



Universidad de Valladolid



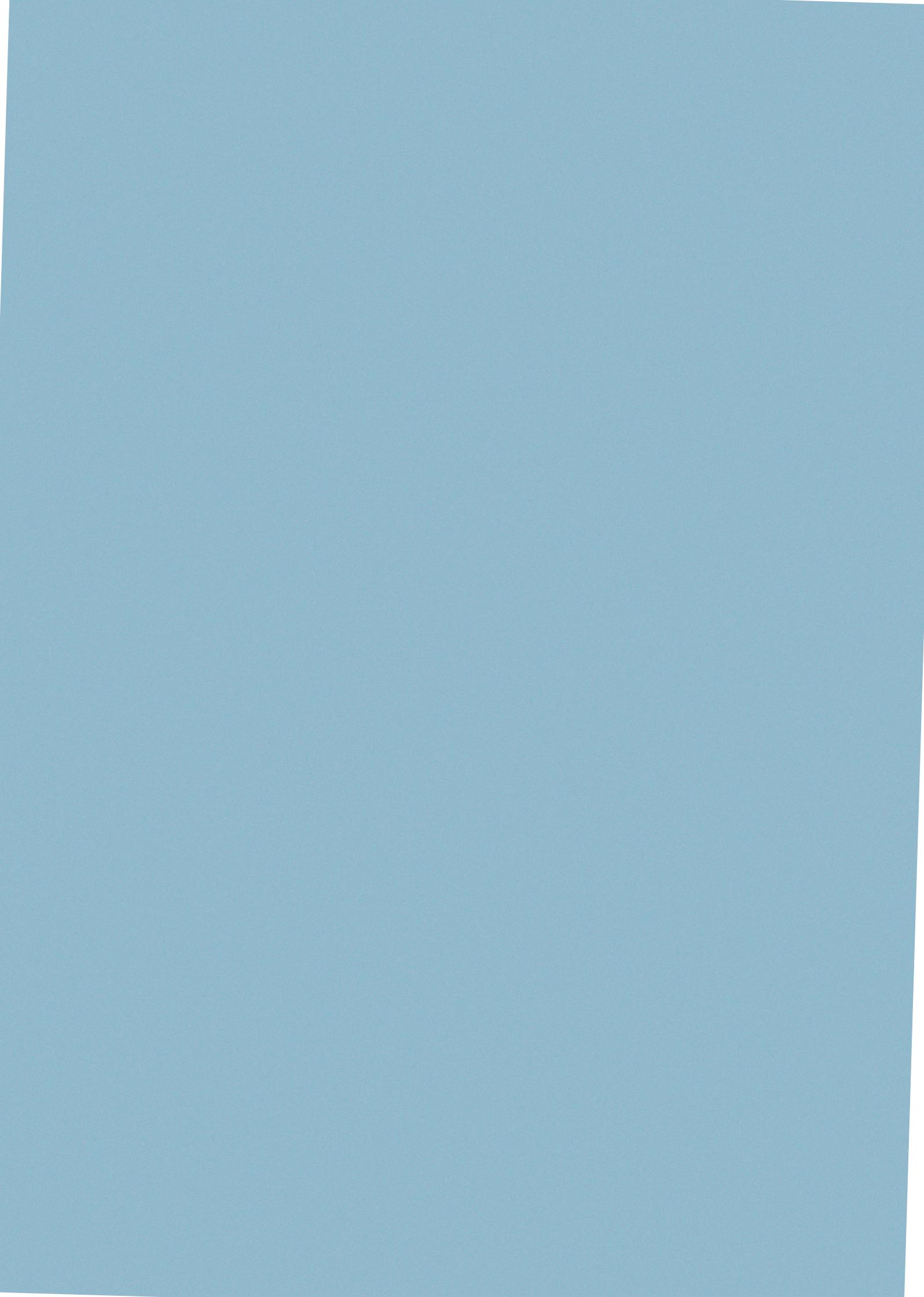
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**Rendimiento de los signos ecográficos indirectos
para el diagnóstico de apendicitis aguda en pacientes
pediátricos en los que no se visualiza el apéndice**

Presentada por Juan Ventura Pernía Sánchez
para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Roberto Velasco Zúñiga



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, sin cuya educación y valores inculcados durante mi infancia nada de todo esto hubiera sido posible.

