprecia como una forma ovalada en las imágenes cuando se comprime en su eje transversal. El apéndice normal es compresible, móvil y no presenta alteración de la grasa circundante<sup>101</sup>. El hecho de no visualizar el apéndice cecal cuando la ecografía es realizada por un radiólogo experto tiene un valor predictivo negativo para apendicitis del 90%<sup>108</sup>.

Los hallazgos ecográficos de apendicitis aguda incluyen<sup>101</sup>:

- Diámetro transversal mayor de 6 mm. Sin embargo, hasta un 23% de los adultos sanos tienen un apéndice mayor de esta medida. Por esta razón, algunos autores consideran a un apéndice entre 6 y 9 mm como indeterminado y buscan otros signos de apendicitis<sup>108</sup>.
- Apéndice no compresible.
- Rarefacción de la grasa circundante: se percibe una hiperecogenicidad de la grasa periapendicular junto con una falta de deformación al aplicar compresión.
- Aumento de la vascularización cuando se usa el Doppler-color.
- Apendicolitos: sólo se visualizan en el 30% de los casos de apendicitis. Sin embargo, su hallazgo aumenta el riesgo de perforación<sup>108</sup>.
- Signos de perforación: Los tres signos clásicos son las colecciones de líquido periapendicular, irregularidad de la pared apendicular y la presencia

de un apendicolito extraluminal. Sin embargo, es frecuente que, una vez perforado, el apéndice sea difícil de visualizar.

#### 1.2.4.4 Tomografía Computerizada (TC)

La TC, junto con la Ecografía, son los dos métodos de imagen más utilizados para el diagnóstico de apendicitis aguda. Rao et al publicaron un artículo de gran repercusión en el *New England Journal of Medicine*, donde apoyaban el uso rutinario de la TC para aquellos pacientes con sospecha de apendicitis aguda<sup>109</sup>. Esta política mejoraba los resultados en los pacientes, disminuyendo la tasa de laparotomías en blanco y los costes hospitalarios. Sin embargo, la realización de TC sistemática a todos los pacientes con sospecha de apendicitis puede acarrear retrasos en el diagnóstico y el tratamiento, por lo que otros autores proponen un modelo dirigido, en el que la TC se usa solo en casos de duda diagnóstica<sup>108</sup>.

Otro problema que presenta la TC es la exposición a radiaciones ionizantes, lo que limita su uso en niños, por el riesgo de inducir cáncer, ya que son más sensibles a la radiación que los adultos<sup>108</sup>. Esto ha hecho que muchas instituciones usen la ultrasonografía como primer paso, reservando la TC para cuando el diagnóstico sea incierto<sup>110</sup>. La misma problemática existe en las embarazadas, donde además se añade la dificultad de la ecografía para localizar el apéndice y aplicar el método de compresión gradual, debido al útero aumentado de tamaño. En estos casos, existe la alternativa de la Resonancia Magnética (RM)<sup>111</sup>.

Existen múltiples protocolos de adquisición de imágenes en TC<sup>101</sup>:

- TC abdominal total: Se realizan cortes cada 5mms desde las cúpulas diafragmáticas hasta la sínfisis púbica, administrando contraste oral e intravenoso. Su gran ventaja es que, si no hay hallazgos de apendicitis aguda, consigue aportar el diagnóstico diferencial en un 56% de los casos.
- TC focalizado: Se realizan cortes de 5mms desde el polo inferior del riñón derecho hasta la pelvis mayor, administrando también contraste oral e intravenoso. Cuando el estudio es negativo para apendicitis, ofrece un diagnóstico diferencial en el 39% de los casos.
- TC abdominal con contraste intravenoso: Para algunos autores, el omitir el contraste oral reduce el tiempo y agiliza el diagnóstico y el tratamiento, sin perder mucha eficacia en el diagnóstico<sup>112</sup>.
- TC abdominal simple: Se realiza sin contraste de ningún tipo. Tiene la ventaja de ser más barato, rápido y de que no necesita preparación del paciente. Sin embargo, presenta una mayor tasa de falsos negativos (7,3%), si bien no es mucho mayor que la de otros protocolos.

La visualización del apéndice vermiforme normal en el TC abdominal se consigue solo entre el 43 y el 82% de los casos<sup>112</sup>. Los hallazgos sugestivos de apendicitis pueden ser primarios (alteraciones del apéndice propiamente dicho) o secundarios (alteración de las estructuras adyacentes por el proceso inflamatorio)<sup>101</sup>:

a. Primarios:

- Aumento del diámetro transversal mayor a 6 mms. Sin embargo, debido a que un 42% de los adultos presenta un diámetro apendicular mayor de 6 mms, se propone que se considere como indeterminados aquellos apéndices entre 6 y 10 mms.

- Engrosamiento de la pared apendicular mayor de 1 mm.
- Edema submucoso, que da lugar al “signo de la diana”.
- Presencia de apendicolitos (20 al 40% de los casos).

b. Secundarios:

- Engrosamiento focal de las paredes del ciego.
- Alteración de la densidad de la grasa periapendicular.
- Adenomegalias regionales.
- Se han descrito cinco signos de perforación: presencia de neumoperitoneo, presencia de un absceso, visualización de un flemón, apendicolitos extraluminales o un defecto focal de realce de la pared<sup>108,113</sup>.

#### 1.2.4.5 Resonancia Magnética (RM)

La RM proporciona una alta resolución espacial. Además, al igual que ocurre con la TC, tiene una buena capacidad para diagnosticar otras causas de dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, como son la torsión ovárica o el absceso pélvico<sup>111</sup>. Sin embargo, existen una serie de limitaciones que impiden la implementación masiva de este método de diagnóstico por la imagen<sup>101,108</sup>:

- Elevado coste.
- Necesidad de mucho tiempo para la adquisición de las imágenes.
- Baja disponibilidad.
- Artefactos de movimiento.
- Controversia sobre la seguridad del gadolinio en mujeres embarazadas.

Las indicaciones más relevantes de la RM son dos: niños y mujeres embarazadas con sospecha de apendicitis y ecografía no concluyente, en los que es importante evitar los efectos adversos de la radiación absorbida al realizarse una TC<sup>101</sup>.

Existen muchos protocolos para la adquisición de imágenes de RM, pensados para mejorar el tiempo de adquisición, disminuir los artefactos debidos a movimiento y ahorrar tiempo, sin perder calidad de imagen<sup>108</sup>. El más utilizado es uno de respiración libre que consta de imágenes potenciadas en T2 con una saturación de grasa; imágenes potenciadas en T1, previo y posterior a la administración de contraste intravenoso<sup>101</sup>.

En la RM, el apéndice se identifica como una estructura tubular, ciega, hipointensa en T1w y T2w si existe gas o materia fecal en su interior, o de la misma intensidad del músculo cuando está colapsada. La serie en la que se visualiza mejor esta estructura es la T2w<sup>114</sup>. Los umbrales de tamaño son los mismos que en la US y la TC, y los hallazgos patológicos más característicos son la hiperintensidad de la grasa periapendicular en T2w, junto a cambios en la pared y al aumento del diámetro transversal del apéndice. También pueden visualizarse las colecciones y los abscesos periapendiculares<sup>108,114</sup>.



## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La apendicitis aguda es una de las urgencias quirúrgicas más frecuentes en todo el mundo, con un riesgo de padecerla a lo largo de la vida de 9% en varones y de 6% en mujeres<sup>55</sup>. El diagnóstico de esta entidad se basa en los hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y pruebas de imagen. Aún así, la tasa de apendicectomías en blanco permanece rondando el 37%, debido a los falsos positivos. Hasta la fecha, no se han identificado marcadores seguros y específicos. En la práctica, el diagnóstico de apendicitis aguda ante una clínica compatible se soporta en la presencia de marcadores inflamatorios elevados, como los leucocitos y la proteína C reactiva (PCR). Últimamente, también se han desarrollado estudios para evaluar la eficacia diagnóstica de la bilirrubina, procalcitonina, factores estimulantes de colonias de granulocitos (GCSF), amiloide A, índice neutrófilos/linfocitos, etc. Muchos de estos marcadores resultan poco operativos en la práctica diaria debido a su poca disponibilidad, a su elevado coste o a su falta de especificidad.

Por otro lado, se han desarrollado multitud de sistemas de puntuación del riesgo de padecer apendicitis. El más ampliamente utilizado de estos sistemas es el score de Alvarado, aunque existen muchos otros como el AIR score, el RIPASA score, Eskelinen score, etc. Estos scores tienen bastantes limitaciones en cuanto a su sensibilidad o especificidad, por lo que no pueden sustentar por sí mismos el diagnóstico de apendicitis aguda.

Clásicamente, el diagnóstico de apendicitis se ha basado en la combinación de datos clínicos y exploratorios y datos analíticos, reservando las pruebas de imagen sólo para casos con dudas diagnósticas. Sin embargo, el diagnóstico de apendicitis sólo por la clínica y la analítica ha resultado en una tasa no despreciable de apendicectomías en blanco, que no están libres de complicaciones. Esto nos hace pensar si no sería conveniente realizar una prueba de imagen de forma sistemática a todos los pacientes con

sospecha de apendicitis. Las dos pruebas más utilizadas para el diagnóstico de apendicitis aguda son la ultrasonografía y la TC abdominal. En la actualidad, se considera a la TC abdominal como la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de apendicitis. Sin embargo, esta prueba presenta el inconveniente de la importante exposición a radiación ionizante a la que se somete al paciente. La ultrasonografía no presenta este problema, siendo una prueba totalmente inocua, aunque, por otra parte, es más operador-dependiente. Ambas tienen el problema de diferir el diagnóstico, aumentando el tiempo hasta la intervención quirúrgica, aunque se ha demostrado que un retraso de algunas horas no aumenta las complicaciones<sup>115</sup>. Por otro lado, aumenta el gasto en equipos y en recursos humanos.

Por todo lo anterior, se diseña este estudio con la intención de analizar si la rentabilidad diagnóstica para apendicitis aguda de la ecografía es superior a los marcadores inflamatorios y bioquímicos correlacionados entre sí, y combinados con un sistema de puntuación clínica, como es el score de Alvarado, Esto podría suponer un cambio en los protocolos actuales, asumiendo la ultrasonografía como prueba de entrada ante la sospecha de apendicitis aguda, a la vez que una disminución de las apendicectomías en blanco, con la consiguiente disminución de las complicaciones que pueden darse en estas operaciones, así como de la utilización innecesaria de la infraestructura quirúrgica.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.1 HIPOTESIS**

- **H<sub>0</sub>:** La Ecografía abdominal tiene la misma fiabilidad diagnóstica que la combinación del score de Alvarado y las determinaciones de leucocitos, neutrófilos, PCR, índice neutrófilo/linfocito y bilirrubina para el diagnóstico de apendicitis aguda en pacientes con dolor en FID mayores de 14 años.
- **H<sub>1</sub>:** La Ecografía abdominal tiene mayor fiabilidad diagnóstica que la combinación del score de Alvarado y las determinaciones de leucocitos, neutrófilos, PCR, índice neutrófilo/linfocito y bilirrubina para el diagnóstico de apendicitis aguda en pacientes con dolor en FID mayores de 14 años.

### **3.2 OBJETIVOS**

#### OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la capacidad pronóstica y discriminatoria de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis aguda.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la capacidad pronóstica y discriminatoria del score de Alvarado para el diagnóstico de apendicitis aguda.
2. Evaluar la capacidad pronóstica y discriminatoria de la leucocitosis, neutrofilia, proteína C reactiva, bilirrubina e índice neutrófilo-linfocito para el diagnóstico de apendicitis aguda.
3. Comparar la capacidad diagnóstica de la ecografía con la del score de Alvarado y las determinaciones analíticas por separado respecto a la apendicitis aguda.

4. Comparar la capacidad diagnóstica de la ecografía para la apendicitis aguda con la de la combinación del score de Alvarado y las determinaciones analíticas.

## **4. MATERIAL Y METODOS**

## **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo sobre base de datos prospectiva de pacientes distribuidos en dos grupos paralelos.

El reclutamiento de pacientes comenzó en Septiembre de 2016 y terminó en Enero de 2018, cuando se alcanzó el tamaño muestral necesario para el estudio.

En cumplimiento con la circular 15/2002, se ha presentado la documentación pertinente al menos a un Comité Ético de Investigación Clínica para su evolución y posterior informe, en este caso al Comité Ético de los Hospitales Virgen Macarena-Virgen del Rocío (**Anexo 1**).

## **4.2 PACIENTES Y GRUPOS DE ESTUDIO**

La población objeto del estudio fueron aquellos pacientes atendidos en el Área de Urgencias del Hospital Universitario Virgen Macarena por sospecha de apendicitis aguda. Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

### **4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 14 años con sospecha clínica de apendicitis aguda.

### **4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 14 años.
- Pacientes embarazadas.

- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con brote actual.
- Antecedente de traumatismo abdominal en la última semana.
- Enfermedad hepática o hemolítica.
- Pacientes que por alguna otra razón precisen una prueba de imagen.

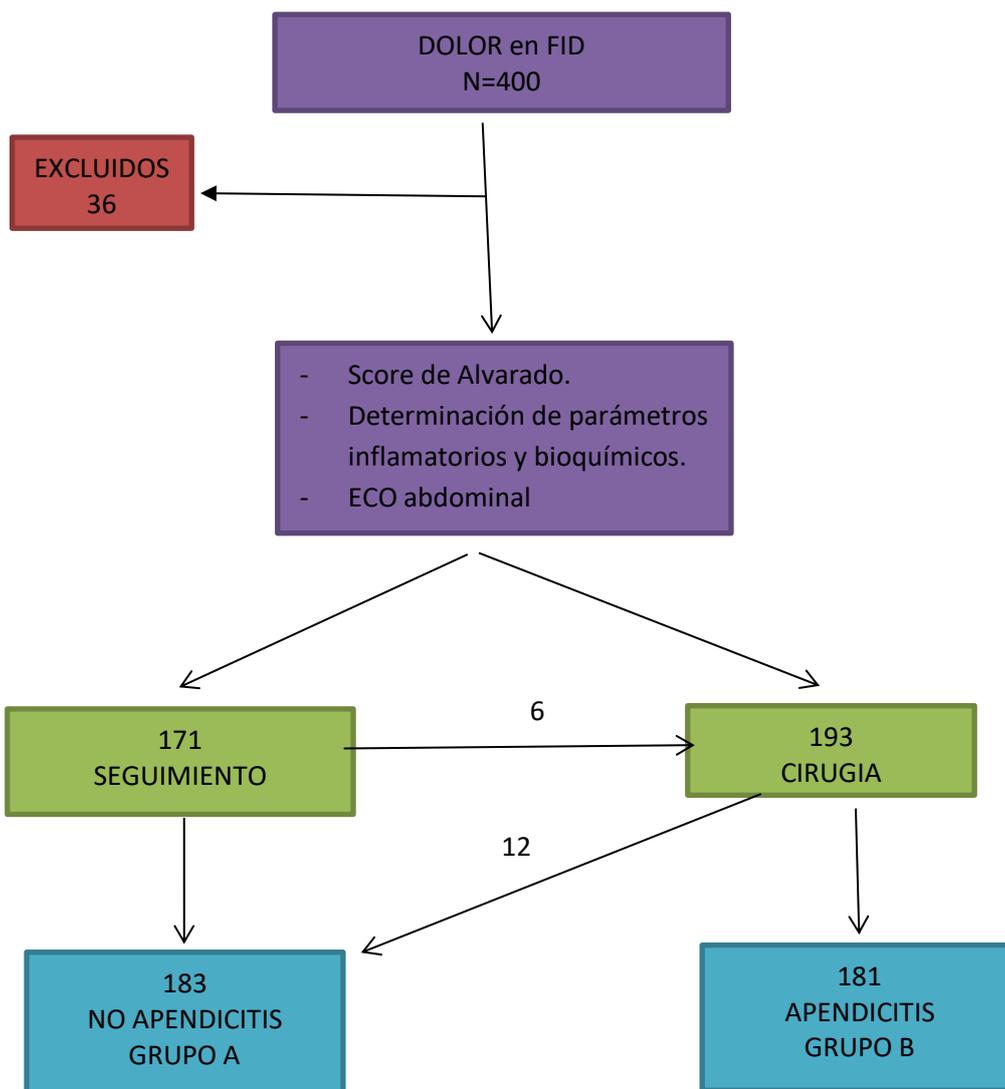
#### 4.2.3 GRUPOS DE ESTUDIO

Los pacientes han sido seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión.

- **Grupo A:** formado por pacientes en los que, cumpliendo los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se confirma el diagnóstico de apendicitis aguda.
- **Grupo B:** formado por pacientes en los que, cumpliendo los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se descarta el diagnóstico de apendicitis aguda, hayan sido operados o no.

#### 4.2.4 PACIENTES INCLUIDOS Y DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO

Se seleccionaron inicialmente 400 pacientes que consultaron por dolor abdominal en fosa iliaca derecha. De éstos, 36 fueron excluidos por haberse realizado otras pruebas de imagen, quedando 364 pacientes. De ellos, se intervinieron 193, de los cuales en 181 se confirmó el diagnóstico de apendicitis y 12 no presentaron apendicitis. De los 171 pacientes no intervenidos de inicio, 6 pacientes acabaron interviniéndose por apendicitis. En la **figura 3** se expone el diagrama de flujo del estudio.



**Figura 3.** Diagrama de flujo del estudio

## 4.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EVALUADAS

### 4.3.1 CONCEPTOS PRELIMINARES

La **sospecha de apendicitis aguda** fue establecida en todos los casos por médicos del Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos. Dicho diagnóstico de sospecha se estableció a tenor de la anamnesis y exploración física realizada a los pacientes.

**El diagnóstico de apendicitis** se estableció en todos los casos tras el análisis histopatológico realizado por un anatomopatólogo, con su correspondiente informe, incluido en la historia clínica del paciente.

Se consideraron **no apendicitis** dos situaciones:

- Pacientes intervenidos por sospecha de apendicitis en los que no se ha confirmado el diagnóstico tras el examen histopatológico realizado por un anatomopatólogo.
- Pacientes con sospecha de apendicitis no intervenidos en los que se ha llegado a otro diagnóstico o han sido considerados de bajo riesgo para padecer apendicitis tras la exploración clínica y las pruebas complementarias y han sido dados de alta por médicos de urgencias o cirujanos generales. Se comprobó que estos pacientes no fueran diagnosticados de apendicitis en el mes siguiente a la asistencia en urgencias, mediante escrutinio de la historia clínica de los pacientes.

#### 4.3.2 PRUEBA DIAGNÓSTICA A ESTUDIO: ECOGRAFIA ABDOMINAL

Fue realizada a todos los sujetos incluidos en el estudio por radiólogos en el Área de Urgencias y Cuidados Críticos. Las ecografías fueron realizadas con un ecógrafo Logic E9 (General Electric Healthcare), usando un transductor de 9 megahercios (**figura 4**). Las ecografías fueron clasificadas como positivas, negativas o no concluyentes para el diagnóstico de apendicitis aguda. Para clasificar cada caso se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- a. Grosor de la pared apendicular
- b. Compresibilidad del apéndice

- c. Líquido libre intraluminal.
- d. Existencia de líquido libre.
- e. Presencia de adenopatías en la fosa iliaca derecha.
- f. Rarefacción de la grasa periapendicular.