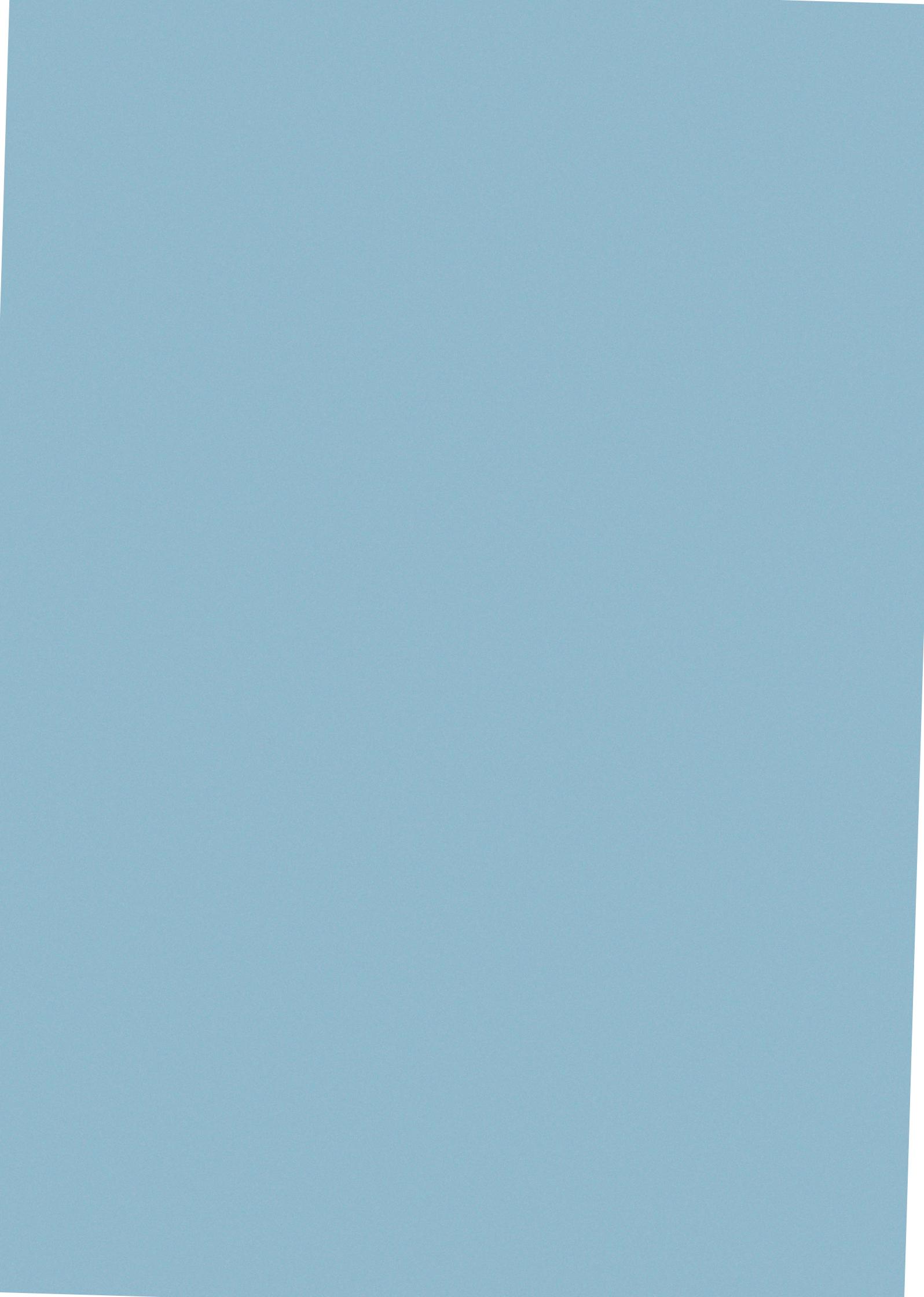
A mis hermanas Ana y Lorena, por ser mi apoyo en todo momento durante todos estos años y por darme los sobrinos más bonitos del mundo.

A Irene, mi compañera de vida, de tesis y de todo lo que nos queda por vivir juntos. La suerte de mi vida.

A mis coerres Inés y Tesu, porque han sido las mejores amigas posibles con las que iniciar este trabajo y compartir los años de residencia.

A Elena, un referente en el trabajo diario desde que inicié la residencia y gran apoyo durante toda esta tesis.

Y, sin duda, a Rober, por ser mentor, director de tesis, estadista, revisor... Pero sobre todo amigo y compañero de mil planes. Nunca estaré lo suficientemente agradecido por tanto.