**Figura 4.** Ecógrafo General Electric Logiq E9

#### 4.3.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONTROLES

1. Puntuación score de Alvarado: Se escogió este sistema de puntuación por ser el más ampliamente utilizado y estar suficientemente validado para su uso, tal como se describe en la introducción. El score fue aplicado por los facultativos que atendieron al paciente. Este score consiste en un cuestionario, con una serie de signos, síntomas y determinaciones analíticas. Cada apartado tiene una puntuación. La suma de todos los apartados proporciona un número, que puede ir

del 0 al 10 y que clasifica a los pacientes por el riesgo de padecer apendicitis, tal como se describe en el epígrafe 1.2.3.1.

2. Leucocitos: Se tomó como rango de normalidad  $4.00 - 11.00 \times 10^3/\text{mcl}$ .
3. Neutrófilos: Se tomó como valores de normalidad un porcentaje entre 42 y 74% y entre  $1.70$  y  $7.50 \times 10^3/\text{mcl}$  en valores absolutos
4. Linfocitos: Se usó como referencia de normalidad valores entre  $1.00$  y  $4.00 \times 10^3/\text{mcl}$

El recuento total de células blancas y el recuento diferencial se realizó mediante citometría de flujo por dos métodos:

- Por el canal de peroxidasas las células se exponen a peróxido de hidrógeno + cromógeno (4cloro – 1naftol). La lectura se realizó célula a célula por difracción y absorción de un haz de luz de lámpara de Tungsteno. Por este canal se diferencian eosinófilos, neutrófilos, monocitos y linfocitos.
  - Por el canal de basofilia se distingue entre células mononucleares y polinucleares mediante laser, por absorción y difracción de luz en alto y bajo ángulo.
5. Proteína C reactiva: La determinación de la proteína C reactiva se realizó mediante un test inmunoturbidimétrico potenciado por partículas. La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-CRP monoclonales. El precipitado se determina por turbidimetría. Se tomó como referencia de normalidad un valor  $<5\text{mg/L}$ .

6. Índice neutrófilos/linfocitos: Se calculó dividiendo los valores absolutos de neutrófilos por los de linfocitos. Se tomó como valor de referencia 4,68, dado que era el que mejor relación entre sensibilidad y especificidad ofrecía en la bibliografía consultada<sup>70</sup>.
  
7. Bilirrubina: La determinación de la bilirrubina en sangre se realizó mediante prueba colorimétrica: en presencia de un solvente adecuado, la bilirrubina total se acopla a un ión diazonio en un medio fuertemente ácido, formándose azobilirrubina. La intensidad cromática del colorante rojo formado es directamente proporcional a la actividad de la bilirrubina total y puede medirse fotométricamente. Se consideraron normales valores entre 0.10 y 1.00 mg/dl

Los datos para estas pruebas diagnósticas se recogieron mediante determinaciones analíticas. Dichas determinaciones consistieron en:

1. Hematimetría básica, que incluye determinación de serie roja, leucocitos, neutrófilos (absolutos y porcentaje), linfocitos, monocitos y plaquetas.
2. Bioquímica general, que incluye glucosa, pruebas de función renal (urea y creatinina), iones (sodio, potasio, calcio), bilirrubina, GOT, GPT, amilasa, proteínas totales y proteína C reactiva.
3. Estudio de coagulación, que incluye tiempo de protombina, tiempo de tromboplastina parcial activada e INR (International Normalized Ratio).

Los **valores de referencia** que se tomaron para los parámetros estudiados en el trabajo fueron los proporcionados por el laboratorio del Hospital Universitario Virgen Macarena.

## 4.4 VARIABLES

### 4.4.1 VARIABLE PRINCIPAL

**Area bajo la curva ROC(AUC):** Mide el rendimiento diagnóstico de cada una de las pruebas diagnósticas estudiadas. Se considera 1 la capacidad discriminadora perfecta y 0,5 la nula capacidad discriminadora.

### 4.4.2 VARIABLES SECUNDARIAS

- **Sensibilidad (S):** Capacidad de cada prueba diagnóstica de detectar sujetos con apendicitis.
- **Especificidad (E):** Capacidad de cada prueba de dar como sanos a los sujetos sin apendicitis.
- **Valor predictivo positivo (VPP):** Probabilidad de tener apendicitis si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.
- **Valor predictivo negativo (VPN):** Probabilidad de no tener apendicitis si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo.
- **Razón de verosimilitud positiva (LR+):** Determina el predominio de tener una prueba positiva en pacientes con apendicitis respecto a tenerla positiva en pacientes sin apendicitis.
- **Razón de verosimilitud negativa (LR-):** Predominio de tener una prueba negativa en un paciente con apendicitis respecto a tener la prueba negativa en pacientes sin apendicitis.
- **Edad:** expresada en años.
- **Sexo**

## 4.5 FASES DEL ESTUDIO Y CRONOGRAMA DE TRABAJO

La ejecución del trabajo se ha llevado a cabo siguiendo las siguientes fases:

### 4.5.1 Fase 1. Revisión sistemática de la literatura.

El esquema estructural se ha articulado siguiendo las recomendaciones del grupo MOOSE (Meta-Analysis Of Observational Studies in Epidemiology)<sup>116</sup> el cual elaboró una lista de ítems y recomendaciones dirigido a mejorar la calidad de las revisiones bibliográficas, así como de meta-análisis de estudios observacionales

Esta revisión se ha realizado utilizando como bases de datos pubmed, WOS y Google scholar, seleccionando aquellas publicaciones escritas en inglés y en castellano.

**Criterios de búsqueda:** la estrategia de búsqueda realizada tuvo como objetivo la obtención del mayor número posible de artículos en relación al tema estudiado. Para ello, se realizaron, de forma secuencial, una búsqueda inicial, y posteriormente una búsqueda adaptada.

- Estrategia de búsqueda inicial. Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de Pubmed) y CINAHL con las palabras clave “appendicitis diagnosis”, “inflammatory markers”; para después analizar las palabras presentes en el título y resumen de los artículos obtenidos, y los descriptores del Thesaurio MEDLINE (Medical Subject Headings, MeSH) con el objetivo de obtener una mayor riqueza de realizar la búsqueda en un segundo paso.

- Estrategia de búsqueda adaptada. Con todos los términos obtenidos en la fase inicial, se realizó una búsqueda extensa en cada base de datos citada. Para ello se utilizaron los operadores booleanos AND y OR. El operador AND fue usado para obtener

resultados fruto de la conjunción de los términos de búsqueda deseados y el operador OR para añadir términos similares, obtenidos en la fase de búsqueda inicial.

- En casos determinados, se realizó una búsqueda inversa: Obtener nuevas referencias a partir de la bibliografía de los artículos ya seleccionados.

- Fuentes y base de datos: Fueron consultadas y revisadas las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (Pubmed)
- CINHALL
- IME (Índice Médico Español)
- Scopus
- Science Direct
- LILACS
- The Cochrane Library

- Idioma de publicación: Se ha utilizado como idioma principal el inglés, por ser el idioma fundamental en las publicaciones biomédicas, así como el castellano, en el caso de las bases de datos españolas.

#### **4.5.2 Fase 2. Obtención y selección de los pacientes.**

La selección de los pacientes fue realizada por cirujanos pertenecientes a la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Se seleccionaron 400 pacientes consecutivos que consultaron en el Servicio de Urgencias por dolor abdominal en la fosa iliaca derecha o hipogastrio sospechoso de tratarse de una apendicitis aguda.

La selección de los pacientes dio comienzo una vez que el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío.

#### **4.5.3 Fase 3. Recogida de datos de anamnesis y pruebas complementarias**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó el siguiente protocolo:

2. Anamnesis, exploración física y recogida de antecedentes personales y familiares.
3. Recogida de muestras sanguíneas para determinaciones analíticas. Las muestras fueron extraídas en la consulta de urgencias por enfermeros pertenecientes al Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos. Las analíticas realizadas son las mismas que se realizan de rutina para cualquier paciente con dolor abdominal. La extracción de sangre venosa para las muestras se realizó mediante catéter venoso tipo abocath.

Los pacientes incluidos en el estudio siguieron una de las dos vías descritas a continuación:

- Intervención quirúrgica urgente: en aquellos pacientes con diagnóstico o alta sospecha de apendicitis aguda. La intervención fue realizada por cirujanos generales. La vía de abordaje pudo ser laparoscópica o laparotómica, a criterio del cirujano. En todos los casos, el apéndice vermiforme extirpado fue remitido al Servicio de Anatomía Patológica para su posterior examen por anatomopatólogos. El informe anatomopatológico fue incluido en la Historia Clínica digital del paciente. Los pacientes intervenidos fueron seguidos hasta pasado un

mes desde la inclusión, anotándose las complicaciones habidas durante el postoperatorio.

- Alta a domicilio: en aquellos pacientes en los que se descartó la existencia de apendicitis aguda o cuya probabilidad era muy baja. A estos pacientes se les siguió hasta un mes después de la fecha de inclusión. Se contabilizaron las veces que consultó por el mismo motivo en dicho mes y los reingresos por la misma causa.

#### **4.5.4 Fase 4. Asignación de los pacientes a los grupos de estudio**

Una vez acabado el seguimiento, los datos de los pacientes fueron incluidos en una base de datos, utilizando el programa Excel 2007 de Microsoft®. Esta base de datos se hizo disociada para cumplir con la Ley de protección de datos, de manera que no pudiera identificarse a los pacientes. La disociación se llevó a cabo teniendo los números de historia de los pacientes correspondientes a cada número de registro en un archivo de Excel y en otro archivo de Excel el resto de datos.

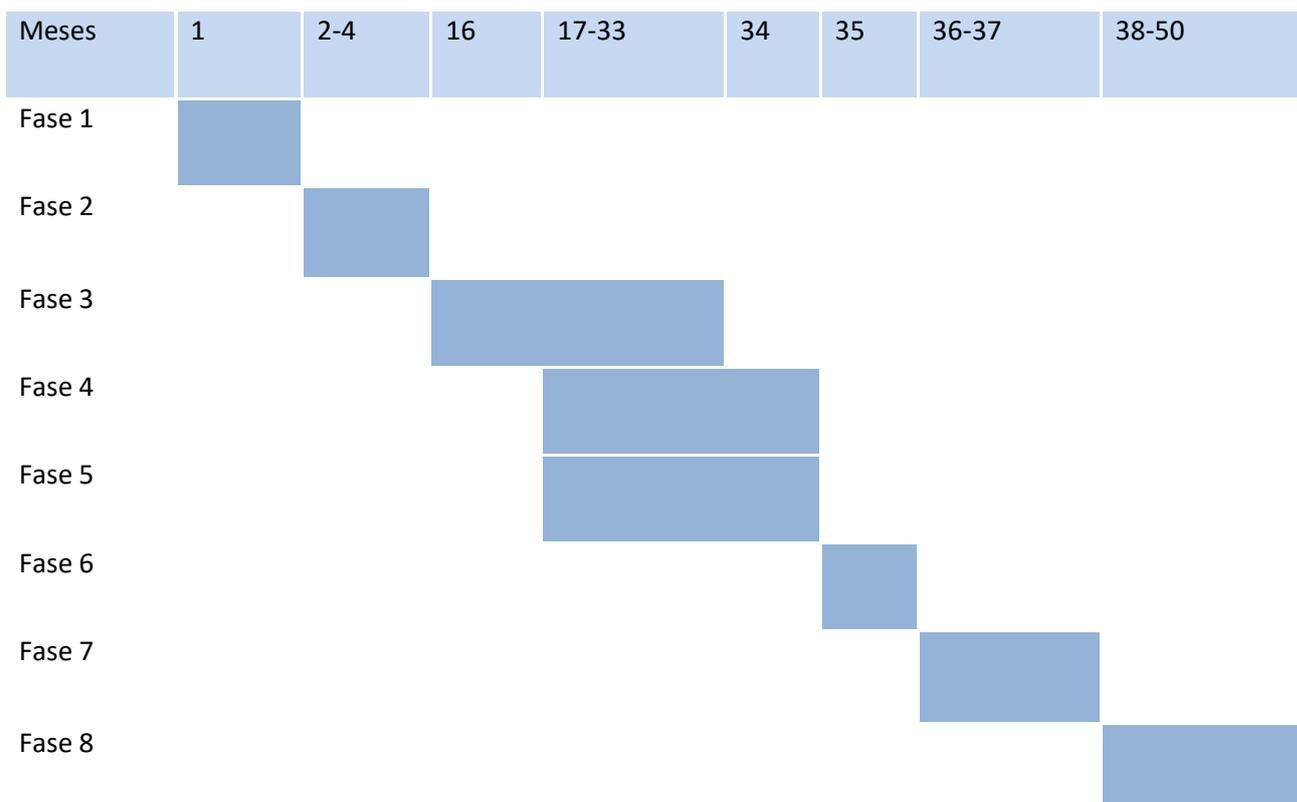
#### **4.5.5 Fase 5. Análisis Estadístico.**

#### **4.5.6 Fase 6. Redacción y elaboración de conclusiones.**

### CRONOGRAMA DE TRABAJO

1. Revisión bibliográfica: Enero 2015.
2. Diseño del estudio: Se realizó entre Febrero y Abril de 2015.
3. Reclutamiento: La selección de los casos se realizó entre septiembre de 2016 y enero del 2018, hasta conseguir el tamaño muestral necesario para el estudio.

4. **Asignación a los grupos del estudio:** Aquellos pacientes con diagnóstico anatomopatológico de apendicitis aguda fueron asignados al grupo A, y aquellos pacientes no diagnosticados de apendicitis aguda fueron asignados al grupo B.
5. **Revisión de datos previa al análisis estadístico:** Realizada por el doctorando y los directores en Febrero 2018.
6. **Análisis de datos:** Realizado por el Departamento de Estadística de la Universidad de Sevilla junto con el doctorando en Marzo y Abril del 2018.
7. **Redacción y elaboración de conclusiones:** Mayo 2019 a Julio 2020.



**Figura 5.** Cronograma del estudio

## **4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **4.6.1 TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral se ha establecido para detectar una diferencia de proporciones de al menos un 20% entre los dos grupos, basándonos en los datos obtenidos de la literatura científica actual<sup>66,76,117,118,119</sup>. Sobre esta premisa, estableciendo una potencia estadística del 80%, y un riesgo bilateral alfa de 0,05, el número de pacientes a incluir debería ser de 180 por brazo de estudio. Asumiendo unas pérdidas del 10%, se definió un tamaño muestral final de 364 pacientes.

El análisis ha sido efectuado por el departamento de estadística de la Universidad de Sevilla bajo la supervisión del doctorando y directores del proyecto.

### **4.6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables de tipo cuantitativo se han descrito por el número de datos disponibles y ausentes, media, desviación estándar, intervalo de confianza de la media al 95%, mediana, error estándar, y rango (mínimo y máximo). Las variables categóricas se han descrito por la frecuencia absoluta y por el porcentaje de presentación de cada categoría.

Se categorizaron las variables leucocitos, neutrofilia, proteína C reactiva y bilirrubina, usando como criterio los valores de referencia del laboratorio de Hematología y del laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena. La puntuación del score de Alvarado y el índice neutrófilo/linfocitos se categorizaron usando como valores de referencia los encontrados en la bibliografía.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, exactitud, índice de Youden y razones de verosimilitud, para las variables categóricas.

Se compararon las variables categóricas con la variable dependiente mediante el test de Chi cuadrado. Se analizó la normalidad de la muestra mediante el test de Kolmogorov- Smirnov.

Para las variables cuantitativas se determinó la normalidad de la distribución mediante el test de Shapiro-Wilks. Cuando una distribución normal no estaba presente, las variables continuas se expresaron como mediana y rango y se compararon mediante la prueba U de MannWhitney.

Se creó un modelo predictivo para el diagnóstico de apendicitis aguda mediante una regresión logística binaria. Para ello, se categorizaron las variables leucocitos, porcentaje de neutrófilos, bilirrubina, proteína C reactiva, el índice neutrófilos-linfocitos y la puntuación del score de Alvarado. Los puntos de corte utilizados son los definidos anteriormente. Se exploraron la interacción entre el score de Alvarado y la variable leucocitosis, ya que está incluida dentro del score, siendo dicha interacción no significativa en el modelo. La bondad del ajuste se analizó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, exactitud diagnóstica, índice de Youden y razones de verosimilitud del modelo predictivo resultante de la regresión logística y se compararon con los de la Ecografía.

Se analizaron las áreas bajo la curva ROC del número de leucocitos, neutrofilia, proteína C reactiva, bilirrubina, score de Alvarado y Ecografía por separado. Se calculó el área bajo la curva del modelo resultante de la regresión logística y se comparó con la de la Ecografía, aplicando el test de Hanley y McNeil para hallar la significación estadística de la comparación.

Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo en todas las pruebas.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico IBM SPSS, versión 25. Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos se utilizó una calculadora CASPe . Para la comparación de la áreas bajo las curvas ROC se usó el software EPIDAT v.3.1.

**Manejo de datos perdidos o incompletos:** para las variables perdidas o incompletas no se realizó ningún tipo de imputación de datos. Únicamente se analizaron los casos observados y se describió el número de datos faltantes en cada análisis.

**Pacientes a incluir en los análisis:** el análisis se llevó a cabo basándose en la intención de tratamiento. Solamente se definió la población por intención de tratar en el estudio, que incluye a todos los pacientes atendidos en urgencias con la sospecha diagnóstica de apendicitis aguda.

Se consideró como desviaciones mayores de protocolo el incumplimiento de alguno de los criterios de selección.

## **4.7. ASPECTOS ETICOS**

### **4.7.1. CONSIDERACIONES GENERALES**

En 1964, la Asociación Médica Mundial definió los principios del Acta de Helsinki, que regula la normativa ética a considerar en aquellas investigaciones en las que participan seres humanos. Esta Declaración ha sufrido varias modificaciones en los años posteriores, hasta llegar a su 64ª Asamblea en Fortaleza (Brasil)<sup>117</sup>.

## DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Adoptada por la  
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

### Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

**Figura 6.** Encabezado de la Declaración de Helsinki (DoH Oct 2013).

Este trabajo ha sido realizado respetando la normativa ética vigente, cumpliendo el Protocolo del Estudio, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores vigentes.

Asimismo se han seguido los requerimientos, referentes a la provisión de consentimiento informado y la revisión por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena.

#### 4.7.2 VALORACIÓN RIESGO – BENEFICIO

El presente estudio no puede representar ningún riesgo sobre los sujetos estudiados, ya que no implica ninguna alteración en el tratamiento ni en la cantidad o calidad de los estudios diagnósticos que serían aplicados al paciente en condiciones normales.

#### 4.7.3 CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Para garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio, sólo fueron accesibles al investigador (doctorando), sus directores y las Autoridades Sanitarias pertinentes.

Los documentos generados durante el estudio y la base de datos electrónica, fueron protegidos frente al uso por parte de personas ajenas a la investigación, considerándose estrictamente confidenciales y no serían revelados a terceros excepto a los especificados en el párrafo anterior.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

## **5. RESULTADOS**

## 5.1 ESTUDIO UNIVARIANTE

En primer lugar, se realizó un análisis comparativo de cada una de las pruebas diagnósticas con respecto a los dos grupos, en las que se analizó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, exactitud diagnóstica, razones de verosimilitud positivas y negativas y área bajo la curva ROC.