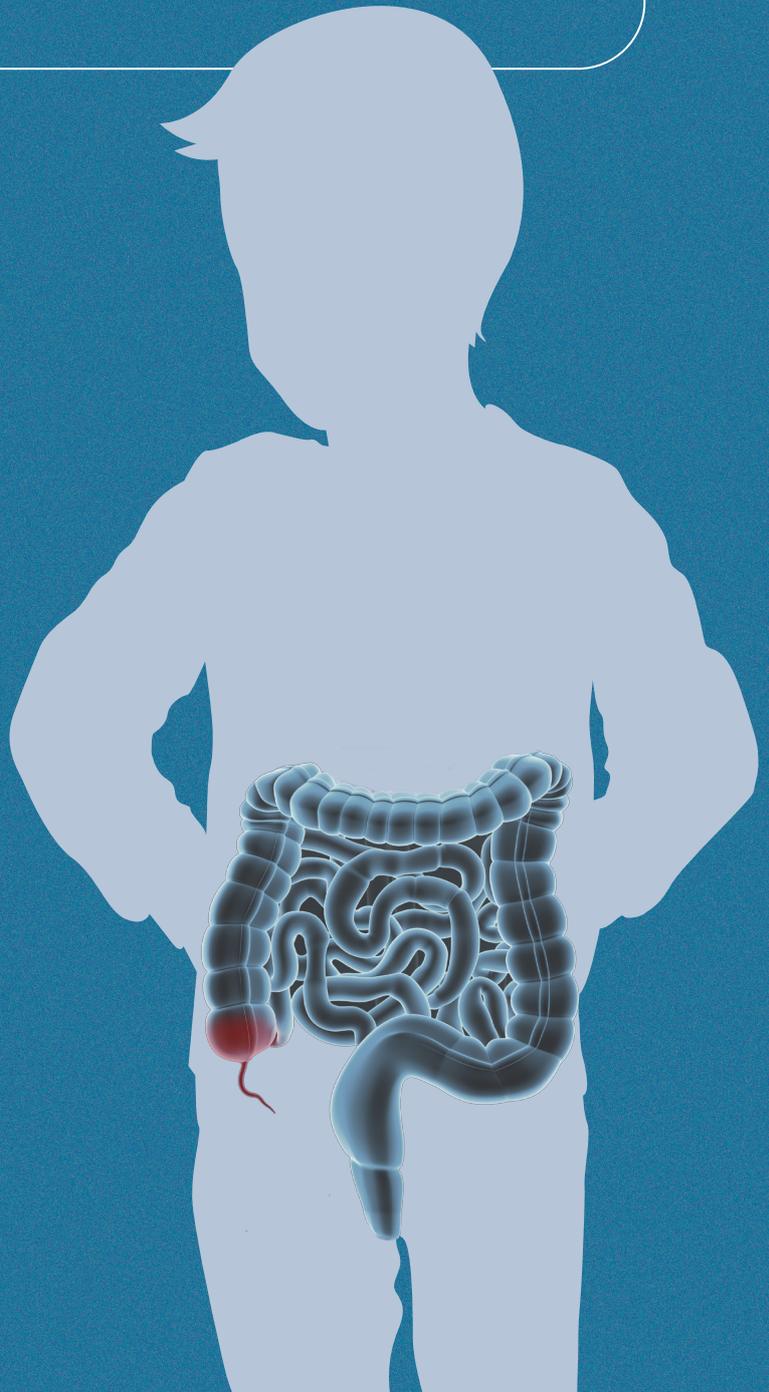


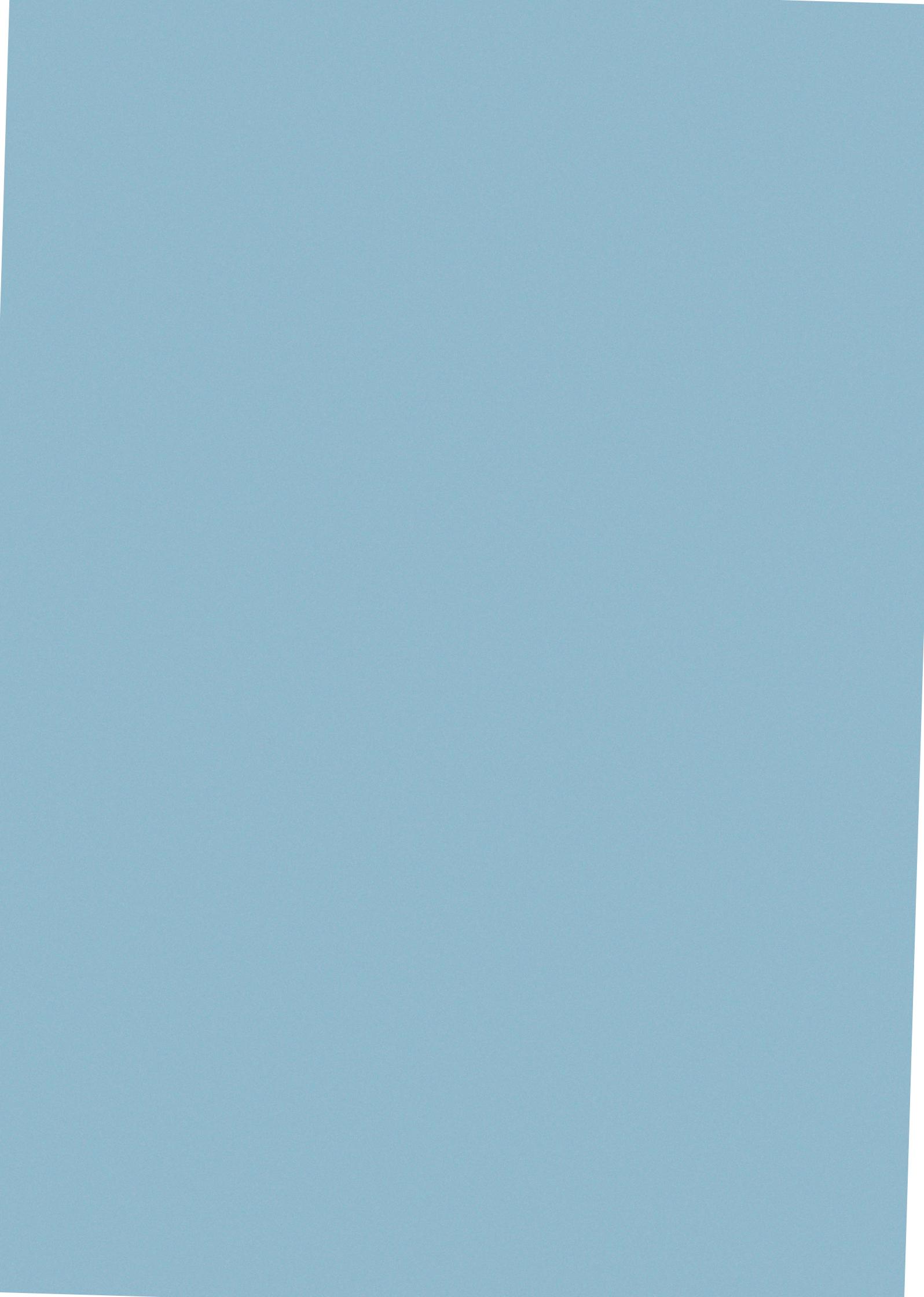
ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
1. ABREVIATURAS	9
2. RESUMEN	13
3. ABSTRACT	17
4. INTRODUCCIÓN	21
4.1 El dolor abdominal y el abdomen agudo.....	23
4.2 La apendicitis aguda	24
4.3 Anatomía, fisiopatología y etiología de la apendicitis aguda	25
4.3.1 Anatomía	25
4.3.2 Fisiopatología.....	28
4.3.3 Etiología	28
4.4 Epidemiología de la apendicitis aguda	31
4.4.1. Apendicitis y edad	31
4.4.2 Apendicitis y sexo	32
4.4.3 Apendicitis y raza	32
4.4.4 Factores de riesgo de apendicitis.....	32
4.5 Sintomatología	33
4.6 Diagnóstico de la apendicitis aguda	35
4.6.1 Exploración física	35
4.6.2 Pruebas de laboratorio	37
4.6.2.1 Analítica sanguínea	37
4.6.2.2 Hemocultivo.....	42
4.6.2.3 Anatomía patológica	43
4.6.3 Reglas de decisión clínica.....	43
4.6.4 Pruebas de imagen	49
4.6.5 Guías de práctica clínica	54
4.7 Tratamiento de la apendicitis aguda.....	57
4.7.1 Tratamiento quirúrgico	57
4.7.2 Tratamiento no quirúrgico	60
5. JUSTIFICACIÓN.....	63

6. OBJETIVOS	67
6.1 Hipótesis	69
6.2 Objetivo primario	69
6.3 Objetivos secundarios	69
7. MÉTODOS.....	71
8. RESULTADOS	79
8.1 Análisis descriptivo de la muestra	81
8.1.1 Epidemiología	81
8.1.2 Sintomatología.....	83
8.1.3 Pruebas complementarias	84
8.1.4 Manejo y diagnóstico.....	85
8.1.5 Factores de riesgo de apendicitis.....	86
8.2 Resultados relativos al objetivo principal	89
8.3 Modelo predictivo	90
8.4 Resultados sobre el sexo biológico	92
8.5 Resultados sobre los biomarcadores	94
9. DISCUSIÓN	97
9.1 Rendimiento de los signos indirectos en ecografía	99
9.2 Manejo de los pacientes con sospecha de apendicitis aguda	102
9.3 Influencia del sexo biológico.....	103
9.4 Rendimiento de los biomarcadores.....	105
9.5 Limitaciones del estudio.....	107
10. CONCLUSIONES	111
11. BIBLIOGRAFÍA	115
12. ANEXOS	135
12.1 Autorización del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud Valladolid Oeste	137
12.2 Artículo “Predictive values of indirect ultrasound signs for low risk of acute appendicitis in paediatric patients without visualisation of the appendix on ultrasound” publicado en Emergency Medicine Journal.....	139
12.3 Artículo “Diagnostic performance of serum biomarkers in acute appendicitis in children” publicado en European Journal of Emergency Medicine (preprint)	147