### 5.1.1 EDAD

Los pacientes con apendicitis presentaron una media de edad de 32,4 +/-16 años (14-82) y una mediana de 27; mientras que los pacientes sin apendicitis presentaron una media de edad de 30 +/- 13 (14-76) años y una mediana de 27, tal como se muestra en la **figura 10**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad entre los pacientes con y sin apendicitis.

En cuanto a la distribución, se aprecia que la máxima frecuencia de apendicitis se encuentra en los paciente de 20 años o menos (33,7%). La frecuencia de apendicitis para cada grupo de edad se muestra en la **tabla 9**.

**Tabla 9.** Distribución de la apendicitis por grupos de edad.

	Frecuencia	porcentaje	porcentaje acumulado
<b>&lt;=20 años</b>	61	33,7	33,7
<b>21-30 años</b>	48	26,5	60,2
<b>31-40 años</b>	28	15,5	75,7
<b>41-50 años</b>	18	9,9	85,6
<b>51-60 años</b>	10	5,5	91,2
<b>61-70 años</b>	14	7,7	98,9
<b>&gt;=70 años</b>	2	1,1	100

Se analizó también la relación entre la edad y la existencia de apendicitis complicada (gangrenosa o perforada). Así, los pacientes mayores de 40 años presentan un mayor porcentaje de apendicitis complicadas que los pacientes más jóvenes (21/44 (47,7%) vs. 39/139 (28%) con  $p=0,012$ ). En la **tabla 10** se muestran los porcentajes de apendicitis complicada por grupos de edad.

**Tabla 10.** Porcentajes de apendicitis complicada por grupo de edad.

	NO COMPLICADA	COMPLICADA
<b>&lt;=40 años</b>	71,94% (100)	28,05% (39)
<b>&gt;40 años</b>	52,27% (23)	47,72% (21)

### 5.1.2 SEXO

De los 181 pacientes diagnosticados de apendicitis aguda, 100 fueron hombres (55,2%) y 81 mujeres (44,8%). De los 183 pacientes que no tuvieron apendicitis, 60 fueron hombres (32,8%) y 123 mujeres (67,2%). Al analizar la distribución por sexo de los pacientes con y sin apendicitis mediante el test de Chi-Cuadrado de Pearson, se objetivó que las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas para un nivel de significación del 99% ( $p<0,0001$ ). Así, hubo un número significativamente más alto de mujeres con sospecha clínica de apendicitis que no tuvieron apendicitis si lo comparamos con los hombres.

### 5.1.3 ECOGRAFIA ABDOMINAL

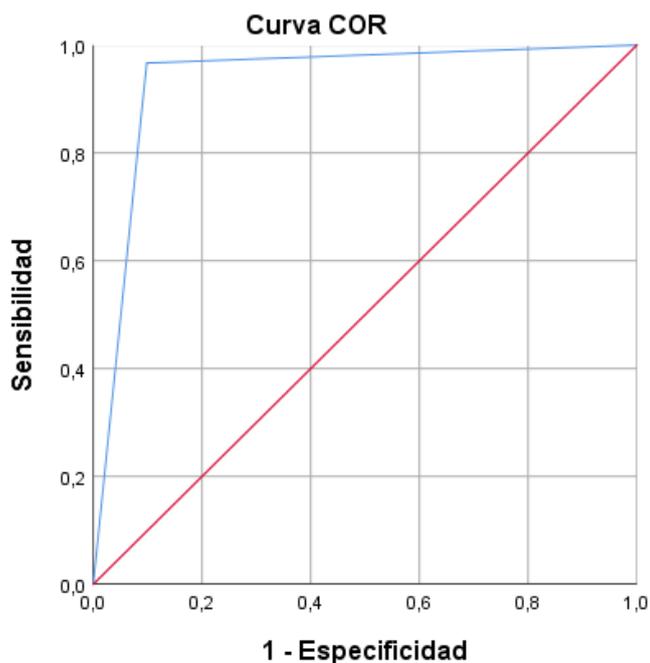
La rentabilidad diagnóstica de la ecografía abdominal para el diagnóstico de apendicitis aguda evidenció una sensibilidad del 96,7%, una especificidad del 90,2%, un

VPP del 90,7%, un VPN del 96,5%, una exactitud diagnóstica del 93,4%, una LR+ de 9,83 y una LR- de 0,04, con intervalos de confianza del 95% (tabla 11).

**Tabla 11.** Rentabilidad diagnóstica de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis

		IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>96,7%</b>	<b>93,0% a 98,5%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>90,2%</b>	<b>85,0% a 93,7%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>90,7%</b>	<b>85,7% a 94,0%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>96,5%</b>	<b>92,6% a 98,4%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>9,8%</b>	<b>6,3% a 15,0%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>3,3%</b>	<b>1,5% a 7,0%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>93,4%</b>	<b>90,4% a 95,5%</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,9</b>	
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>9,83</b>	<b>6,33 a 15,25</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02 a 0,08</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>	

Se calculó el área bajo la curva de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis aguda (Figura 7), que fue de 0,93 (IC<sub>95%</sub>=0,90-0,96).



**Figura 7.** Curva ROC de la Ecografía abdominal para el diagnóstico de apendicitis aguda.

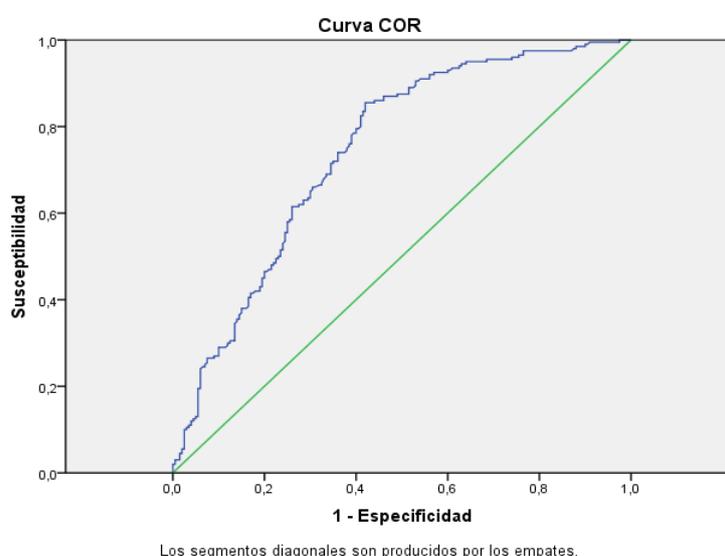
### 5.1.4 LEUCOCITOSIS

La rentabilidad diagnóstica de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis aguda mostró una sensibilidad de 85,1%, una especificidad de 56,8%, un VPP de 66,1%, un VPN de 79,4%, una exactitud de 70,9%, una LR+ de 1,97 y una LR- de 0,26, con un intervalo de confianza del 95% (**tabla 12**).

**Tabla 12.** Rentabilidad diagnóstica de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis aguda.

		IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>85,1%</b>	<b>79,2% a 89,5%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>56,8%</b>	<b>49,6% a 63,8%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>66,1%</b>	<b>59,8% a 71,9%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>79,4%</b>	<b>71,7% a 85,4%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>43,2%</b>	<b>36,2% a 50,4%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>14,9%</b>	<b>10,5% a 20,8%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>70,9%</b>	<b>66,0% a 75,3%</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,4</b>	
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>1,97</b>	<b>1,65 a 2,35</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,26</b>	<b>0,18 a 0,38</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>	

Por último, se calculó el área bajo la curva de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis aguda, que fue de 0,74 (IC<sub>95%</sub> = 0,69-0,79) (**Figura 8**).



**Figura 8.** Curva ROC de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis.

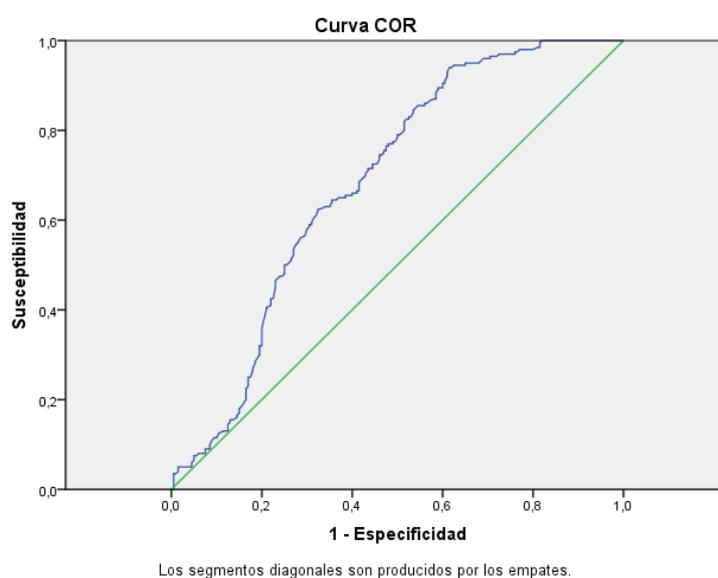
### 5.1.5 PORCENTAJE DE NEUTROFILOS

La rentabilidad diagnóstica de la neutrofilia para el diagnóstico de apendicitis aguda arrojó una sensibilidad del 81,9%, una especificidad del 50,3%, un VPP del 61,4%, un VPN del 74,2%, una exactitud del 65,8%, una LR+ de 1,65 y una LR- de 0,36, con un intervalo de confianza del 95%, tal como se muestra en la **tabla 13**.

**Tabla 13.** Rentabilidad diagnóstica de la neutrofilia para el diagnóstico de apendicitis aguda.

<b>Sensibilidad</b>	<b>81,9%</b>	<b>75,6% a 86,9%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>50,3%</b>	<b>43,1% a 57,4%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>61,4%</b>	<b>55,1% a 67,4%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>74,2%</b>	<b>65,8% a 81,1%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>49,7%</b>	<b>42,6% a 56,9%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>18,1%</b>	<b>13,1% a 24,4%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>65,8%</b>	<b>60,8% a 70,5%</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,3</b>	
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>1,65</b>	<b>1,40 a 1,94</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,36</b>	<b>0,26 a 0,50</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>	

Por último, el área bajo la curva de la neutrofilia para el diagnóstico de apendicitis aguda fue de 0,69 (IC<sub>95%</sub> = 0,63-0,74)(**figura 9**).



**Figura 9.** Curva ROC de la neutrofilia para el diagnóstico de apendicitis aguda.

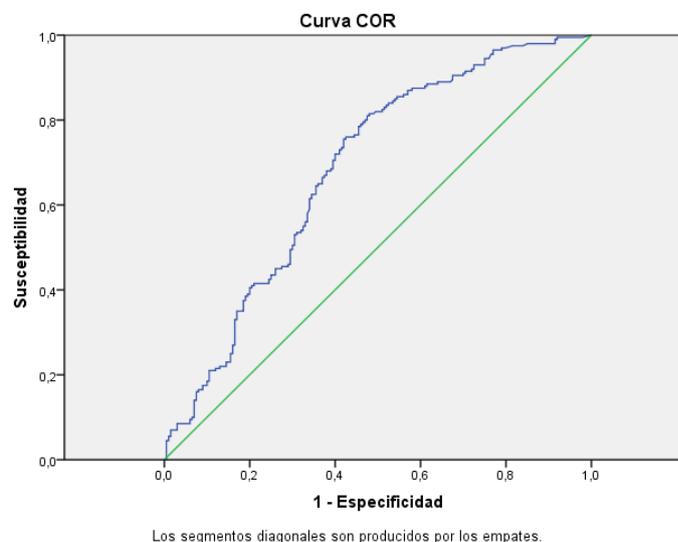
### 5.1.6 PROTEINA C REACTIVA

El estudio de la rentabilidad diagnóstica de los niveles plasmáticos de PCR para el diagnóstico de apendicitis aguda, arrojó una sensibilidad del 82,3%, una especificidad del 49,7%, un VPP del 61,8%, un VPN del 74%, una exactitud del 65,9%, una LR+ de 1,64 y una LR- de 0,36, con un intervalo de confianza del 95%, tal como se muestra en la **tabla 14**.

**Tabla 14.** Rentabilidad diagnóstica de los niveles de PCR para el diagnóstico de apendicitis aguda.

		IC	95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>82,3%</b>	<b>76,1%</b>	<b>a 87,2%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>49,7%</b>	<b>42,6%</b>	<b>a 56,9%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>61,8%</b>	<b>55,6%</b>	<b>a 67,7%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>74,0%</b>	<b>65,6%</b>	<b>a 80,9%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>50,3%</b>	<b>43,1%</b>	<b>a 57,4%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>17,7%</b>	<b>12,8%</b>	<b>a 23,9%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>65,9%</b>	<b>60,9%</b>	<b>a 70,6%</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,3</b>		
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>1,64</b>	<b>1,40</b>	<b>a 1,92</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,36</b>	<b>0,25</b>	<b>a 0,50</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>		

Por último, el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de PCR para el diagnóstico de apendicitis aguda fue de 0,68 ( $IC_{95\%} = 0,63-0,38$ ) (**figura 10**). .



**Figura 10.** Curva ROC de los niveles de PCR para el diagnóstico de apendicitis

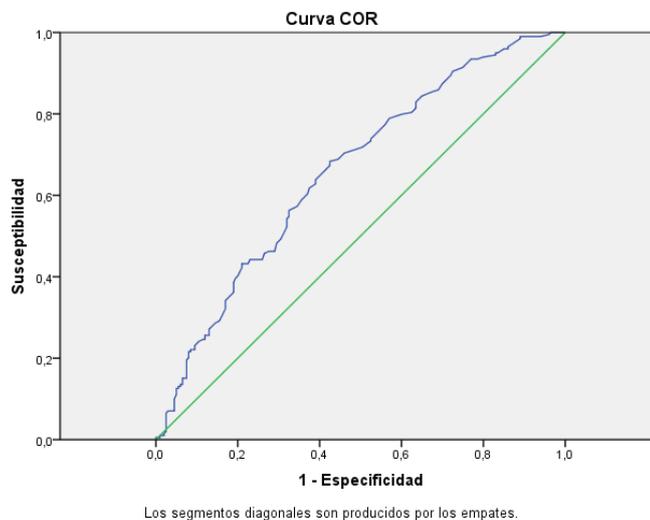
### 5.1.7 BILIRRUBINA

El análisis de la rentabilidad diagnóstica de los niveles plasmáticos de bilirrubina, arrojó una sensibilidad del 26,7%, una especificidad del 88%, un VPP del 68,6, un VPN del 54,9, una exactitud del 57,6%, una LR+ de 2,22 y una LR- de 0,83, con intervalos de confianza del 95%, tal como se muestra en la **tabla 15**.

**Tabla 15.** Rentabilidad diagnóstica de la bilirrubina plasmática para el diagnóstico de apendicitis aguda.

		IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>26,7%</b>	<b>20,7% a 33,6%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>88,0%</b>	<b>82,5% a 91,9%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>68,6%</b>	<b>57,0% a 78,2%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>54,9%</b>	<b>49,2% a 60,5%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>12,0%</b>	<b>8,1% a 17,5%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>73,3%</b>	<b>66,4% a 79,3%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>57,6%</b>	<b>52,4% a 62,6%</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,1</b>	
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>2,22</b>	<b>1,40 a 3,52</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,83</b>	<b>0,74 a 0,94</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,6%</b>	

Por último, el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de bilirrubina para el diagnóstico de apendicitis aguda fue de 0,66 (IC<sub>95%</sub> = 0,61-0,71) (**figura 11**).



**Figura 11.** Curva ROC de los niveles plasmáticos de bilirrubina para el diagnóstico de apendicitis.

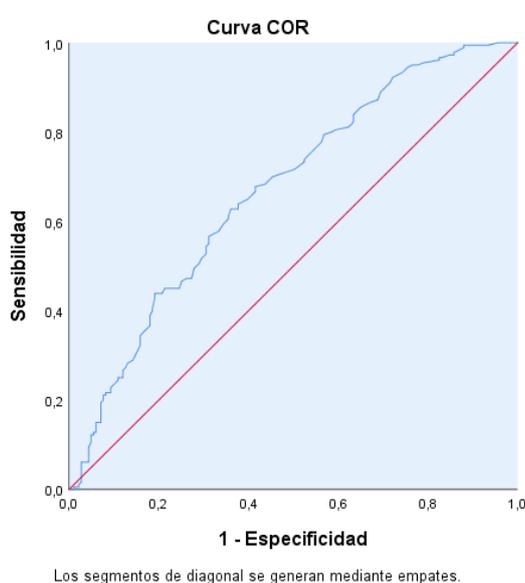
### 5.1.8 INDICE NEUTROFILOS-LINFOCITOS

El estudio de la rentabilidad diagnóstica del índice neutrófilos-linfocitos para el diagnóstico de apendicitis aguda mostró una sensibilidad del 77,9%, una especificidad del 55,2%, un VPP del 63,2%, un VPN del 71,6%, una exactitud del 66,5%, una LR+ de 1,74 y una LR- de 0,40, con un intervalo de confianza del 95% ( **tabla 16**).

**Tabla 16.** Rentabilidad diagnóstica del índice neutrófilos-linfocito para el diagnóstico de apendicitis aguda.

		IC	95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>77,9%</b>	<b>71,3%</b>	<b>a 83,3%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>55,2%</b>	<b>48,0%</b>	<b>a 62,2%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>63,2%</b>	<b>56,7%</b>	<b>a 69,3%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>71,6%</b>	<b>63,7%</b>	<b>a 78,4%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>44,8%</b>	<b>37,8%</b>	<b>a 52,0%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>22,1%</b>	<b>16,7%</b>	<b>a 28,7%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>66,5%</b>	<b>61,5%</b>	<b>a 71,1%</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,3</b>		
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>1,74</b>	<b>1,45</b>	<b>a 2,08</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,40</b>	<b>0,30</b>	<b>a 0,54</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>		

Por último, el área bajo la curva del índice neutrófilos-linfocitos para el diagnóstico de apendicitis aguda fue de 0,67 (IC<sub>95%</sub> = 0,61-0,73) (**figura 12**),



**Figura 12.** Curva ROC del INL para el diagnóstico de apendicitis.

### 5.1.9 PUNTUACION SCORE DE ALVARADO

Se analizaron los síntomas y signos que presentaron los pacientes incluidos en el estudio, encontrándose que el hallazgo más frecuente fue la sensibilidad en la fosa iliaca derecha, presente en un 96,7% de los pacientes, seguido del dolor de rebote (79%), el carácter migratorio del dolor (77,3%), las náuseas o vómitos (69,6%), la temperatura superior a 37,3°C (34,3%) y la anorexia (22,1%). En la **tabla 17** se muestran los parámetros de rentabilidad diagnóstica de estos síntomas y signos por separado.

**Tabla 17.** Rentabilidad diagnóstica de los signos y síntomas encontrados. (FID: fosa iliaca derecha; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud diagnóstica
Sensibilidad FID	96,7%	5,5%	50,3%	62,5%	50,8%
Dolor migratorio	77,3%	70,5%	72,2%	75,9%	73,9%
Náuseas/vómitos	69,6%	34,4%	51,2%	53,4%	51,9%
Febrícula	34,3%	71,6%	54,4%	52,4%	53%
Dolor rebote	79%	36,1%	55%	63,5%	57,4%
anorexia	22,1%	83,6%	57,1%	52%	53%

Para valorar la relación entre la puntuación en el score de Alvarado y la existencia de apendicitis se elaboraron unas tablas de contingencia. Se dividió la puntuación del score de Alvarado en 3 grupos (riesgo bajo, intermedio y alto)

De los 364 pacientes estudiados, 66 (18,13%) presentaron un riesgo bajo de apendicitis (Alvarado $\leq$ 4), de los que 7 fueron diagnosticados de apendicitis (10,6%) y 59 no lo fueron (89,4%). Por otro lado, 121 (33,24%) pacientes fueron clasificados como de riesgo intermedio (Alvarado 5 o 6), de los cuales 45 presentaron apendicitis (37,2%)

y 76 no la presentaron (62,8%). Por último, 177 pacientes (48,62%) fueron clasificados como de alto riesgo (Alvarado $\geq$ 7), de los cuales 129 tuvieron apendicitis (72,9%) y 48 no la tuvieron (27,1%).

**Tabla 18.** Distribución de los pacientes con y sin apendicitis en función del score de Alvarado.

			Apendicitis		Total
			no	si	
ALVARADO	<= 4	Recuento	59	7	66
	BAJO	% dentro de ALVARADO (Agrupada)	89,4%	10,6%	100,0%
	5 – 6	Recuento	76	45	121
	MEDIO	% dentro de ALVARADO (Agrupada)	62,8%	37,2%	100,0%
	7 – 10	Recuento	48	129	177
	ALTO	% dentro de ALVARADO (Agrupada)	27,1%	72,9%	100,0%
Total		Recuento	183	181	364
		% dentro de ALVARADO (Agrupada)	50,3%	49,7%	100,0%

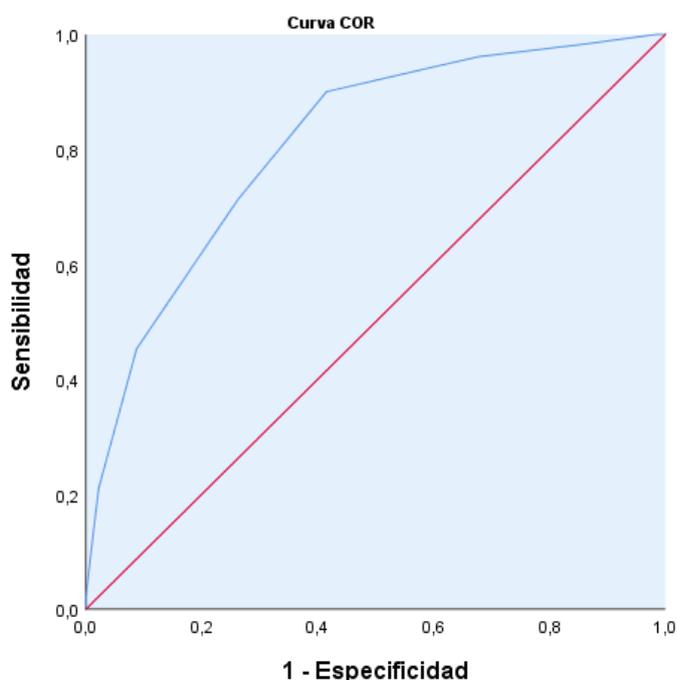
Los pacientes con un riesgo alto según el score de Alvarado tuvieron apendicitis en una proporción superior (71,3% de todas las apendicitis) a la de aquellos pacientes con un riesgo intermedio (24,9%) o bajo (3,9%).

La rentabilidad diagnóstica del score de Alvarado para una puntuación de 7 o superior en el diagnóstico de apendicitis aguda arrojó una sensibilidad del 71,3%, una especificidad del 73,8%, un VPP del 72,9%, un VPN de 72,2%, una exactitud diagnóstica del 72,5%, una LR+ de 2,72 y una LR- de 0,39 (**tabla 19**).

**Tabla 19.** Rentabilidad diagnóstica una puntuación de 7 o más del score de Alvarado para el diagnóstico de apendicitis aguda

		IC	95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>71,3%</b>	<b>64,3%</b>	<b>a 77,4%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>73,8%</b>	<b>67,0%</b>	<b>a 79,6%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>72,9%</b>	<b>65,9%</b>	<b>a 78,9%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>72,2%</b>	<b>65,4%</b>	<b>a 78,1%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>26,2%</b>	<b>20,4%</b>	<b>a 33,0%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>28,7%</b>	<b>22,6%</b>	<b>a 35,7%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>72,5%</b>	<b>67,7%</b>	<b>a 76,9%</b>
<b>Odds ratio diagnóstica</b>	<b>6,98</b>	<b>4,40</b>	<b>a 11,06</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,5</b>		
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>2,72</b>	<b>2,10</b>	<b>a 3,52</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,39</b>	<b>0,30</b>	<b>a 0,50</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>		

Por último, se calculó el área bajo la curva de la puntuación de 7 o más en el score de Alvarado para el diagnóstico de apendicitis aguda, que fue de 0,81 (IC= 0,77-0,85 al 95%) (**figura 13**),



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Figura 13.** Curva ROC del score de Alvarado de 7 o superior para el diagnóstico de apendicitis.

## 5.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Con el objetivo de averiguar qué combinación de las variables medidas era la que presentaba mayor capacidad predictiva de la existencia de apendicitis aguda, se llevó a cabo una **regresión logística binaria**, en la que se introdujeron las variables del estudio categorizadas según los puntos de corte ya enunciados anteriormente.

La regresión logística arroja un modelo predictivo en el que la combinación de la puntuación del score de Alvarado de 7 o más, los niveles de PCR y el conteo de leucocitos son factores de riesgo para el diagnóstico de apendicitis con una significación estadística del 95%. En la **tabla 20** se exponen la significación y los coeficientes del modelo final de la regresión logística, junto con los intervalos de confianza.

De esta tabla se deduce que la posibilidad de tener apendicitis con una PCR de 5mg/L o superior es 3,136 veces superior que si la PCR<5mg/L. La posibilidad de padecer apendicitis teniendo leucocitosis es 4,259 veces mayor que si no hay leucocitosis. La posibilidad de tener apendicitis con una puntuación del score de Alvarado de 7 o superior es 3,630 veces mayor que si dicha puntuación es menor.

**Tabla 20.** Modelo final de la regresión logística

	B	E.T	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	IC inf	IC sup
ALVARADO >=7	1,289	0,332	15,105	1	0,000	3,630	1,895	6,954
PCR	1,143	0,271	17,762	1	0,000	3,136	1,843	5,336
LEUCOCITOSIS	1,449	0,287	25,567	1	0,001	4,259	2,429	7,468

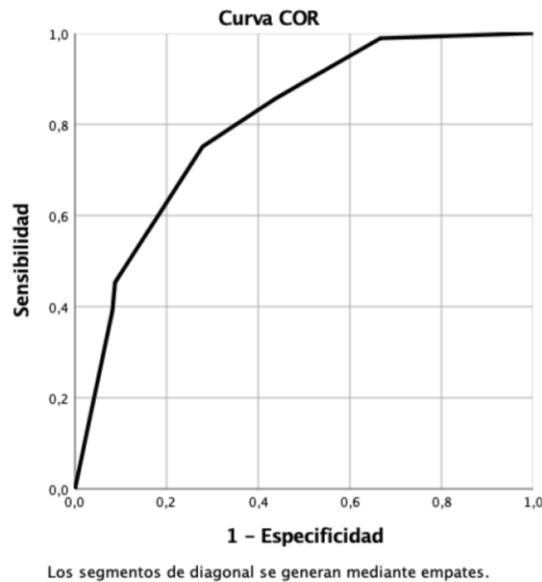
B= coeficiente de regresión. E.T=error estándar. Wald= estadístico de Wald. Gl= grado de libertad. Sig= significación estadística. Exp(B)= razón de las ventajas estimada (odds ratio). IC= intervalo de confianza

Se evaluó la capacidad diagnóstica del modelo predictivo para el diagnóstico de apendicitis aguda, arrojando una sensibilidad del 75,1%, una especificidad del 72,1%, un VPP del 72,7%, un VPN de 74,6%, una exactitud diagnóstica de 73,6%, una LR+ de 2,70 y una LR- de 0,34 (**tabla 21**).

**Tabla 21.** Rentabilidad diagnóstica del modelo final para el diagnóstico de apendicitis.

		IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	<b>75,1%</b>	<b>68,4% a 80,9%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>72,1%</b>	<b>65,2% a 78,1%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>72,7%</b>	<b>65,9% a 78,6%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>74,6%</b>	<b>67,7% a 80,4%</b>
<b>Proporción de falsos positivos</b>	<b>27,9%</b>	<b>21,9% a 34,8%</b>
<b>Proporción de falsos negativos</b>	<b>24,9%</b>	<b>19,1% a 31,6%</b>
<b>Exactitud</b>	<b>73,6%</b>	<b>68,9% a 77,9%</b>
<b>Odds ratio diagnóstica</b>	<b>7,82</b>	<b>4,90 a 12,48</b>
<b>Índice J de Youden</b>	<b>0,5</b>	
<b>CPP o LR(+)</b>	<b>2,70</b>	<b>2,10 a 3,45</b>
<b>CPN o LR(-)</b>	<b>0,34</b>	<b>0,26 a 0,45</b>
<b>Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)</b>	<b>49,7%</b>	

Por último, el área bajo la curva ROC del modelo resultante de la regresión logística fue de 0,80 (IC<sub>95%</sub>=0,77-0,86) (**figura 14**),



**Figura 14.** Curva ROC del modelo resultante de regresión logística para el diagnóstico de apendicitis

### 5.3 COMPARACION ENTRE ECOGRAFIA Y PARAMETROS CLINICOS Y ANALITICOS

La comparación de la ecografía con los parámetros clínicos y analíticos en cuanto a los parámetros de rentabilidad diagnóstica mostró los siguientes resultados:

Si atendemos a la **sensibilidad**, observamos que, tras la ecografía, que presenta un 96,7% de sensibilidad, la leucocitosis, la neutrofilia y los niveles de PCR>5mg/L presentan porcentajes superiores al 80% (85,1%, 81,9% y 82,3% respectivamente), quedando con porcentajes más bajos el INL (77,9%) y el Alvarado de 7 o superior (71,3%), y a gran distancia la hiperbilirrubinemia (26,7%).

En cuanto a la **especificidad**, puede apreciarse como la ecografía presenta un 90,2%, seguida de la hiperbilirrubinemia con un 88% (aunque ésta se encuentra gravada por una muy baja sensibilidad) y del Alvarado de 7 o superior (73,8%). El resto de pruebas presentan una especificidad inferior al 60%.

En cuanto a los **valores predictivos (VPP)**, también podemos apreciar que son mayores para la ecografía con respecto al resto de pruebas. Así, la ecografía presenta un VPP+ (probabilidad de tener apendicitis siendo positiva la prueba) de 90,7%, seguida del Alvarado de 7 o superior, con un 72,9%. El resto de pruebas oscilan entre el 61,8% y el 68,6%. Por otro lado, la ecografía presenta un VPP- (probabilidad de no tener apendicitis con una prueba negativa) de 96,5%, seguida por la leucocitosis (79,4%), la neutrofilia (74,2%), la PCR>5mg/L (74%), el Alvarado de 7 o superior (72,2%), el INL (71,6%) y, por último, la hiperbilirrubinemia (54,9%).

En cuanto a las **razones de verosimilitud o likelihood ratio (LR)**, también encontramos superioridad de la ecografía con respecto a los demás test diagnósticos. De

esta forma, la ecografía presenta una LR+ (cuánto más probable es que el test salga positivo en un enfermo que en un sano) de 9,83, es decir, es 9,83 veces más probable que la ecografía sea positiva para apendicitis en un paciente con apendicitis que en un paciente sin apendicitis, lo que evidencia que una ecografía positiva apoya el diagnóstico de apendicitis. El resto de pruebas diagnósticas presentan LR+ entre 1,74 y 2,72, es decir, que individualmente, tienen poca potencia para apoyar el diagnóstico de apendicitis. En cuanto a la LR- (cuánto más probable es que el test sea negativo en un enfermo), observamos que la ecografía tiene una LR- de 0,04, por lo que podemos decir que es una prueba muy potente. Esto se entiende mejor si lo formulamos a la inversa ( $1:0,04=25$ ), es decir, es 25 veces más frecuente que la ecografía de negativa en un paciente sano que en un paciente con apendicitis. El resto de test presentan una LR- entre 0,2 y 0,4, lo que les otorga mucha menos relevancia en el diagnóstico que la ecografía, siendo la de la hiperbilirrubinemia de 0,83, que la cataloga como de muy escasa capacidad predictiva. En la **tabla 22** se muestran los parámetros de valoración del modelo de regresión y el resto de pruebas analizadas.

**Tabla 22.** Tabla comparativa de las variables estudiadas respecto parámetros de valoración de pruebas diagnósticas. (VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo, LR+= razón de verosimilitud positiva, LR-= razón de verosimilitud negativa)

	ECOGRAFIA	ALVARADO 7+	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	PCR	BILIRRUBINA	INL	MODELO Regresión
SENSIBILIDAD	96,7%	71,3%	85,1%	81,9%	82,3%	26,7%	77,9%	75,1%
ESPECIFICIDAD	90,2%	73,8%	56,8%	50,3%	49,7%	88%	55,2%	72,1%
VPP	90,7%	72,9%	66,1%	61,4%	61,8%	68,6%	63,2%	72,7%
VPN	96,5%	72,2%	79,4%	74,2%	74%	54,9%	71,6%	74,6%
EXACTITUD	93,4%	72,5%	70,9%	65,8%	65,9%	57,6%	66,5%	73,6%
LR +	9,83	2,72	1,97	1,65	1,64	2,22	1,74	2,70
LR -	0,04	0,39	0,26	0,36	0,36	0,83	0,40	0,34

## 5.4 COMPARACION ENTRE ECOGRAFIA Y EL MODELO PREDICTIVO

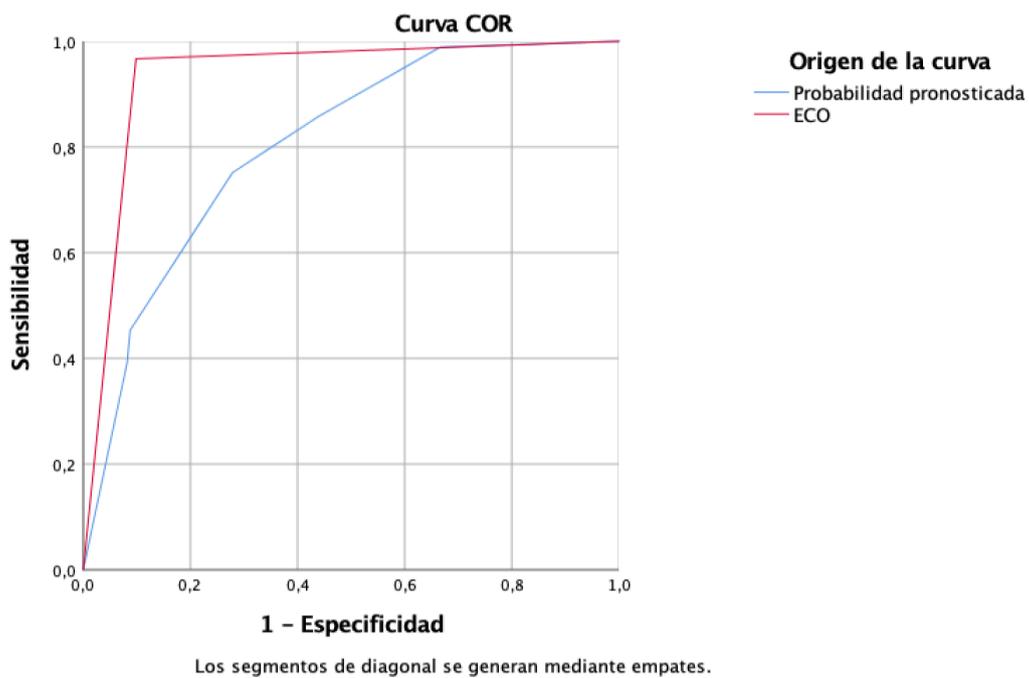
Por último, comparamos la capacidad diagnóstica del modelo con la de la ecografía. La ecografía abdominal fue superior al modelo predictivo resultante de la regresión logística en términos de sensibilidad (96,7% vs 75,1%), especificidad (90,2% vs 72,1%), valor predictivo positivo (90,7% vs 72,7%), valor predictivo negativo (96,5% vs 74,6%) y exactitud diagnóstica (93,4% vs 73,6%).

En cuanto a las razones de verosimilitud (likelihood ratio), la ecografía también demuestra superioridad sobre el modelo predictivo:

- La ecografía positiva fue 9,83 veces más frecuente en pacientes con apendicitis aguda que en pacientes sin ella (LR+= 9,83), mientras que el diagnóstico de apendicitis por el modelo predictivo fue sólo 2,70 veces más frecuente en pacientes con apendicitis que en pacientes sin ella (LR+= 2,70).
- La ecografía negativa para apendicitis fue 25 veces más frecuente en pacientes sin apendicitis que en pacientes con ella (LR-= 0,04), mientras que el hecho de que el modelo descarte apendicitis fue sólo 2,94 veces más frecuente en pacientes sin apendicitis que en pacientes con ella (LR-= 0,34)

Por otro lado, si comparamos las áreas bajo las curvas ROC de la ecografía y del modelo predictivo (**figura 15**), observamos como el área bajo la curva de la ecografía parece superior a la del modelo predictivo (0,934 vs 0,804). Tras aplicar el test de Hanley-

McNeil, se comprueba que las diferencias entre las áreas fueron estadísticamente significativas con un nivel de significación superior al 95%, de lo que se deduce que la capacidad discriminatoria de la ecografía fue superior a la del modelo predictivo para el diagnóstico de apendicitis aguda.



**Figura 15.** Comparación de curvas ROC de la ecografía y del modelo predictivo para diagnóstico de apendicitis

## **6.DISCUSION**

La apendicitis aguda, tal como hemos descrito en la introducción, representa la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente<sup>22</sup>, con un riesgo de padecerla a lo largo de la vida de un 7-8%, lo que la convierte en un importante problema de salud. En el siglo XXI, a pesar de que en algunos estudios europeos se ha observado un descenso de la incidencia<sup>118,119,120</sup>, en estudios americanos como el de Buckius<sup>26</sup> o el de Andersson<sup>25</sup> se ha apreciado un incremento de la misma. Concretamente, tan sólo en Andalucía, se realizaron 4065 apendicectomías durante el año 2015<sup>121</sup>, datos superponibles a los del 2016, 2017 y 2018.

La incidencia de apendicitis aguda no es uniforme a lo largo de la vida. La mayoría de los estudios realizados al respecto coinciden en que es una enfermedad más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, situándose la máxima incidencia entre los 10 y los 19 años<sup>22,23,25,26</sup>. La incidencia es mucho más baja en los extremos de la vida, siendo una enfermedad infrecuente en niños menores de 5 años y en personas mayores de 70 años<sup>24</sup>. La edad promedio se sitúa en los 31,3 años y la mediana es de 22 años<sup>23</sup>. En nuestro estudio, la media se situó en 32,4 años, con un rango entre 14 y 82 años, y una mediana de 27. Estas diferencias en la mediana pueden deberse al hecho de que nuestro estudio sólo abarca pacientes a partir de los 14 años, mientras que las cifras aportadas en la bibliografía incluyen también pacientes por debajo de esta edad. En cuanto a la distribución, nuestros hallazgos coinciden con la bibliografía, encontrándose la mayor frecuencia de casos en los pacientes de 20 años o menos (33,7%), seguida de la de aquellos pacientes entre 21 y 30 años (26,5%). Entre los 14 y los 30 años se encuentra el 60,2% de los casos de apendicitis recogidos en nuestro estudio.