1. ABREVIATURAS

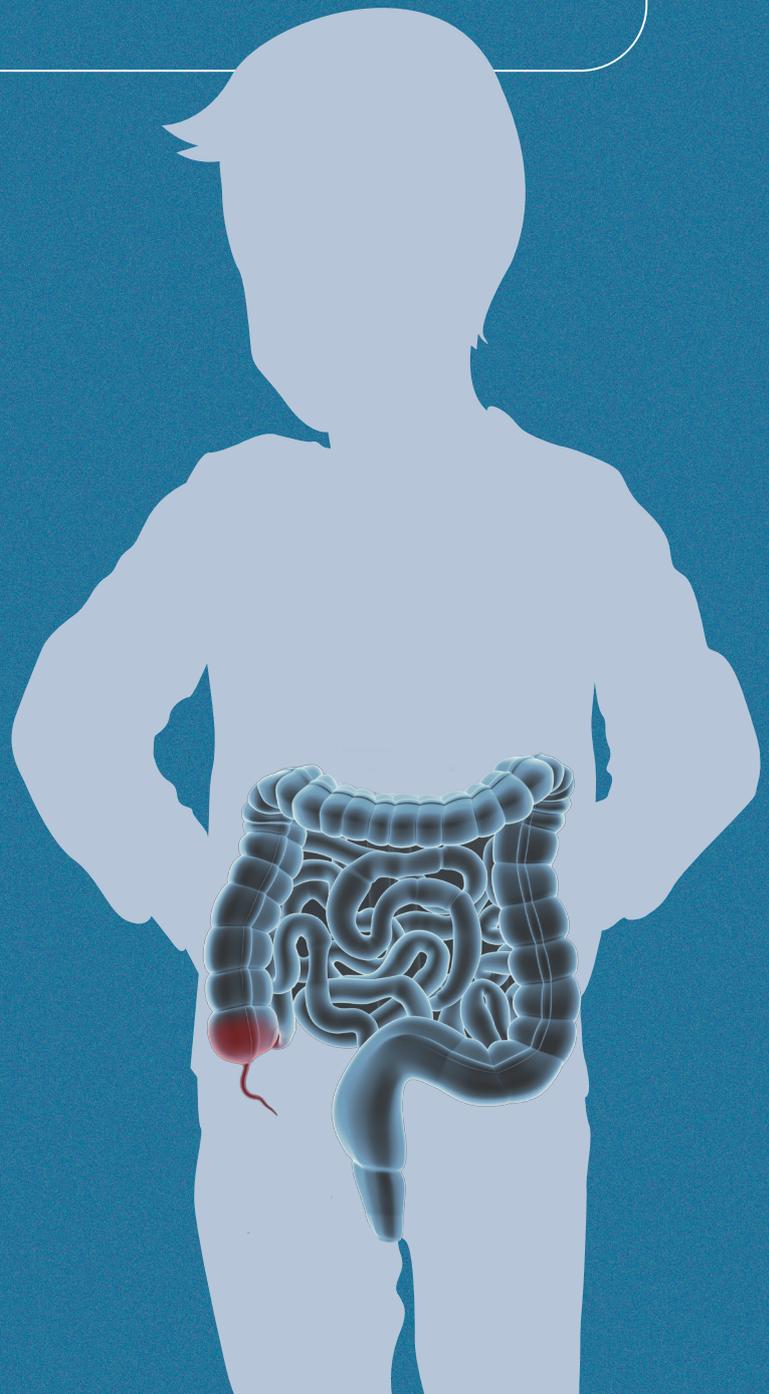


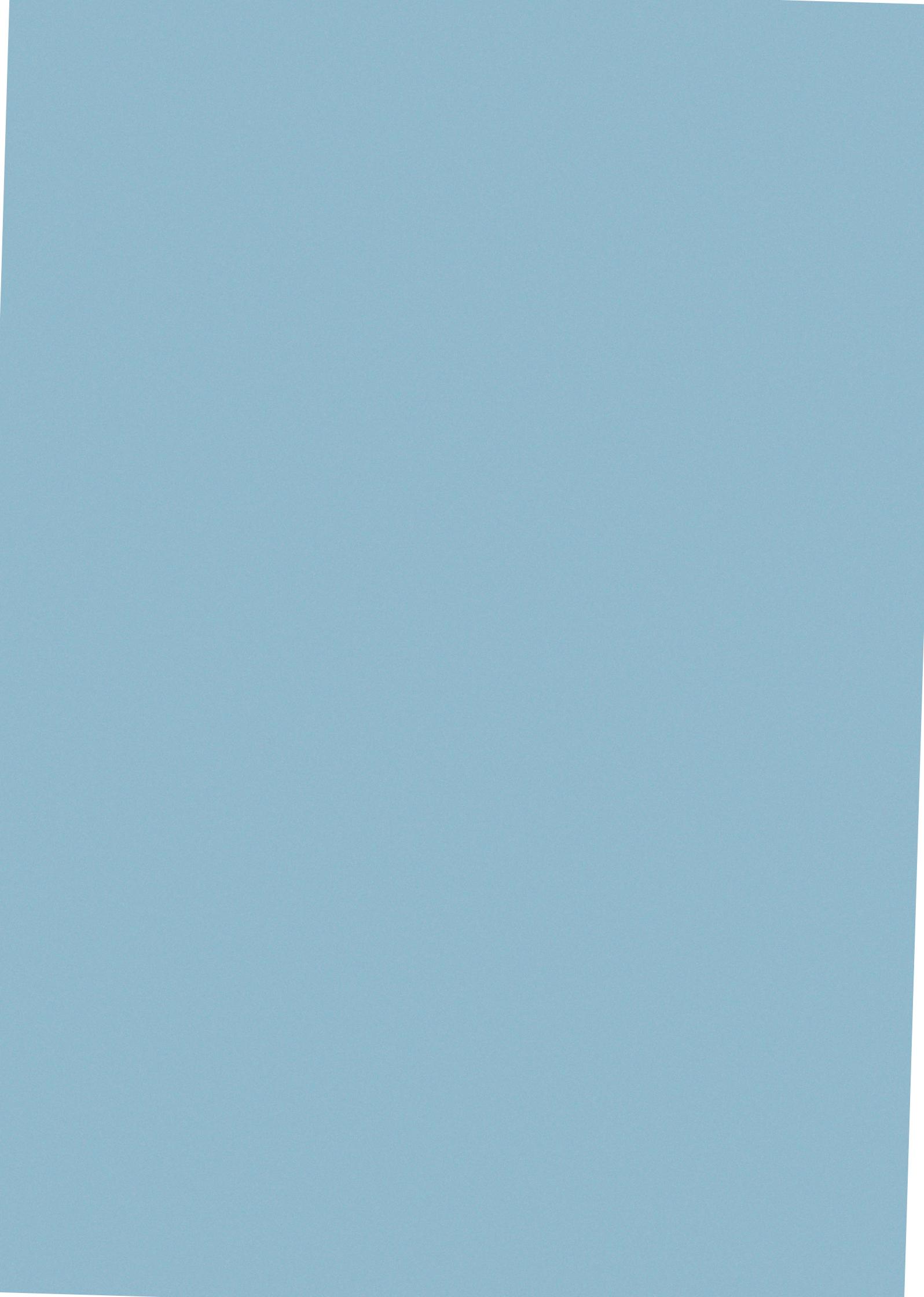


1. ABREVIATURAS

AIR	Appendicitis Inflammatory Response
AUC	Area Under the Curve o Área bajo la curva
cél/μL	Células por microlitro
E	Especificidad
FID	Fosa iliaca derecha
mg/L	Miligramos por litro
pARC	Pediatric Appendicitis Risk Calculator
PAS	Pediatric Appendicitis Score
PCR	Proteína C-reactiva
PCT	Procalcitonina
Ratio N/L	Ratio neutrófilo-linfocito
RM	Resonancia magnética
S	Sensibilidad
SILA	Single-incision laparoscopic appendectomy
TC	Tomografía computarizada
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

2. RESUMEN





2. RESUMEN

Introducción y objetivo principal

La apendicitis aguda es la patología quirúrgica más frecuente en pacientes pediátricos que acuden a urgencias por dolor abdominal. A esta edad, tanto la clínica como la exploración física no son habitualmente concluyentes. Por lo tanto, con el fin de tomar una decisión terapéutica, debemos apoyarnos en pruebas complementarias. Las más utilizadas en nuestro medio son la analítica sanguínea y la ecografía abdominal. Esta última ha demostrado una capacidad diagnóstica elevada. Sin embargo, en hasta la mitad de los casos puede que no se visualice el apéndice, lo que dificulta la toma de decisiones en cuanto al manejo del paciente. La presencia o ausencia de signos indirectos de apendicitis en estas ecografías parecen ser de utilidad para ayudarnos a determinar el mejor tratamiento posible.