La edad también se ha relacionado con la existencia o no de apendicitis complicadas, considerando como tales a aquellas apendicitis gangrenosas, perforadas o con presencia de absceso intraabdominal. En varios estudios se ha constatado que los

pacientes más mayores presentan mayores porcentajes de apendicitis complicadas<sup>25,122</sup>. También se ha encontrado que los niños más jóvenes presentan un mayor riesgo de perforación<sup>25</sup>. En nuestro estudio, también encontramos que los pacientes de más edad presentan apendicitis complicadas con mayor frecuencia, representando un 53,8% de las apendicitis en los mayores de 50 años, datos que son concordantes con la literatura revisada.

En cuanto a la influencia del género en la posibilidad de padecer apendicitis aguda, existe una gran cantidad de estudios al respecto. En casi todos ellos, se evidencia un ligero predominio en la afectación de los hombres con respecto a las mujeres, con una ratio hombre:mujer de 1,3-1,4:1<sup>3,22,123</sup>. Esta tendencia se confirma en nuestro estudio, donde observamos un ligero predominio de apendicitis en los varones (55,2%) respecto a las mujeres (44,8%). Sin embargo, algunos autores como Buckius evidencian un incremento en el número de apendicitis en mujeres en USA en los últimos años<sup>26</sup>.

A pesar de que en nuestro estudio la apendicitis fue más frecuente en hombres, fueron más mujeres las que consultaron por dolor en fosa iliaca derecha (56% de los pacientes incluidos en el estudio). Esto puede estar causado por la existencia de patología ginecológica frecuente que cursa con dolor abdominal en fosa iliaca derecha y que provoca la consulta en el Departamento de Urgencias.

Si hablamos en términos de mortalidad, la apendicitis aguda presenta unos índices de mortalidad muy bajos en el mundo desarrollado (entre un 0,09 y un 0,24%), mientras que son más elevados en países subdesarrollados o en vías de desarrollo (entre un 1 y un 4%)<sup>124</sup>. Sin embargo, esta mortalidad puede aumentar a un 3% en casos de perforación apendicular e incluso hasta un 15% en apendicitis perforadas en población

anciana<sup>125</sup>. En nuestro estudio, no tuvimos ningún caso de fallecimiento debido a apendicitis o a complicaciones de su tratamiento.

Históricamente, se ha considerado a la apendicectomía como una intervención sencilla y que presenta una baja morbilidad y costes. Esto justificaba el que se admitieran tasas de apendicectomías negativas bastante altas (del 15 al 25%)<sup>126</sup>, con la finalidad de disminuir el número de apendicitis perforadas. Sin embargo, esta relación inversamente proporcional entre el número de apendicectomías en blanco y el número de apendicitis perforadas no ha sido claramente demostrada, ya que existen varios estudios en los que se demuestra que, mientras que la tasa de apendicectomías en blanco ha ido descendiendo en los últimos años, el número de apendicitis perforadas no ha cambiado sensiblemente<sup>126-127</sup>, lo que nos sugiere la necesidad de buscar métodos diagnósticos más precisos.

La apendicectomía en blanco se relaciona con un incremento de la mortalidad y de la morbilidad a los 30 días y a los 5 años comparándola con la apendicitis perforada. También se asocia a un incremento en la estancia hospitalaria, mayor morbilidad y mayores costes cuando la comparamos con la apendicitis no perforada.<sup>126,127</sup>. Aunque estas diferencias pueden deberse en parte a la existencia de otras patologías subyacentes no detectadas, también pueden ser debidas a morbilidad asociada a la propia intervención quirúrgica<sup>128</sup>.

En los últimos años, el número de apendicectomías en blanco ha ido descendiendo. Así, Seetahal et al, informan de un descenso desde el 14,7% en 1998 hasta un 8,47% en 2007 en EEUU<sup>129</sup>. Bhangu et al, informan en 2015 de una tasa de apendicectomías en blanco de un 6% en USA, mientras que en el Reino Unido alcanza el 20,6%. Fuera de Occidente, las cifras oscilan entre el 9 y el 27,3%<sup>124</sup>. El motivo de este

descenso, probablemente se deba a la mejora en las pruebas de imagen y a su mayor utilización para el diagnóstico del dolor abdominal<sup>124,131,133</sup>. Brandt et al informan en su estudio como la tasa de apendicectomías en blanco en pacientes a las que se le realizó una TC es de un 7,3%, mientras que se eleva al 12,1% en aquellos pacientes a los que no se le realizó TC<sup>130</sup>. La mayoría de los errores diagnósticos se producen en mujeres, sobre todo entre los 12 y los 18 años de edad. Una posible causa es la alta frecuencia de patología ginecológica con clínica similar a la apendicitis en este subgrupo<sup>131</sup>.

En nuestro estudio, la tasa de apendicectomía en blanco fue del 6,21%, cifra sensiblemente inferior a la de muchos de los estudios publicados al respecto. Pensamos que esta baja tasa de apendicectomía en blanco puede deberse a la mejora en el diagnóstico por el empleo sistemático de la ecografía abdominal en los pacientes con sospecha clínica de apendicitis.

Estas cuestiones relativas a la morbimortalidad y a la gestión de los recursos hacen que el diagnóstico de la apendicitis aguda represente un tema importante para los sistemas sanitarios, siendo necesario el encontrar esquemas de diagnóstico que minimicen la tasa de apendicectomías en blanco sin aumentar el número de apendicitis no diagnosticadas.

Clásicamente, el diagnóstico de la apendicitis aguda ha sido eminentemente clínico, basado en una serie de síntomas y signos exploratorios y apoyado por determinaciones analíticas. Sin embargo, ninguno de ellos, tomado de forma individual, puede predecir eficazmente la presencia de la enfermedad<sup>125,140</sup>.

La importancia en el diagnóstico de todos estos signos y síntomas ha sido evaluada en multitud de estudios, encontrándose que ninguno de ellos, por sí mismo, puede diagnosticar o descartar apendicitis. Wagner describe la sensibilidad y

especificidad de los hallazgos clínicos en la sospecha diagnóstica de apendicitis, encontrando que los tres signos con más capacidad predictora de apendicitis aguda son la presencia de dolor en fosa iliaca derecha, la rigidez abdominal y la típica migración del dolor desde la región periumbilical hacia la fosa iliaca derecha<sup>132</sup>. Yeh publicó un trabajo con el objetivo de informar de las razones de verosimilitud (LR) de los diferentes signos y síntomas de apendicitis. Las LR + y – expresan el poder predictivo de una variable. Así, la LR+ indica cuánto aumentará las probabilidades de apendicitis un resultado positivo de la prueba respecto a la probabilidad pretest, y la LR- indicará la disminución en la probabilidad de apendicitis respecto a la probabilidad pretest si el resultado del test es negativo. En su estudio, Yeh concluye que el dolor en fosa iliaca derecha tiene un impacto significativo en el diagnóstico de apendicitis (LR+ de 7,31-8,46). La migración típica del dolor (LR+ de 3,18) y la presencia del dolor antes de los vómitos (LR+ de 2,76) generan un pequeño incremento en la probabilidad de apendicitis aguda. La ausencia de dolor en la fosa iliaca derecha y la existencia de dolores similares en la Historia Clínica del paciente hacen menos probable el diagnóstico de apendicitis. En cuanto a la exploración física, concluye que la presencia de fiebre, signo del psoas positivo, rigidez y dolor de rebote generan pequeños incrementos en la probabilidad de apendicitis<sup>125</sup>.

En nuestro estudio, al igual que en el de Yeh, también encontramos que el signo más frecuente en los pacientes que tenían apendicitis es la sensibilidad en fosa iliaca derecha (96,7%), teniendo una exactitud diagnóstica del 50%. El hecho de tener tan poca precisión diagnóstica se debe a que el dolor en la fosa iliaca derecha está presente en muchas patologías con presentaciones clínicas parecidas a la apendicitis, lo que hace que pierda especificidad como síntoma. El carácter migratorio del dolor aparece en un 77,3% de los casos, siendo el síntoma aislado con mayor exactitud diagnóstica (73,9%). El dolor de rebote aparece en el 79% de los pacientes con apendicitis, presentando una exactitud

diagnóstica del 57,4%. Las náuseas o vómitos aparecen en el 69,6% de los pacientes con apendicitis, presentando una exactitud diagnóstica de un 51,9%. A mucha distancia, se encuentran la fiebre y la anorexia (presentes en 34,3% y 22,1% de los pacientes con apendicitis respectivamente). Con respecto a la anorexia, existe una gran discordancia entre nuestros resultados y algunos estudios como el de Wagner, donde presenta una sensibilidad del 84% y una especificidad del 66%<sup>132</sup>. En nuestra serie, la anorexia sí presentaba una alta especificidad (83,6%), pero su sensibilidad era muy baja (22%). No hemos encontrado una causa para esta discordancia.

Para mejorar la capacidad diagnóstica en apendicitis aguda, se han utilizado multitud de parámetros analíticos para apoyar a los hallazgos clínicos. La mayoría de estas determinaciones analíticas se basan en cuantificar los niveles de células o sustancias relacionadas con la respuesta inflamatoria. Aunque clásicamente se ha considerado que el diagnóstico de apendicitis es fundamentalmente clínico, los test de laboratorio parecen ser, al menos, tan discriminativos como los signos clínicos abdominales, sobre todo en apendicitis avanzadas<sup>60</sup>. A día de hoy, no existe ninguna determinación de laboratorio que sea diagnóstica de apendicitis, aunque ésta es poco probable en aquellos casos en los que la cifra de leucocitos, el porcentaje de neutrófilos y los niveles de PCR son normales<sup>61</sup>. El número de marcadores inflamatorios propuestos para el diagnóstico de apendicitis es muy grande, existiendo una gran cantidad de estudios que valoran su rentabilidad diagnóstica. Para nuestro estudio, hemos seleccionado los marcadores inflamatorios más utilizados (contaje de leucocitos, proporción de neutrófilos, proteína C reactiva, bilirrubina y el índice neutrófilo/linfocito).

La determinación del número de leucocitos es el test de laboratorio que más se utiliza en el proceso diagnóstico de la sospecha de apendicitis. Su utilidad ha sido estudiada en multitud de estudios. El aumento de los leucocitos en sangre ocurre como

respuesta a la inflamación que se produce en la apendicitis aguda. Sin embargo, esta elevación ocurre ante cualquier situación inflamatoria, lo que limita su uso a la hora de realizar un diagnóstico diferencial entre apendicitis y otras patologías inflamatorias<sup>62,133</sup>. El hallazgo más frecuente habitualmente es una leucocitosis moderada (aproximadamente unos 15000 leucocitos/mm<sup>3</sup>). Cifras superiores a 18000/mm<sup>3</sup> orientan hacia formas complicadas de apendicitis<sup>62</sup>.

Andersson, en su metaanálisis de 2004, analiza 24 trabajos donde se estudian 28 variables clínicas y analíticas para el diagnóstico de apendicitis aguda. En este metaanálisis encuentra que los parámetros inflamatorios (entre ellos el número de leucocitos) tienen mayor poder discriminatorio que los signos clínicos, y le da la misma importancia al número de leucocitos que al dolor de rebote<sup>60</sup>. Posteriormente, Ortega et al realizan un estudio prospectivo donde encuentran que los leucocitos no son un buen marcador de severidad de la apendicitis, ya que su número incluso puede descender en casos de perforación<sup>134</sup>. En una revisión reciente de 19 estudios, Shogilev et al<sup>68</sup> encuentran que un conteo de leucocitos mayor de 10000-12000/mm<sup>3</sup> presenta un rango de sensibilidad entre 65 y 85% y una especificidad entre 32 y 82%<sup>60,135,136</sup>. Con estos datos, Shogilev concluye que un conteo de leucocitos mayor de 10000/mm<sup>3</sup> es insuficiente por sí solo para el diagnóstico de apendicitis. En cuanto al poder discriminatorio, medido como área bajo la curva, muestra un modesto poder discriminatorio (entre 0,72 y 0,8)<sup>68</sup>. Algunos autores encuentran la máxima utilidad de la cifra de leucocitos para el diagnóstico de apendicitis en el primer día desde el inicio de los síntomas<sup>136</sup>, aunque otros autores no confirman este hallazgo<sup>134</sup>.

Nuestro estudio muestra unos resultados similares a los descritos en la literatura, con una sensibilidad del 85,1% y una especificidad del 56,8%. El poder predictivo de la leucocitosis, expresado como razones de verosimilitud (LR) fue de una

LR+ de 1,97 (mala capacidad para predecir apendicitis) y una LR- de 0,26 (moderada capacidad para descartarla). El área bajo la curva fue de 0,74, con un intervalo de confianza al 95% entre 0,69 y 0,79. Esto quiere decir que, en un sujeto con apendicitis escogido al azar, se encontraría leucocitosis en el 74,3% de las ocasiones, lo que se traduce en una modesta capacidad discriminadora, siendo este resultado similar al de los estudios publicados<sup>133, 134,135</sup>.

Tanto la baja especificidad como el insuficiente poder discriminatorio de la leucocitosis para el diagnóstico de apendicitis aguda son causados por el hecho de que dicha leucocitosis es un hallazgo común en los procesos inflamatorios. Sin embargo, su ausencia hace menos probable el diagnóstico de apendicitis, como queda reflejado en los valores de 79,4% de VPN y 0,26 de LR- que arroja nuestro estudio. Estos valores son coherentes con los publicados en la literatura<sup>60,68,133</sup>.

El conteo de granulocitos y el porcentaje de neutrófilos en sangre también son parámetros muy utilizados en el diagnóstico de apendicitis. Una elevación de los polimorfonucleares (PMN) mayor de  $7-7,5 \times 10^9$  células/L proporciona un rango de sensibilidad del 71 al 89% y una especificidad del 48 al 80% en el diagnóstico de apendicitis aguda<sup>60,66,68</sup>. De la misma forma, un porcentaje de PMN > 75% es también un marcador de apendicitis aguda, aunque su utilidad clínica queda limitada por una sensibilidad que va del 66 al 87% y una especificidad que varía entre el 33 y el 84%, según los estudios publicado<sup>65,68,134,137</sup>. Esta variabilidad puede achacarse a la heterogeneidad de los estudios, algunos de los cuales son retrospectivos o sólo incluyen pacientes intervenidos.

En nuestro estudio, el porcentaje de PMN tuvo una sensibilidad del 81,9% y una especificidad del 50,3%, lo que es acorde con la literatura existente. La baja

especificidad encontrada es debida a que, al igual que ocurre con la leucocitosis, la elevación del porcentaje de neutrófilos es un hallazgo común en los procesos inflamatorios. De hecho, en nuestro estudio, el 49,7% de los pacientes sin apendicitis tenían un porcentaje de neutrófilos superior al 75%. Los valores predictivos positivo y negativo en nuestro estudio fueron de 61,4% y 74,2% respectivamente y la exactitud diagnóstica fue de 65,8%. Si usamos las razones de verosimilitud (LR) para valorar el poder predictivo del porcentaje de neutrófilos obviando la influencia de la prevalencia de la enfermedad, vemos que, en nuestro estudio, la LR+ fue de 1,65 (1,40-1,94) y la LR- fue de 0,36 (0,26-0,5), lo que arroja una pobre capacidad predictiva de apendicitis por sí mismo. Estudios similares arrojan resultados parecidos, concluyendo que la LR encontradas no son lo suficientemente altas como para cambiar significativamente la probabilidad de tener apendicitis<sup>60,68</sup>

La capacidad discriminadora del porcentaje de neutrófilos expresada como área bajo la curva (AUC) fue de 0,686 (0,634-0,739), lo que indica una baja capacidad de distinguir entre sujetos con y sin apendicitis. En otros estudios similares publicados vemos resultados muy parecidos, como en el trabajo de Ortega-Deballón, que muestra un AUC de 0,69<sup>134</sup>. Otros trabajos muestran una capacidad discriminadora algo mayor, con un AUC de 0,78<sup>60,137</sup>.

También se ha estudiado la capacidad del número de leucocitos y el de PMN para discriminar entre apendicitis complicadas y no complicadas. A este respecto, se ha descrito que estos parámetros están elevados en caso de apendicitis gangrenosa, pero descienden en casos de apendicitis perforada, por lo que no son buenos discriminadores del grado de severidad de la apendicitis<sup>60,134</sup>, si bien es raro encontrar apendicitis perforadas que no tengan elevados estos parámetros<sup>60,133</sup>.

Otra determinación analítica que se usa frecuentemente como ayuda al diagnóstico de pacientes con abdomen agudo es la proteína C reactiva (PCR). Es un reactante de fase aguda producida en el hígado, cuyos niveles se incrementan rápidamente en respuesta a varias situaciones infecciosas o inflamatorias<sup>138</sup>. Los niveles de PCR muestran un aumento entre las 8 y 12 horas después del inicio de un proceso inflamatorio, llegando a un pico entre las 24 y 48 horas (más tardío que los leucocitos)<sup>69</sup>. Su utilidad en el diagnóstico de la apendicitis aguda ha sido objeto de numerosos estudios. Shogilev et al en 2014 realizan una revisión de 12 artículos, en los que se incluyen dos meta-análisis, donde analizan los niveles de PCR en apendicitis aguda<sup>68</sup>. Niveles de PCR mayores de 10mg/L alcanzan una sensibilidad entre un 65 y un 85% y una especificidad entre un 59 y un 73%<sup>60,135,137</sup>. Considerada de forma individual y usando un punto de corte de 0,6mg/dl, la PCR no ha sido considerada como un buen indicador de apendicitis, así como tampoco una PCR negativa no es suficiente para descartar apendicitis<sup>139,140</sup>.

Wu et al publicaron un estudio donde valoraban la capacidad predictiva de la PCR para el diagnóstico de apendicitis en función del tiempo de evolución de los síntomas. Este estudio halló que la probabilidad de apendicitis aumentaba cuando los niveles de PCR eran mayores de 1,5mg/dl en el primer día, 4,0 mg/dl en el segundo día y 10,5mg/dl en el tercer día de evolución de los síntomas. El valor de la PCR durante el primer día no fue estadísticamente significativo, por lo que su valor diagnóstico en este periodo no es bueno<sup>69</sup>. Las conclusiones de este estudio son compartidas por Ortega-Deballón et al en otro estudio<sup>134</sup>. Estos resultados se deben a la propia cinética de la PCR, que comienza a elevarse entre las 8 y las 12h del inicio del proceso inflamatorio y explicarían el hecho de que algunos pacientes con apendicitis presenten cifras normales de PCR<sup>69</sup>.