El objetivo principal de este trabajo se centra en analizar si, en estas ecografías en las que no se visualiza el apéndice, la ausencia de estos signos indirectos ecográficos nos permiten descartar una apendicitis aguda con seguridad en población pediátrica.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Fueron incluidos los pacientes de entre 3 y 13 años atendidos en la unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid con sospecha clínica de apendicitis aguda. El periodo de estudio comprendió desde el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2019. Los datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y ecográficos fueron recogidos de los informes de alta para ser posteriormente analizados. El diagnóstico de apendicitis se estableció en función del análisis histológico de la pieza quirúrgica en aquellos pacientes sometidos a apendicectomía. Debido a que ningún paciente con apendicitis fue tratado de forma conservadora, en el caso de no haber sido intervenido en los siete días siguientes al episodio, se consideró que ese paciente no presentaba una apendicitis aguda. En aquellos pacientes en los que se realizó una ecografía, pero no se consiguió visualizar el apéndice, se analizó mediante regresión logística la asociación de los signos ecográficos con el diagnóstico anatomopatológico de apendicitis. Además, fue evaluada la capacidad diagnóstica de los diferentes biomarcadores analíticos y las diferencias entre ambos sexos durante el proceso diagnóstico y terapéutico.

Resultados

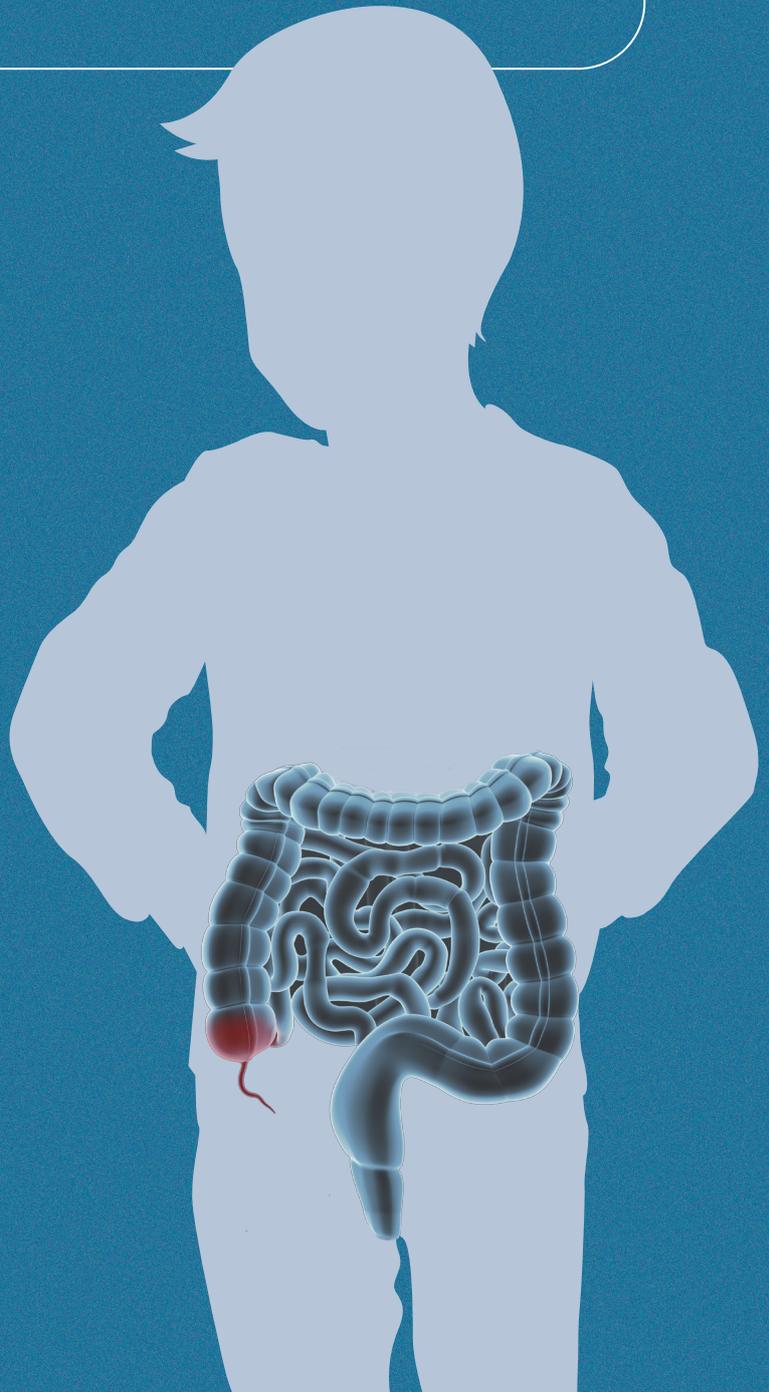
Fueron incluidas finalmente 1756 visitas de un total de 1611 episodios. La mediana de edad de los episodios fue de 10,1 años (P25-P75 7,7-11,9) y hubo 923 (57,3%) pacientes varones. Se calculó el Score de Alvarado retrospectivamente, donde encontramos que en 730 (41,6%) de las visitas se obtuvo una puntuación ≤ 3 puntos, 695 (39,6%) entre 4 y 6 puntos y 331 (18,8%) ≥ 7 puntos. Se realizó ecografía en 1075 (61,2%) visitas, consiguiendo visualizar el apéndice en 579 (53,9%) de ellas. Los signos indirectos ecográficos que demostraron asociación independiente con el diagnóstico final de apendicitis en los pacientes en los que no se consiguió visualizar el apéndice fueron la inflamación de la grasa periapendicular (OR 7,2 [IC95% 1,4 – 38,0]) y el líquido libre intraabdominal en escasa cantidad (OR 5,0 [IC95% 1,7 – 14,6]) y en abundante cantidad (OR 30,9 [IC95% 3,8 – 252,7]).