En nuestro estudio, la PCR obtuvo una sensibilidad del 82,3% (76,1-87,2%) y una especificidad de 49,7% (42,6-56,9%) con un intervalo de confianza del 95%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron de 61,8% y 74%, respectivamente. Algunos autores han publicado cifras más altas de especificidad, que pueden explicarse por una elevada prevalencia de la enfermedad causada por los criterios de selección del estudio, ya que tanto la sensibilidad como la especificidad se incrementan con la prevalencia de la enfermedad<sup>134</sup>. El poder predictivo de la PCR para el diagnóstico de apendicitis puede expresarse en forma de razones de verosimilitud (LR), evitando así el sesgo debido a la prevalencia. Así, en nuestro estudio, la PCR >5mg/L presentaba una LR+ de 1,64, es decir, que la probabilidad de tener una PCR >5mg/L teniendo apendicitis es 1,64 veces mayor que tener esta cifra sin padecer apendicitis. Por tanto, el poder predictivo de la PCR es muy bajo. La LR- en nuestro estudio fue de 0,36, lo que implica una dudosa aportación para descartar apendicitis. En un meta-análisis realizado a este respecto, situando el punto de corte en 10mg/L los resultados han sido similares<sup>60</sup>.

El poder discriminatorio de la PCR para el diagnóstico de apendicitis puede expresarse como área bajo la curva ROC. En nuestro estudio, esta área fue de 0,69, con un intervalo de confianza al 95% entre 0,63 y 0,37. Esto indica una pobre capacidad de distinguir entre pacientes con apendicitis y sin ella, teniendo en cuenta que 0,5 es la nula capacidad discriminatoria y 1 la máxima. Este hecho también queda reflejado en el porcentaje de falsos positivos que arroja nuestro estudio, que es de un 50,3%. Este hecho se debe a que los niveles de PCR son reactivos a cualquier proceso inflamatorio, no solo a la apendicitis aguda. Sin embargo, el porcentaje de falsos negativos es bastante menor, un 17,7%. Una posible causa para estos falsos negativos pueden ser apendicitis que se han diagnosticado muy de inicio, antes de que se produzca la elevación de los niveles de

PCR. Aún así, los niveles normales de PCR no pueden usarse por sí solos para descartar apendicitis.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros meta-análisis y estudios publicados<sup>60,135,136</sup>, si bien existen otros estudios que encuentran que el poder discriminatorio es mayor<sup>134,137</sup>. Un motivo para estas diferencias entre diferentes estudios podría ser las diferencias entre los puntos de corte para los niveles de PCR y el tiempo de evolución de los síntomas. Por tanto, a la vista de los estudios publicados, la PCR no sería un marcador útil para diagnosticar apendicitis no complicadas o de poco tiempo de evolución, pero incrementa su utilidad para el diagnóstico de apendicitis complicadas o evolucionadas<sup>133,136</sup>.

La bilirrubina sérica es otro marcador que se ha asociado a la presencia de apendicitis aguda. Se han descrito varios mecanismos que justifican la existencia de hiperbilirrubinemia en infecciones sistémicas. Entre estos mecanismos se encuentra la hemólisis que se ha asociado a varias bacterias, entre ellas al E.coli<sup>141</sup>. También se ha relacionado a las endotoxinas como causantes de una reducción de la captación hepática y de la excreción canalicular de la bilirrubina, que provocaría una colestasis. Algunas bacterias Gram negativas, como el E.coli, son productoras de endotoxinas que han demostrado afectar el flujo biliar en modelos animales<sup>141,142</sup>. Estos hechos han provocado que se levantaran expectativas respecto al uso de la hiperbilirrubinemia como marcador de apendicitis aguda. Se han realizado varios estudios sobre este tema, la mayoría de ellos relacionando la hiperbilirrubinemia con la existencia de apendicitis perforada<sup>73,143</sup>. Sand et al mostraron una especificidad del 86% de la hiperbilirrubinemia para perforación apendicular, comparada con tan sólo un 55% de la PCR<sup>73</sup>. Sin embargo, no hay muchas publicaciones que estudie la utilidad de la hiperbilirrubinemia como marcador diagnóstico de apendicitis aguda.

En nuestro estudio, la bilirrubina mostró una sensibilidad muy escasa, de tan sólo un 26,7% (20,7-33,6%) y una especificidad muy alta, del 88% (82,5-91,9%). Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 68,6 y del 54,9% respectivamente. La exactitud diagnóstica fue de un 57,6%. Estos resultados son similares a otros estudios publicados, como el de Enmanuel et al<sup>141</sup>. En algunos estudios, se muestran valores predictivos positivos más altos, entre el 80 y el 91%<sup>139,142,144</sup>. Esta diferencia puede deberse a que sólo incluyen pacientes sometidos a intervención, quedando fuera del estudio aquellos pacientes con hiperbilirrubinemia y sospecha de apendicitis en los que se descartó el diagnóstico sin necesidad de intervención quirúrgica, mientras que en nuestro estudio se incluyeron tanto pacientes operados como no operados.

La capacidad predictiva, expresada como razones de verosimilitud fue de una LR+ de 2,22 (1,40-3,52) y una LR- de 0,83 (0,74-0,94), lo que significa que la capacidad de predecir apendicitis de la hiperbilirrubinemia por sí misma es escasa. En cuanto a la capacidad discriminatoria de la hiperbilirrubinemia puede expresarse como área bajo la curva ROC, que en nuestro estudio arrojó un resultado de 0,659 (0,606-0,712). Este resultado es similar al del estudio de Sandstrom et al<sup>144</sup>, con un diseño parecido al nuestro, que incluía pacientes operados y no operados. Este resultado muestra una escasa capacidad de la hiperbilirrubinemia para discriminar por sí misma entre pacientes con y sin apendicitis aguda (siendo un área de 0,5 la no discriminación y 1 la máxima capacidad discriminatoria).

La mayoría de los estudios citados anteriormente, concluyen que la hiperbilirrubinemia no puede ser por sí misma un marcador para el diagnóstico de apendicitis, aunque sí puede presentar cierta utilidad para detectar apendicitis perforadas, presentando una buena especificidad pero una baja sensibilidad<sup>145,78,143,146</sup>.

El último parámetro analítico que hemos analizado en nuestro estudio es el índice neutrófilo-linfocito (INL). Cuando existe un proceso inflamatorio, se produce como parte de la respuesta sistémica una neutrofilia y una linfopenia, de las que resulta un aumento del cociente neutrófilo/linfocito, que puede utilizarse como marcador de inflamación en muchas enfermedades<sup>147,148</sup>. Goodman et al, reportan en 1995 que el INL puede ser un marcador más sensible que el conteo de leucocitos para el diagnóstico de apendicitis aguda, poniendo el punto de corte del INL en 3,5<sup>149</sup>. Posteriormente, Kahramanca et al publican un estudio en el que, situando el punto de corte del INL en 4,68, se obtiene una sensibilidad de 65,3% y una especificidad del 54,7% para el diagnóstico de apendicitis aguda<sup>150</sup>. En este mismo estudio, establecen que un punto de corte de 5,74 es útil para distinguir las formas complicadas de las no complicadas. A esta misma conclusión llegan otros estudios, con diferentes puntos de corte<sup>71,151</sup>.

En nuestro estudio, para un punto de corte de 4,68, el INL obtuvo una sensibilidad del 77,9% (71,3-83,3%) y una especificidad del 55,2% (48-62,2%), con unos valores predictivos positivo y negativo de 63,2% y 71,6%, respectivamente. En nuestro estudio, la sensibilidad obtenida fue mayor que en el estudio de Kahramanca<sup>150</sup>, aunque no encontramos que esta sensibilidad sea superior a la del conteo de leucocitos, que fue de un 85,1% en nuestro caso.

La capacidad predictiva del INL con un punto de corte de 4,68 puede expresarse en forma de razones verosimilitud (LR). Así, en nuestro estudio, la LR+ fue de 1,74 y la LR- fue de 0,4, evidenciando una pobre capacidad de predecir apendicitis. La capacidad de discriminar entre pacientes con y sin apendicitis puede expresarse mediante el área bajo la curva ROC, que en nuestro estudio arrojó un resultado de 0,671 (0,616-0,726), lo que indica que, si bien puede distinguir entre pacientes con y sin apendicitis, esta capacidad es escasa (siendo 0,5 la nula capacidad discriminatoria y 1 la

máxima). Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio de Kahramanca et al<sup>150</sup>.

Como se ha visto en la revisión de la bibliografía y en los resultados de nuestro estudio, ninguno de los síntomas ni de las determinaciones analíticas estudiadas puede proporcionar por sí sola el diagnóstico de apendicitis. Por este motivo, se ha intentado realizar combinaciones de signos y síntomas junto con determinaciones analíticas para mejorar la eficacia diagnóstica. El objetivo es construir herramientas que clasifiquen el riesgo de padecer apendicitis, ahorrando demoras en el tratamiento y costes en pruebas innecesarias, así como reducir el número de laparotomías en blanco. El score ideal debe ser práctico, no invasivo y no necesitar de mucha experiencia para su aplicación<sup>85</sup>. En este sentido, se han publicado multitud de scores clínicos, en los que se le da una determinada puntuación a diferentes síntomas o valores analíticos en función del peso que tienen en el diagnóstico. Tras aplicar estos scores a los pacientes, se estadifica el nivel de riesgo de padecer apendicitis en función de intervalos de esta puntuación.

Se han elaborado una gran cantidad de scores, tales como el Alvarado, Eskelinen, RIPASA, AIR (Appendicitis Inflammatory Response). Estos scores vienen descritos en la introducción de este trabajo. Para nuestro estudio hemos escogido el score de Alvarado, por ser el más ampliamente utilizado y estudiado. En 1986, Alfredo Alvarado publica su trabajo clásico donde describe los ocho parámetros que conforman su score<sup>86</sup> (**tabla 6**), que surgen del análisis retrospectivo de 305 pacientes. Este score clasifica a los pacientes con dolor abdominal sospechosos de padecer apendicitis en pacientes de bajo riesgo (score de 4 o inferior), de riesgo intermedio (score de 5 o 6) y de probable apendicitis (score de 7 o superior). Este estudio arrojó una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74% para el score<sup>86</sup>.

Posteriormente, se han realizado una gran cantidad de estudios para validar este score y evaluar su eficacia. Uno de los trabajos más importantes en este sentido es la revisión sistemática llevada a cabo por Ohle et al<sup>88</sup>. En este trabajo se analiza el score de Alvarado desde dos puntos de vista: por un lado, se analiza su capacidad para distinguir aquellos pacientes que deben ser observados o ingresados (situando el punto de corte en 5), y por otro lado, se analiza su capacidad de discriminar a aquellos pacientes que deben ser operados (situando el punto de corte en 7. Así, se observó que una puntuación de 5 tenía una sensibilidad del 99% y una especificidad del 43%, mientras que, con una puntuación de 7, la sensibilidad era del 82% y la especificidad subía hasta el 81%. De estos resultados se deduce que un paciente con una puntuación de menos de 5 en el score podría ser dado de alta en régimen de observación domiciliaria<sup>133</sup>. Cuando se ha comparado con el juicio clínico de un cirujano senior, los resultados han sido similares, lo que aboga por una mayor utilidad del score para cirujanos o jóvenes o médicos de urgencias<sup>152</sup>. Por otro lado, la indicación quirúrgica basada exclusivamente en una puntuación de 7 o superior no es lo suficientemente específica como para ser recomendada<sup>88</sup>.

Una crítica que se le ha hecho a este score es su menor capacidad de discriminación en pacientes pediátricos y en mujeres en edad fértil<sup>68</sup>. El motivo de esta menor capacidad estaría en la dificultad de identificar síntomas y la mayor frecuencia de presentaciones atípicas en niños de corta edad, y la existencia de patología ginecológica con sintomatología similar en el caso de las mujeres en edad fértil<sup>68,133</sup>.

En nuestro estudio, 66 de los 364 pacientes fueron catalogados con un score de 4 o inferior y, de ellos, 7 (10,6%) tuvieron apendicitis (falsos negativos). Este hecho concuerda con los resultados arrojados por otros estudios<sup>153</sup>. Por otra parte, de los 177 pacientes catalogados con un score de 7 o superior, 48 (27,1%) no tuvieron apendicitis.

A la vista de estos resultados, se observa que el número de falsos positivos es excesivo como para recomendar apendicectomía basándose sólo en el score. La sensibilidad y especificidad de una puntuación de 7 o más para el diagnóstico de apendicitis fue de del 71,3% (64-77,4) y del 73,8% (67-79,6) respectivamente, con unos valores predictivos positivo de 72,9% y negativo de 72,2%. Vemos que estos resultados son algo inferiores a los arrojados por el trabajo de revisión de Ohle, donde la sensibilidad fue del 82% y la especificidad del 81%<sup>88</sup>. Esta diferencia podría explicarse por la heterogeneidad de los estudios que componen el trabajo de Ohle (mezcla de hombres, mujeres y niños, no seguimiento de los pacientes dados de alta, variaciones en la probabilidad pre-test).

La capacidad discriminadora de una puntuación de 7 o superior en el score de Alvarado para distinguir entre sujetos con apendicitis y sin ella puede expresarse como área bajo la curva ROC. En nuestro estudio, esta área fue de 0,810 (0,766-0,854), lo que significa un poder discriminador moderado (siendo 1 el máximo y 0,5 la nula capacidad de discriminar). Coincidimos con la mayoría de los estudios realizados al respecto en que el score de Alvarado no debe utilizarse como única herramienta para decidir cirugía en pacientes con sospecha de apendicitis<sup>68,88,133</sup>.

Dado que ninguno de los test analizados tiene suficiente capacidad diagnóstica para apendicitis aguda por sí solo, elaboramos una regresión logística para valorar qué combinación de factores eran los que tenían más peso para el diagnóstico. El resultado de la regresión logística fue que el score de Alvarado, los niveles de PCR y la leucocitosis eran factores de riesgo para el diagnóstico de apendicitis. A este respecto, se han realizados muchos estudios estableciendo diferentes combinaciones de parámetros analíticos, signos y síntomas para intentar mejorar la eficacia diagnóstica<sup>134,154</sup>. Estos estudios se han realizado con diferentes marcadores y con distintos puntos de corte para los distintos parámetros, lo que hace que sea difícil establecer comparaciones. Sin

embargo, basándose en estos resultados, la apendicitis parece poco probable cuando el conteo de leucocitos, los niveles de PCR y el porcentaje de neutrófilos están dentro de límites normales<sup>68</sup>. Una combinación de marcadores positivos aumenta la posibilidad de apendicitis, pero no es lo suficientemente específico para asegurar el diagnóstico, por lo que es necesario una correlación con la clínica<sup>133</sup>.

En nuestro estudio, el modelo resultante de la regresión logística arrojó una sensibilidad del 75,1% (68,4-80,9) y una especificidad del 72,1% (65,2-78,1), con unos valores predictivos positivo y negativo del 72,7 y del 74,6% respectivamente. Si valoramos la capacidad predictiva del modelo expresada en términos de razones de verosimilitud (LR) positiva y negativa, estas fueron de 2,70 (2,18-3,62) y de 0,34 (0,26-0,44) respectivamente. Aunque es superior a las LR de los test individuales que se incluyeron en el modelo, sigue siendo una capacidad predictiva baja para poder tomar decisiones basándose sólo en el resultado del modelo, que presenta una tasa de falsos positivos del 27,9% y de falsos negativos del 24,9%. Existen numerosos estudios, donde se analiza la exactitud diagnóstica de diferentes modelos, usando diferentes parámetros y con diferentes puntos de corte de cada uno de ellos<sup>134,155,156</sup>. En todos ellos, el aumento de la capacidad predictiva es a costa de perder especificidad, lo que traería consigo un aumento de las apendicectomías en blanco.

La capacidad discriminadora del modelo expresada como área bajo la curva fue de 0,804 con intervalo de confianza al 95% entre 0,772 y 0,859. Esta área indica una capacidad discriminadora moderada, considerando que un área de 1 es la capacidad discriminadora perfecta y un área de 0,5 es la incapacidad para discriminar. Esta capacidad discriminadora es muy similar a la obtenida por una puntuación del score de Alvarado igual o superior a 7 (área=0,81), y claramente superior a las obtenida por el resto de test estudiados.

Debido a que continúan existiendo muchos casos en los que la existencia de apendicitis no es clara, se han utilizado pruebas de imagen para solventar los casos dudosos. Tanto la ecografía como la tomografía computerizada (TC) son ampliamente reconocidas como herramientas muy útiles en el diagnóstico de apendicitis<sup>108</sup>. Desde que se ha implantado su uso rutinario, en algunas instituciones se ha experimentado un descenso en la tasa de apendicectomías negativas desde un 20% hasta quedar en un 3%, sin que aumente la tasa de apendicitis perforadas<sup>157</sup>. En 2010, el Colegio Holandés de Cirujanos publicó una guía clínica basada en la evidencia sobre el diagnóstico de pacientes con sospecha de apendicitis, en la que decía que no debía realizarse una apendicectomía sin una prueba de imagen preoperatoria<sup>158</sup>. La implantación de esta medida creó gran controversia entre los clínicos sobre si esta medida sería coste-efectiva a la hora de reducir las cirugías innecesarias. En un estudio posterior, el uso sistemático de una prueba de imagen redujo la tasa de apendicectomías negativas desde un 22,9% hasta un 6,2%, disminuyendo también las complicaciones tras la cirugía (desde un 19,9% hasta un 14,4%), ahorrándose 594 euros por paciente, a pesar del incremento en el número de pruebas de imagen realizadas<sup>99</sup>. En nuestro estudio, la tasa de apendicectomías negativas fue del 4,97%. Esta baja tasa apoya la recomendación del uso sistemático de una prueba de imagen para el diagnóstico de la sospecha de apendicitis.

Tanto la ecografía como la TC presentan ventajas e inconvenientes a la hora de usarse como herramienta diagnóstica. Doria et al realizaron un metaanálisis en 2006 para evaluar la eficacia de ambas técnicas<sup>159</sup>. En dicho estudio, la TC presentaba una mayor sensibilidad que la ecografía, hecho que ha sido confirmado en otros estudios<sup>108,160</sup>. Sin embargo, la TC presenta el problema de ser una prueba relativamente costosa, de los riesgos inherentes al uso de contraste y de tener el peligro de la radiación ionizante<sup>105,108</sup>. A este respecto, los niños presentan una mayor sensibilidad a la radiación que los adultos,

presentando un mayor riesgo de presentar cáncer a lo largo de la vida por este motivo<sup>110</sup>. Se ha estimado que podrían aparecer unos 29000 cánceres relacionados con la exposición a radiación por los TC realizados en 2007, proviniendo la mayoría de ellos de scanners abdomino-pélvicos<sup>161</sup>.

La ecografía presenta también el problema de la dificultad de interpretación en pacientes obesos o por la interposición de gas intestinal y el de ser una técnica operador-dependiente, lo que ha hecho que los resultados aportados en términos de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de apendicitis hayan sido muy variables<sup>105</sup>. A este respecto, en dos meta-análisis realizados para valorar la eficacia de la ecografía para diagnosticar apendicitis, la sensibilidad fue de 78 y 83% y la especificidad fue del 83 y del 93% respectivamente<sup>159,162</sup>. En otra revisión sistemática realizada en 2007, en la que se incluían 25 estudios y 9121 pacientes, la ecografía alcanzó una sensibilidad del 83,7% y una especificidad del 95,9%, aunque quedó por debajo de la sensibilidad obtenida por la TC (93,7%)<sup>163</sup>.