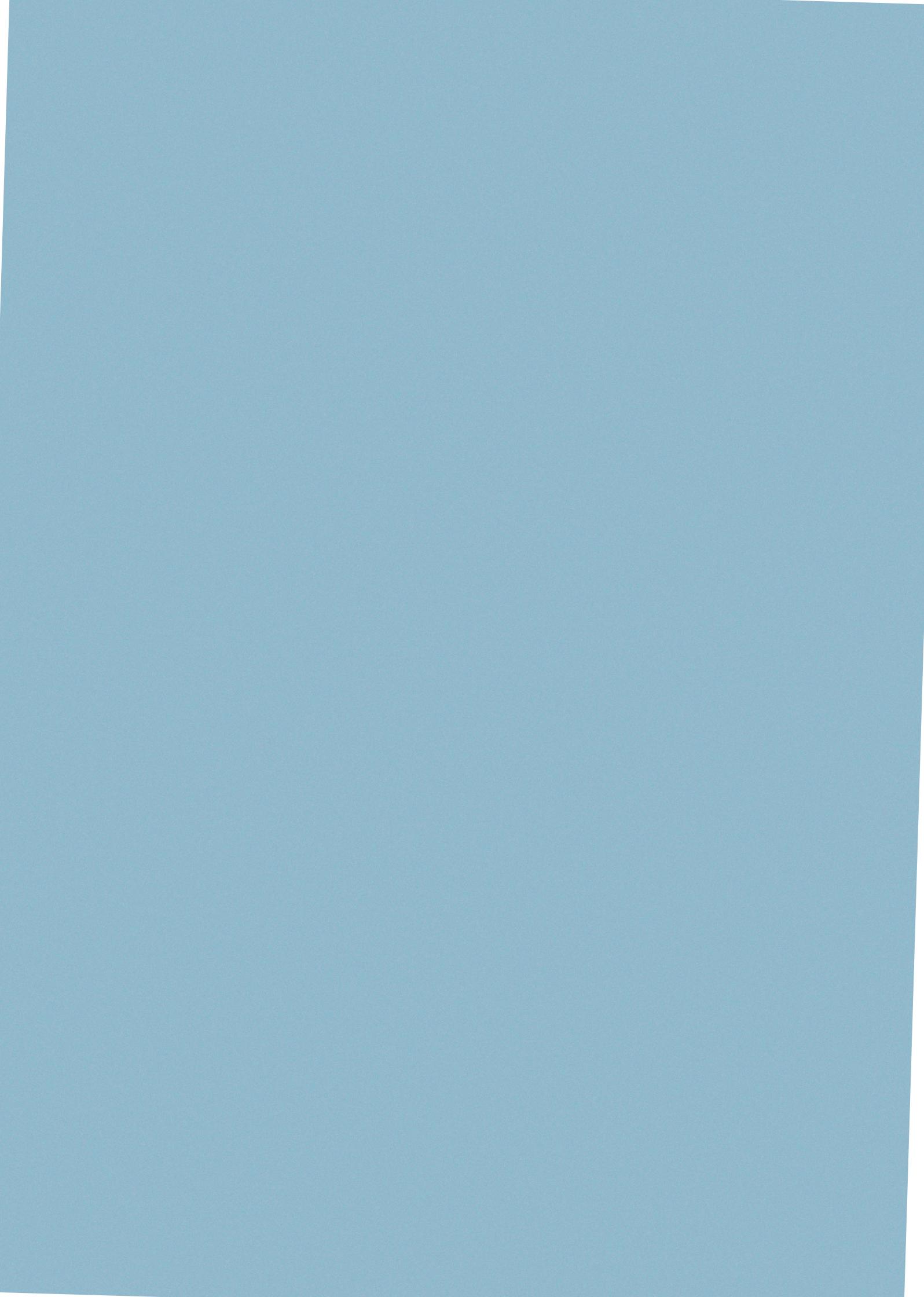
En pacientes con una puntuación en el Score de Alvarado < 7 puntos la ausencia de líquido libre intraabdominal y de inflamación de la grasa periapendicular permite descartar apendicitis aguda con una sensibilidad del 84,6% (IC95% 57,8 – 95,7) y un valor predictivo negativo del 99,4% (IC95% 97,8 – 99,8).

Conclusión

Los pacientes pediátricos con una puntuación en el Score de Alvarado < 7 puntos en los que se realiza una ecografía sin conseguir visualizar el apéndice pero que en la misma no se observa líquido libre intraabdominal ni inflamación de la grasa periapendicular presentan un riesgo muy bajo de padecer apendicitis aguda.

3. ABSTRACT





3. ABSTRACT

Introduction and objectives

Acute appendicitis is the most common surgical pathology in pediatric patients attending to the Emergency Department for abdominal pain. At this age, both the clinical and physical examination are usually inconclusive. Therefore, in order to take a therapeutic decision, we must rely on complementary tests. The most commonly used in our environment are blood tests and abdominal ultrasound. The latter has demonstrated a high diagnostic performance. However, in up to half of the patients, the appendix may not be visualized, making it difficult to take decisions regarding patient management. The presence or absence of indirect signs of appendicitis in these ultrasounds appears to be useful in helping us to determine the best possible treatment.