En la literatura revisada, se observa que, aunque la sensibilidad de la ecografía es inferior a la de la TC, la especificidad es bastante pareja<sup>105,108</sup>. Esto, junto con el hecho de la inocuidad de la ecografía, ha motivado el que se establezcan protocolos en los que se realice ecografía a los pacientes con sospecha de apendicitis aguda, reservando la TC sólo cuando el diagnóstico ecográfico sea dudoso. Este abordaje, que se ha usado sobre todo en casos pediátricos, parece arrojar excelentes resultados, con una sensibilidad entre el 94 y el 99%, y una especificidad entre el 94 y el 95%<sup>110,164</sup>. Otros autores proponen intervenir a los pacientes en los que la ecografía sea positiva para apendicitis y realizar una TC a aquellos en los que, teniendo una sospecha clínica, la ecografía sea negativa o dudosa<sup>165</sup>.

En nuestro estudio, la ecografía alcanzó unos niveles de sensibilidad significativamente más altos que en la literatura revisada<sup>165,168,169</sup>, con una sensibilidad del 96,7% y una especificidad del 90,2 %, con valores predictivos positivo y negativo de 90,7% y 96,5%, respectivamente. Una posible explicación a esta mejora de la sensibilidad en nuestro estudio puede estar en el hecho de que gran parte de las ecografías fueron realizadas por un equipo de radiólogos dedicados específicamente a las urgencias, que acumulan una gran experiencia en el uso de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis. Al ser la ecografía una prueba muy operador-dependiente, este equipo puede mejorar mucho los resultados comparados con los obtenidos por radiólogos que no realizan tantas ecografías por este motivo. Otra posible causa de este mejor resultado podría ser por el uso de equipos modernos, con mejor resolución que otros más antiguos.

Si expresamos la capacidad predictiva de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis en forma de razones de verosimilitud (LR), observamos que nuestro estudio arroja una LR+ de 9,83, lo que indica una muy buena capacidad de predecir apendicitis cuando la prueba es positiva; y una LR- de 0,04, es decir, una muy baja probabilidad de que la prueba sea positiva cuando no hay apendicitis. Estos resultados son significativamente mejores que los encontrados en la literatura revisada. Así, en el metaanálisis de Van Randen et al<sup>162</sup>, la ecografía obtuvo una LR+ de 4,50 y una LR- de 0,27; y en la revisión sistemática de Terasawa et al<sup>87</sup>, la LR+ fue de 5,8 y la LR- de 0,19. Por otra parte, Cochon et al<sup>166</sup> elaboraron un modelo comparativo de la capacidad predictiva de la ecografía y la TC, usando como herramienta para evaluar la probabilidad pretest el score de Alvarado y estableciendo un modelo estadístico Bayesiano para calcular la probabilidad post-test. En este modelo, la LR+ de la ecografía fue de 12 y la LR- de 0,18, lo que muestra resultados más cercanos a los obtenidos en nuestro estudio.

La exactitud diagnóstica de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis, expresada como área bajo la curva ROC fue de 0.934, con un intervalo de confianza al 95% entre 0,905 y 0,964). Este resultado arroja una excelente capacidad de discriminación (siendo 1 la máxima capacidad discriminatoria y 0,5 la capacidad nula). Estos resultados son comparables a los obtenidos por Hussain et al<sup>167</sup>, que obtuvo una exactitud diagnóstica del 90%, si bien su estudio adolece de tener un tamaño muestral bajo (60 pacientes). Por otra parte, otros estudios muestran una exactitud bastante más baja, como el de Nasiri et al<sup>168</sup>, que tan solo obtiene una exactitud del 72,4%.

Cuando comparamos los resultados de la ecografía con los de las otras pruebas diagnósticas una a una en nuestro estudio, se aprecia una gran superioridad en el rendimiento diagnóstico. Así, la ecografía abdominal fue superior a la puntuación del score de Alvarado, la leucocitosis, la neutrofilia, la proteína C reactiva, la hiperbilirrubinemia y el índice neutrófilos-linfocitos como prueba diagnóstica de apendicitis en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y exactitud diagnóstica. Lo mismo ocurre cuando comparamos los parámetros diagnósticos de la ecografía con los de nuestro modelo predictivo (S: 96,7% vs. 75,1%; E: 90,2% vs. 72,1%; LR +: 9,83 vs. 2,70; LR-: 0,04 vs. 0,34; AUC: 0,93 vs 0,80). Cuando comparamos la ecografía con los resultados de combinaciones de parámetros analíticos analizados en otros estudios, observamos que continúa habiendo superioridad de la ecografía en la capacidad diagnóstica de la apendicitis aguda. Así, en el estudio de Sengupta et al<sup>155</sup> combinan PCR y leucocitos con diferentes niveles de corte, obteniendo LR+ de 5 y LR- de 0,56, siendo claramente inferior a los resultados de la ecografía en nuestro estudio. Lo mismo ocurre en el estudio de Vaughan-Shaw et al<sup>169</sup>, donde combinan PCR, leucocitos y contaje de PMN, obteniendo una LR+ de 4,18 y una LR- de 0,61, siendo también peores resultados que los obtenidos por la ecografía en nuestro

estudio. Yang et al<sup>156</sup>, analizan diferentes combinaciones de parámetros analíticos, sin que ninguna de ellas supere el rendimiento diagnóstico de la ecografía en nuestro estudio. Estos resultados concuerdan con los obtenidos cuando comparamos estos modelos con los resultados que arroja la ecografía en otros estudios, donde puede observarse que el rendimiento diagnóstico de la ecografía es superior<sup>88,161</sup>.

Por todo lo expuesto anteriormente, podemos confirmar la hipótesis alternativa de que la ecografía presenta una mayor rentabilidad diagnóstica que el score de Alvarado y las determinaciones de laboratorio estudiadas, tanto individualmente como en el modelo predictivo resultante de su combinación. Según los resultados de nuestro estudio, los pacientes con una ecografía negativa para apendicitis podrían ser dados de alta bajo observación domiciliaria, sin necesidad de quedar ingresados para observación o realizarse una TC, con la consiguiente irradiación y consumo de recursos.

## **7. CONCLUSIONES**

Tras la realización del estudio y a la vista de los resultados obtenidos, podemos deducir las siguientes conclusiones:

1. La ecografía presenta una muy buena capacidad predictiva y discriminatoria para el diagnóstico de apendicitis aguda.
2. Cuando se la compara con el score de Alvarado, la Ecografía abdominal presenta mejores resultados en cuanto a capacidad predictiva y discriminatoria para el diagnóstico de apendicitis, presentando un menor número de falsos positivos y negativos.
3. Lo mismo ocurre cuando se la compara con los marcadores inflamatorios estudiados (leucocitos, porcentaje de neutrófilos, bilirrubina, PCR, índice neutrófilo/linfocito) tomados individualmente
4. Cuando se compara la ecografía con un modelo predictivo resultante de la combinación del score de Alvarado con las pruebas analíticas estudiadas, la ecografía también proporciona mejores resultados en cuanto a capacidad diagnóstica y poder discriminatorio.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Hamill JK, Liley A, Hill AG. Historical aspects of appendicitis in children. *ANZ J Surg.* 2014;84(5):307-310. doi:10.1111/ans.12425
2. Young P. La apendicitis y su historia. *Rev Med Chil.* 2014;142(5):667-672. doi:10.4067/S0034-98872014000500018
3. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Appendicitis. *Curr Probl Surg.* 2005;42(10):694-742. doi:10.1067/j.cpsurg.2005.07.005
4. SHEPHERD J. ACUTE APPENDICITIS '. A HISTORICAL SURVEY. *Lancet.* 1954;264(6833):299-302. doi:10.1016/S0140-6736(54)90236-6
5. Thomas CG. Experiences with Early Operative Interference in Cases of Disease of the Vermiform Appendix by Charles McBurney, M.D., Visiting Surgeon to the Roosevelt Hospital, New York City. *Rev Surg.* 26(3):153-166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4893208>. Accessed October 2, 2016.
6. McBurney C. IV. The Incision Made in the Abdominal Wall in Cases of Appendicitis, with a Description of a New Method of Operating. *Ann Surg.* 1894;20(1):38-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17860070>. Accessed October 2, 2016.
7. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy.* 1983;15(2):59-64. doi:10.1055/s-2007-1021466
8. 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.
9. Sadler T. Aparato Digestivo. In: *Langman. Embriología Médica.* 12th ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2012:208-231.
10. Barlow A, Muhleman M, Gielecki J, Matusz P, Tubbs RS, Loukas M. The vermiform appendix: A review. *Clin Anat.* 2013;26(7):833-842. doi:10.1002/ca.22269
11. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster RS, Kingsworth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN MP. Appendix. Surgical Anatomy. In: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:843-860.
12. Collins D. The length and position of the vermiform appendix: A study of 4680 specimensNo Title. *Ann Surg.* 1996:1044.
13. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surg (United Kingdom).* 2014;32(4):155-158. doi:10.1016/j.mpsur.2014.02.001
14. Wakeley C. THE POSITION OF THE VERMIFORM APPENDIX AS ASCERTAINED BY AN ANALYSIS OF 10,000 CASES. *J Anat.* 1933;(67):277-283. <http://wa2jp9pc9c.search.serialssolutions.com/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:17104423>. Accessed October 1, 2016.
15. Deshmukh S, Verde F, Johnson PT, Fishman EK, MacUra KJ. Anatomical variants and pathologies of the vermiform appendix. *Emerg Radiol.* 2014;21(5):543-552. doi:10.1007/s10140-014-1206-4
16. Latarjet M, Ruiz Liard A. Intestinum Crassum. In: *Anatomía Humana.* 4<sup>a</sup> Edición. Madrid: Ed. Panamericana; 2004:1467-1506.
17. FinnGeneser. Aparato Digestivo. In: *Histología.* 3<sup>a</sup>. Madrid: Ed. Panamericana; 2000:507-508.
18. 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):826-831. doi:10.1016/j.jtbi.2007.08.032

19. Laurin M, Everett M Lou, Parker W. The Cecal Appendix: One More Immune Component With a Function Disturbed By Post-Industrial Culture. *Anat Rec.* 2011;294(4):567-579. doi:10.1002/ar.21357
20. Seretis C, Seretis F, Goonetilleke K. Appendicectomy and clostridium difficile infection: is there a link? *J Clin Med Res.* 2014;6(4):239-241. doi:10.14740/jocmr1840w
21. Yong FA, Alvarado AM, Wang H, Tsai J, Estes NC. Appendectomy: A risk factor for colectomy in patients with Clostridium difficile. *Am J Surg.* 2015;209(3):532-535. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.12.001
22. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe R V. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the united states. *Am J Epidemiol.* 1990;132(5):910-925. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115734
23. Jaffe B, Berger D. Apéndice. In: *Schwartz Principios de Cirugía.* 9<sup>a</sup>. Madrid: McGraw-Hill; 2011:1073-1091.
24. Peltokallio P, Tykkä H, Barnes BA BGWF et al, et al. Evolution of the Age Distribution and Mortality of Acute Appendicitis. *Arch Surg.* 1981;116(2):153. doi:10.1001/archsurg.1981.01380140015003
25. 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):2787-2794. doi:10.1007/s00268-012-1749-z
26. 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):185-190. doi:10.1016/j.jss.2011.07.017
27. Bernstein LS, Surick B, Leitman IM. Is acute appendicitis in the weather forecast? *J Surg Res.* 2013;185(1):e23-5. doi:10.1016/j.jss.2012.08.022
28. Wei PL, Chen CS, Keller JJ, Lin HC. Monthly variation in acute appendicitis incidence: A 10-year nationwide population-based study. *J Surg Res.* 2012;178(2):670-676. doi:10.1016/j.jss.2012.06.034
29. Kaplan GG, Dixon E, Panaccione R, et al. Effect of ambient air pollution on the incidence of appendicitis. *CMAJ.* 2009;181(9):591-597. doi:10.1503/cmaj.082068
30. Andersson RE, Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1281-1285.
31. Wangenstein OH, Dennis C. Experimental Proof of the Obstructive Origin of Appendicitis in Man. *Ann Surg.* 1939;110(4):629-647. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17857476> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1391435/pdf/annsurg00503-0152.pdf>.
32. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(1):46-58. doi:10.1016/S1092-9134(00)90011-X
33. Bennion RS, Thompson JE, Baron EJ, Finegold SM. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. *Clin Ther.* 1990;12 Suppl C:31-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202510>. Accessed October 3, 2016.
34. Jones BA, Demetriades D, Segal I, Burkitt DP. The prevalence of appendiceal fecaliths in patients with and without appendicitis. A comparative study from Canada and South Africa. *Ann Surg.* 1985;202(1):80-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2990360>. Accessed October 3, 2016.
35. Arnbjörnsson E, Bengmark S. Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis. *Acta Chir Scand.* 1983;149(8):789-791.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6666496>. Accessed October 3, 2016.
36. Ramdass M, Young Q, Milne D, Mooteeram J, Barrow S. Association between the appendix and the fecalith in adults. *Can J Surg*. 2015;58(1):10-14. doi:10.1503/cjs.002014
  37. Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC, et al. Superficial mucosal ulceration and the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg*. 1971;122(3):378-380. doi:10.1016/0002-9610(71)90262-5
  38. Walker AR, Segal I. What causes appendicitis? *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(2):127-129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2157745>. Accessed October 3, 2016.
  39. Ciftci A, Tanyel F, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Appendicitis After Blunt Abdominal Trauma: Cause or Coincidence? *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6(06):350-353. doi:10.1055/s-2008-1071013
  40. Lerner AJ. The aetiology of appendicitis. *Br J Hosp Med*. 1988;39(6):540-542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840156>. Accessed October 3, 2016.
  41. Aravindan KP. Eosinophils in acute appendicitis: possible significance. *Indian J Pathol Microbiol*. 1997;40(4):491-498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9444860>. Accessed October 3, 2016.
  42. Altemeier WA. THE BACTERIAL FLORA OF ACUTE PERFORATED APPENDICITIS WITH PERITONITIS: A BACTERIOLOGIC STUDY BASED UPON ONE HUNDRED CASES. *Ann Surg*. 1938;107(4):517-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17857156>. Accessed October 3, 2016.
  43. Lamps LW. Infectious Causes of Appendicitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(4):995-1018. doi:10.1016/j.idc.2010.07.012
  44. Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF, et al. The impact of intraoperative culture on treatment and outcome in children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 1999;34(5):749-753. doi:10.1016/S0022-3468(99)90368-8
  45. McNamara MJ, Pasquale MD, Evans SR. Acute appendicitis and the use of intraperitoneal cultures. *Surg Gynecol Obstet*. 1993;177(4):393-397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211585>. Accessed October 3, 2016.
  46. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, 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. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11(1):79-109. doi:10.1089/sur.2009.9930
  47. Foo FJ, Beckingham IJ, Ahmed I. Intra-operative culture swabs in acute appendicitis: A waste of resources. *Surg*. 2008;6(5):278-281. doi:10.1016/S1479-666X(08)80051-0
  48. Emre A, Akbulut S, Bozdog Z, et al. Routine histopathologic examination of appendectomy specimens: Retrospective analysis of 1255 patients. *Int Surg*. 2013;98(4):354-362. doi:10.9738/INTSURG-D-13-00098.1
  49. Butler C. Surgical pathology of acute appendicitis. *Hum Pathol*. 1981;12(10):870-878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7298048>. Accessed October 3, 2016.
  50. Pieper R, Kager L, Näsman P. Clinical significance of mucosal inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg*. 1983;197(3):368-374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6830343>. Accessed October 3, 2016.
  51. Al-Salem AH, Qureshi ZS, Qaisarudin S, Varma KK. Is acute appendicitis different in patients with sickle cell disease? *Pediatr Surg Int*. 1998;13(4):265-267. doi:10.1007/s003830050312
  52. Fink AS, Kosakowski CA, Hiatt JR, Cochran AJ. Periappendicitis is a significant

- clinical finding. *Am J Surg*. 1990;159(6):564-568.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2349982>. Accessed October 3, 2016.
53. Nelson DS, Bateman B, Bolte RG. Appendiceal perforation in children diagnosed in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(4):233-237.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966339>. Accessed November 30, 2016.
  54. Vissers RJ, Lennarz WB. Pitfalls in Appendicitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2010;28(1):103-118. doi:10.1016/j.emc.2009.09.003
  55. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2012;10(3):115-119. doi:10.1016/j.ijssu.2012.02.006
  56. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does This Child Have Appendicitis? *JAMA*. 2007;298(4). doi:10.1001/jama.298.4.438
  57. Phillips RL, Bartholomew LA, Dovey SM, Fryer GE, Miyoshi TJ, Green LA. Learning from malpractice claims about negligent, adverse events in primary care in the United States. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(2):121-126. doi:10.1136/QSHC.2003.008029
  58. Storm-Dickerson TL, Horattas MC, Hardin D, et al. What have we learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly? *Am J Surg*. 2003;185(3):198-201. doi:10.1016/S0002-9610(02)01390-9
  59. Mourad J, Elliott JP, Erickson L, et al. Appendicitis in pregnancy: New information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1027-1029. doi:10.1067/mob.2000.105396
  60. Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg*. 2004;91(1):28-37. doi:10.1002/bjs.4464
  61. Yang H-R, Wang Y-C, Chung P-K, Chen W-K, Jeng L-B, Chen R-J. LABORATORY TESTS IN PATIENTS WITH ACUTE APPENDICITIS. *ANZ J Surg*. 2006;76(1-2):71-74. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03645.x
  62. Sahbaz NA, Bat O, Kaya B, et al. The clinical value of leucocyte count and neutrophil percentage in diagnosing uncomplicated (simple) appendicitis and predicting complicated appendicitis. *Turkish J Trauma Emerg Surg*. 2014;20(6):423-426. doi:10.5505/tjtes.2014.75044
  63. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(4):362-366. doi:10.1177/1076029610364520
  64. Birchley D. Patients with Clinical Acute Appendicitis Should have Pre-operative Full Blood Count and C-Reactive Protein Assays. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88(1):27-32. doi:10.1308/003588406X83041
  65. Ng K-C, Lai S-W. Clinical analysis of the related factors in acute appendicitis. *Yale J Biol Med*. 75(1):41-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074480>. Accessed December 9, 2016.
  66. Al-gaithy ZK, Cardall T, Glasser J, et al. Clinical value of total white blood cells and neutrophil counts in patients with suspected appendicitis: retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):32. doi:10.1186/1749-7922-7-32
  67. 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):21-24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815376>. Accessed December 12, 2016.
  68. Shogilev D, Duus N, Odom S, Shapiro N. Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014. *West J Emerg Med*. 2014;15(7):859-871. doi:10.5811/westjem.2014.9.21568
  69. Wu H-P, Lin C-Y, Chang C-F, et al. Predictive value of C-reactive protein at

- different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2005;23(4):449-453. doi:10.1016/J.AJEM.2004.10.013
70. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish J Trauma Emerg Surg.* 2014;20(1):19-22. doi:10.5505/tjtes.2014.20688
  71. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today.* 2016;46(1):84-89. doi:10.1007/s00595-015-1125-3
  72. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg.* 2012;97(4):299-304. doi:10.9738/CC161.1
  73. 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):193-198. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.08.026
  74. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos JM. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: A diagnostic meta-analysis. *Int J Surg.* 2013;11:795-800. doi:10.1016/j.ijss.2013.05.029
  75. Al-Abed YA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. *Am J Surg.* 2015;209(6):1043-1047. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.05.024
  76. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36(3):941-952. doi:10.1097/CCM.0B013E318165BABB
  77. Wu JY, Chen HC, Lee SH, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World J Surg.* 2012;36(8):1744-1749. doi:10.1007/s00268-012-1579-z
  78. Sand M, Trullen X V, Bechara FG, et al. A Prospective Bicenter Study Investigating the Diagnostic Value of Procalcitonin in Patients with Acute Appendicitis. *Eur Surg Res.* 2009;43:291-297. doi:10.1159/000232939
  79. Dinc B, Oskay A, Dinc SE, Bas B, Tekin S. New parameter in diagnosis of acute appendicitis: platelet distribution width. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1821-1826. doi:10.3748/wjg.v21.i6.1821
  80. Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, 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. doi:10.1515/CCLM.2005.007
  81. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical Evaluation of Particle-Enhanced Immunonephelometric Assays for C-Reactive Protein, Serum Amyloid a and Mannose-Binding Protein in Human Serum. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med.* 1998;35(6):745-753. doi:10.1177/000456329803500607
  82. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1022-1031. doi:10.1007/s00464-016-5109-1
  83. Andersson M, Rubér M, Ekerfelt C, Hallgren HB, Olaison G, Andersson RE. Can New Inflammatory Markers Improve the Diagnosis of Acute Appendicitis? *World J Surg.* 2014;38(11):2777-2783. doi:10.1007/s00268-014-2708-7
  84. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res.* 2011;168(1):70-75. doi:10.1016/j.jss.2009.10.029
  85. Lintula H, Pesonen E, Kokki H, Vanamo K, Eskelinen M. A diagnostic score for children with suspected appendicitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390:164-170.

- doi:10.1007/s00423-005-0545-8
86. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15(5):557-564. doi:10.1016/S0196-0644(86)80993-3
  87. Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, Kohlwes RJ. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med*. 2004;141(7):537-546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466771>. Accessed October 23, 2017.
  88. 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(1):139. doi:10.1186/1741-7015-9-139
  89. Owen TD, Williams H, Stiff G, Jenkinson LR, Rees BI. Evaluation of the Alvarado score in acute appendicitis. *J R Soc Med*. 1992;85(2):87-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1489366>. Accessed October 23, 2017.
  90. 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):1843-1849. doi:10.1007/s00268-008-9649-y
  91. de Castro SMM, Ünlü Ç, Steller EP, van Wagenveld B a., Vrouwenraets BC. Evaluation of the Appendicitis Inflammatory Response Score for Patients with Acute Appendicitis. *World J Surg*. 2012;36(7):1540-1545. doi:10.1007/s00268-012-1521-4
  92. Kollár D, McCartan @bullet D P, Bourke @bullet M, Cross @bullet K S, Dowdall @bullet J. Predicting Acute Appendicitis? A comparison of the Alvarado Score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and Clinical Assessment. 2014. doi:10.1007/s00268-014-2794-6
  93. Khan I, ur Rehman A. Application of alvarado scoring system in diagnosis of acute appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 17(3):41-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16320795>. Accessed November 5, 2017.
  94. Chee Fui C, F CC, I W AM, et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J*. 2010;51(3). <http://smj.sma.org.sg/5103/5103a4.pdf>. Accessed November 5, 2017.
  95. Erdem H, Çetinküner S, Daş K, et al. Alvarado, Eskelinen, Ohhmann and Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis scores for diagnosis of acute appendicitis. doi:10.3748/wjg.v19.i47.9057
  96. Eskelinen M, Ikonen J LP. A COMPUTER-BASED DIAGNOSTIC SCORE TO AID IN DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDICITIS - A PROSPECTIVE-STUDY OF 1333 PATIENTS WITH ACUTE ABDOMINAL-PAIN. *Theor Surg*. 1992;7(2):86-90. [https://apps.webofknowledge.com/full\\_record.do?product=UA&search\\_mode=GeneralSearch&qid=3&SID=D2eO2rYHJxMxby4euM2&page=1&doc=1](https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=3&SID=D2eO2rYHJxMxby4euM2&page=1&doc=1). Accessed January 4, 2018.
  97. Sitter H, Hoffmann S, Hassan I, Zielke A. Diagnostic score in appendicitis Validation of a diagnostic score (Eskelinen score) in patients in whom acute appendicitis is suspected. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389:213-218. doi:10.1007/s00423-003-0436-9
  98. Debnath J, George RA, Ravikumar R. Imaging in acute appendicitis: What, when, and why? *Med J Armed Forces India*. 2017;73(1):74-79. doi:10.1016/j.mjafi.2016.02.005
  99. Lahaye MJ, Lambregts DMJ, Mutsaers E, et al. Mandatory imaging cuts costs and reduces the rate of unnecessary surgeries in the diagnostic work-up of

- patients suspected of having appendicitis Abbreviations CT Computed Tomography IRB Institutional Review Board MRI Magnetic Resonance Imaging NPV Negati. *Eur Radiol.* 2015;25:1464-1470. doi:10.1007/s00330-014-3531-0
100. Oncel M, Degirmenci B, Demirhan N, Hakyemez B, Altuntas YE, Aydinli M. Is the use of plain abdominal radiographs (PAR) a necessity for all patients with suspected acute appendicitis in emergency services? *Curr Surg.* 2003;60(3):296-300. doi:10.1016/S0149-7944(02)00732-8
  101. Arevalo O, Moreno M, Ulloa L. Apendicitis Aguda: Hallazgos Radiológicos Y Enfoque Actual De Las Imágenes Diagnósticas. *Rev Colomb.* 2014;25(1):3877-3888. doi:2014; 25(1): 3877-88
  102. Cohen N, Modai D, Rosen A, Golik A, Weissgarten J. Barium appendicitis: fact or fancy? Report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(4):447-451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3309023>. Accessed January 8, 2018.
  103. Okamoto T, Utsunomiya T, Inutsuka S, et al. The Appearance of a Normal Appendix on Barium Enema Examination Does Not Rule Out a Diagnosis of Chronic Appendicitis: Report of a Case and Review of the Literature. *Surg Today Jpn J Surg.* 1997;27(9):550-553. <https://ws003.juntadeandalucia.es:2486/content/pdf/10.1007%2FBF02385810.pdf>. Accessed January 8, 2018.
  104. Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology.* 1986;158(2):355-360. doi:10.1148/radiology.158.2.2934762
  105. Parks NA, Schroepel TJ. Update on Imaging for Acute Appendicitis. *Surg Clin NA.* 2011;91:141-154. doi:10.1016/j.suc.2010.10.017
  106. Lourenco P, Brown J, Leipsic J, Hague C. The current utility of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis ☆. 2016. doi:10.1016/j.clinimag.2016.03.012
  107. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging.* 2016;7(2). doi:10.1007/s13244-016-0469-6
  108. Rybkin A V., Thoeni RF. Current Concepts in Imaging of Appendicitis. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(3):411-422. doi:10.1016/J.RCL.2007.04.003
  109. 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):141-146. doi:10.1056/NEJM199801153380301
  110. Garcia Peña BM, Mandl KD, Kraus SJ, et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA.* 1999;282(11):1041-1046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493202>. Accessed January 28, 2018.
  111. Oto A, Ernst RD, Shah R, et al. Right-lower-quadrant pain and suspected appendicitis in pregnant women: evaluation with MR imaging--initial experience. *Radiology.* 2005;234(2):445-451. doi:10.1148/radiol.2341032002
  112. Hopkins CL, Madsen T, Foy Z, Reina M, Barton E. Does limiting oral contrast decrease emergency department length of stay? *West J Emerg Med.* 2012;13(5):383-387. doi:10.5811/westjem.2011.12.6748
  113. Chalazonitis AN, Tzovara I, Sammouti E, et al. CT in appendicitis. *Diagn Interv Radiol.* 2008;14(1):19-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18306140>. Accessed January 28, 2018.
  114. Singh A, Danrad R, Hahn PF, Blake MA, Mueller PR, Novelline RA. MR imaging of the acute abdomen and pelvis: acute appendicitis and beyond. *Radiographics.* 2007;27(5):1419-1431. doi:10.1148/rg.275065021

115. van Dijk ST, van Dijk AH, Dijkgraaf MG, Boermeester MA. Meta-analysis of in-hospital delay before surgery as a risk factor for complications in patients with acute appendicitis. *Br J Surg*. 2018;105(8):933-945. doi:10.1002/bjs.10873
116. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670>. Accessed April 23, 2018.
117. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>. Accessed April 22, 2018.
118. 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):286-289. doi:10.1055/s-0029-1224199
119. Andreu-Ballester JC, González-Sánchez A, Ballester F, et al. Epidemiology of appendectomy and appendicitis in the Valencian community (Spain), 1998-2007. *Dig Surg*. 2009;26(5):406-412. doi:10.1159/000235956
120. Ilves I, Paajanen HEK, Herzig KH, Fagerström A, Miettinen PJ. Changing incidence of acute appendicitis and nonspecific abdominal pain between 1987 and 2007 in Finland. *World J Surg*. 2011;35(4):731-738. doi:10.1007/s00268-011-0988-8
121. Servicio Andaluz de Salud. *Estadísticos Andaluces de Los Grupos Relacionados Por El Diagnóstico 2015.*; 2016. [www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud). Accessed December 20, 2018.
122. Segev L, Keidar A, Schrier I, Rayman S, Wasserberg N, Sadot E. Acute Appendicitis in the Elderly in the Twenty-First Century. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):730-735. doi:10.1007/s11605-014-2716-9
123. Korner H, Sondenaa K, Soreide J, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg*. 1997;21(3):313-317. doi:10.1007/s002689900235
124. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278-1287. doi:10.1016/S0140-6736(15)00275-5
125. Yeh B, Wagner JA. EVIDENCE-BASED EMERGENCY MEDICINE/RATIONAL CLINICAL EXAMINATION ABSTRACT Does This Adult Patient Have Appendicitis? EBEM Commentator Contact RATIONAL CLINICAL EXAMINATION REVIEW SOURCE. *Ann Emerg Med*. 2008;(52):301-303. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.10.023
126. Mock K, Lu Y, Friedlander S, Kim DY, Lee SL. Misdiagnosing adult appendicitis: clinical, cost, and socioeconomic implications of negative appendectomy. 2016. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.09.005
127. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative appendectomy: Clinical and economic implications. *Am Surg*. 2016;82(10):1018-1022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27779997>. Accessed December 19, 2018.
128. Andersson RE. Short and long-term mortality after appendectomy in Sweden 1987 to 2006. Influence of appendectomy diagnosis, sex, age, co-morbidity, surgical method, hospital volume, and time period. A national population-based cohort study. *World J Surg*. 2013;37(5):974-981. doi:10.1007/s00268-012-1856-x

129. Seetahal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC, et al. Society of Black Academic Surgeons Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg.* 2011;201:433-437. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.10.009
130. Brandt M-M, Wahl WL. Liberal use of CT scanning helps to diagnose appendicitis in adults. *Am Surg.* 2003;69(9):727-31; discussion 731-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14509318>. Accessed January 3, 2019.
131. Güller U, Rosella L, McCall J, Brügger LE, Candinas D. Negative appendectomy and perforation rates in patients undergoing laparoscopic surgery for suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2011;98(4):589-595. doi:10.1002/bjs.7395
132. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA.* 1996;276(19):1589-1594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918857>. Accessed January 7, 2019.
133. Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *Int J Surg.* 2017;40:155-162. doi:10.1016/j.ijssu.2017.03.013
134. Ortega-Deballon P, Ruiz De Adana-Belbel JC, Hernández-Matías A, García-Septiem J, Moreno-Azcoita M. Usefulness of laboratory data in the management of right iliac fossa pain in adults. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(7):1093-1099. doi:10.1007/s10350-008-9265-9
135. Yu C-W, Juan L-I, Wu M-H, Shen C-J, Wu J-Y, Lee C-C. 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):322-329. doi:10.1002/bjs.9008
136. Wu H-P, Chen C-Y, Kuo I-T, Wu Y-K, Fu Y-C. 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):272-277. doi:10.1016/j.jss.2011.01.047
137. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, 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. doi:10.1186/1749-7922-7-27
138. Clyne B, Olshaker JS. *Clinical Laboratory in Emergency Medicine THE C-REACTIVE PROTEIN.*; 1999. [https://ws003.juntadeandalucia.es:2148/S0736467999001353/1-s2.0-S0736467999001353-main.pdf?\\_tid=80f8f7d7-c462-4a58-a2ff-5580b7843644&acdnt=1550599887\\_729fda44c46bc5cde5200f6eb07c274b](https://ws003.juntadeandalucia.es:2148/S0736467999001353/1-s2.0-S0736467999001353-main.pdf?_tid=80f8f7d7-c462-4a58-a2ff-5580b7843644&acdnt=1550599887_729fda44c46bc5cde5200f6eb07c274b). Accessed February 19, 2019.
139. Sushruth S, Vijayakumar C, Srinivasan K, et al. Role of C-Reactive Protein, White Blood Cell Counts, Bilirubin Levels, and Imaging in the Diagnosis of Acute Appendicitis as a Cause of Right Iliac Fossa Pain. 2018. doi:10.7759/cureus.2070
140. Dayawansa NH, Segan JDS, Yao HHI, Chong HI, Sitzler PJ. Incidence of normal white cell count and C-reactive protein in adults with acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2018;88(6):E539-E543. doi:10.1111/ans.13760
141. 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):213-217. doi:10.1308/147870811X566402
142. D'Souza N, Karim D, Sunthareswaran R. Bilirubin; a diagnostic marker for

- appendicitis. *Int J Surg*. 2013;11(10):1114-1117. doi:10.1016/j.ijsu.2013.09.006
143. Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, et al. Hyperbilirubinemia in Appendicitis: A New Predictor of Perforation. 2007. doi:10.1007/s11605-007-0156-5
  144. Sandstrom A, Grieve DA. Hyperbilirubinaemia: its utility in non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg*. 2017;87(7-8):587-590. doi:10.1111/ans.13373
  145. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: A systematic review. *Scand J Surg*. 2013;102(2). doi:10.1177/1457496913482248
  146. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: A prospective study. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4).
  147. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, Mcmillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:218-230. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.010
  148. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723675>. Accessed March 1, 2019.
  149. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61(3):257-259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887542>. Accessed October 14, 2018.
  150. Kargici H, Ozgehan G, Seker G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish J Trauma Emerg Surg*. 2014;20(1):19-22. doi:10.5505/tjtes.2014.20688
  151. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Close Association With Gangrenous Appendicitis in Patients Undergoing Appendectomy*. Vol 97.; 2012. <https://ws003.juntadeandalucia.es:2052/pmc/articles/PMC3727267/pdf/i0020-8868-97-4-299.pdf>. Accessed February 28, 2019.
  152. Kollár D, McCartan DP, Bourke M, Cross KS, Dowdall J. Predicting Acute Appendicitis? A comparison of the Alvarado Score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and Clinical Assessment. *World J Surg*. 2015;39(1):104-109. doi:10.1007/s00268-014-2794-6
  153. Gwynn LK. The diagnosis of acute appendicitis: clinical assessment versus computed tomography evaluation. *J Emerg Med*. 2001;21(2):119-123. doi:10.1016/S0736-4679(01)00353-5
  154. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 1999;86(4):501-504. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01063.x
  155. Sengupta A, Bax G, Paterson-Brown S. White Cell Count and C-Reactive Protein Measurement in Patients with Possible Appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91(2):113-115. doi:10.1308/003588409X359330
  156. Yang H-R, Wang Y-C, Chung P-K, Chen W-K, Jeng L-B, Chen R-J. Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Am Surg*. 2005;71(4):344-347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943411>. Accessed March 16, 2019.
  157. Rhea JT, Halpern EF, Ptak T, Lawrason JN, Sacknoff R, Novelline RA. The status of appendiceal CT in an urban medical center 5 years after its introduction: experience with 753 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(6):1802-1808.

- doi:10.2214/ajr.184.6.01841802
158. Bakker OJ, Go PMNYH, Puylaert JBCM, Kazemier G, Heij HA, Werkgroep richtlijn Diagnostiek en behandeling van acute appendicitis. [Guideline on diagnosis and treatment of acute appendicitis: imaging prior to appendectomy is recommended]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262032>. Accessed March 6, 2019.
  159. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology.* 2006;241(1):83-94. doi:10.1148/radiol.2411050913
  160. Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, Kohlwes RJ. Review Systematic Review : Computed Tomography and Ultrasonography To. 2013;(December 2003).
  161. Berrington de González A, Mahesh M, Kim K-P, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2071-2077. doi:10.1001/archinternmed.2009.440
  162. van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease. *Radiology.* 2008;249(1):97-106. doi:10.1148/radiol.2483071652
  163. Al-Khayal KA, Al-Omran MA. Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of equivocal acute appendicitis. A meta-analysis. *Saudi Med J.* 2007;28(2):173-180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17268692>. Accessed March 10, 2019.
  164. 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):392-395. doi:10.1007/s00247-004-1372-8
  165. Poortman P, Oostvogel JM, Bosma E, et al. Improving Diagnosis of Acute Appendicitis: Results of a Diagnostic Pathway with Standard Use of Ultrasonography Followed by Selective Use of CT. 2009. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.003
  166. Cochon L, Esin J, Alejandro Baez A. Bayesian comparative model of CT scan and ultrasonography in the assessment of acute appendicitis: results from the Acute Care Diagnostic Collaboration project. *Am J Emerg Med.* 2016;34:2070-2073. doi:10.1016/j.ajem.2016.07.012
  167. Hussain S, Rahman A, Abbasi T, Aziz T. Diagnostic accuracy of ultrasonography in acute appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014;26(1):12-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25358207>.
  168. Nasiri S, Mohebbi F, Sodagari N, Hedayat A. Diagnostic values of ultrasound and the Modified Alvarado Scoring System in acute appendicitis. *Int J Emerg Med.* 2012. doi:10.1186/1865-1380-5-26
  169. Vaughan-Shaw PG, Rees JR, Bell E, Hamdan M, Platt T. Normal inflammatory markers in appendicitis: evidence from two independent cohort studies. *JRSM Short Rep.* 2011;2(5):43. doi:10.1258/shorts.2011.010114

## ANEXO I.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación  
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

### DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª Jose Salas Turrents como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** PAPEL DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS Y BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE APENDICITIS AGUDA ¿( MEDIADORES INFLAMATORIOS EN APENDICITIS)  
**Protocolo, Versión:** 1  
**HIP, Versión:**  
**CI, Versión:** 1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en SEVILLA a 10/04/2015

D/Dª Jose Salas Turrents, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



<b>Código Seguro De Verificación:</b>	7e00deae2f3a0f2d7eae8b0cf4bbbed5e57220183	<b>Fecha</b>	10/04/2015
<b>Normativa</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
<b>Firmado Por</b>	Jose Salas Turrents		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/html/ayuda/verificaFirmaDocumento.ifaac/code/7e00deae2f3a0f2d7eae8b0cf4bbbed5e57220183">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/html/ayuda/verificaFirmaDocumento.ifaac/code/7e00deae2f3a0f2d7eae8b0cf4bbbed5e57220183</a>	<b>Página</b>	1/2