The main objective of this work is to analyse, in these ultrasounds in which the appendix is not visualized, whether the absence of those indirect ultrasound signs allows us to rule out acute appendicitis with an appropriate degree of certainty in the pediatric population.

Methods

An observational, retrospective and single-center study was conducted. Patients between 3 and 13 years of age attending to the Pediatric Emergency Department of the Hospital Universitario Río Hortega in Valladolid (Spain) with clinical suspicion of acute appendicitis were included. The study period was from January 1st, 2013, to December 31st, 2019. Epidemiologic, clinical, analytical and ultrasound data were collected from the discharge reports for subsequent analysis. The diagnosis of appendicitis was based on histologic analysis of the surgical specimen in patients who underwent appendectomy. Since no patient with appendicitis was treated conservatively, if surgery was not performed in the following seven days, the patient was considered not to have acute appendicitis. In those patients in whom abdominal ultrasound was performed but the appendix was not visualized, the association of ultrasound signs with the anatomopathological diagnosis of appendicitis was analyzed by logistic regression. In addition, the diagnostic performance of the different biomarkers and the differences between biological sexes during the diagnostic and therapeutic process were evaluated.

Results

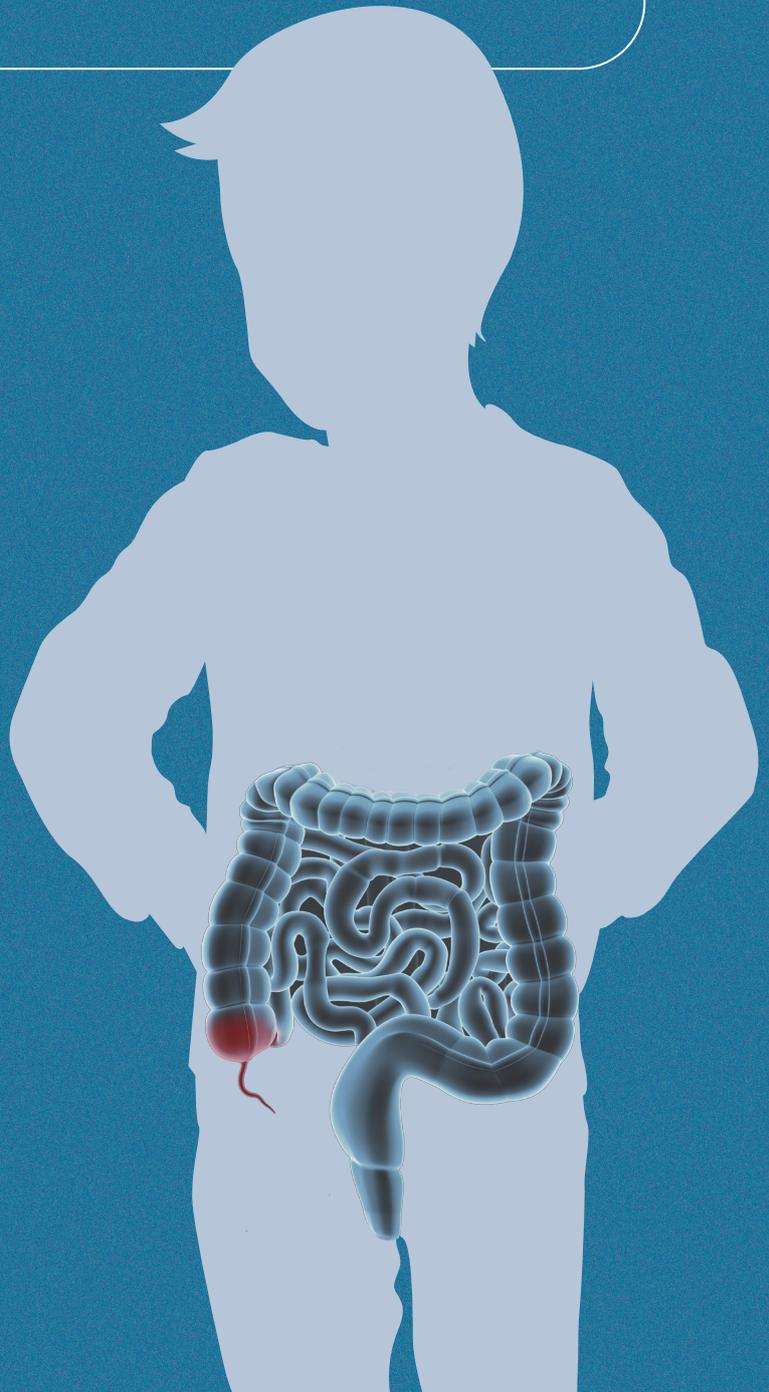
1756 visits out of a total of 1611 episodes were eventually included. The median age of the episodes was 10.1 years (P25-P75 7.7-11.9) and there were 923 (57.3%) male patients. Alvarado Score was calculated retrospectively and we found that 730 (41.6%) of the visits had a score ≤ 3 points, 695 (39.6%) between 4 and 6 points, and 331 (18.8%) ≥ 7 points. Abdominal ultrasound was performed in 1075 (61.2%) of the visits, with visualization of the appendix in 579 (53.9%) of them. Indirect ultrasound signs that showed an independent association with the final diagnosis of appendicitis in patients in whom the appendix was not visualized were inflammation of the periappendiceal fat (OR 7.2 [95%CI 1.4 - 38.0]) and free intra-abdominal fluid in small quantity (OR 5.0 [95%CI 1.7 - 14.6]) and in abundant quantity (OR 30.9 [95%CI 3.8 - 252.7]).

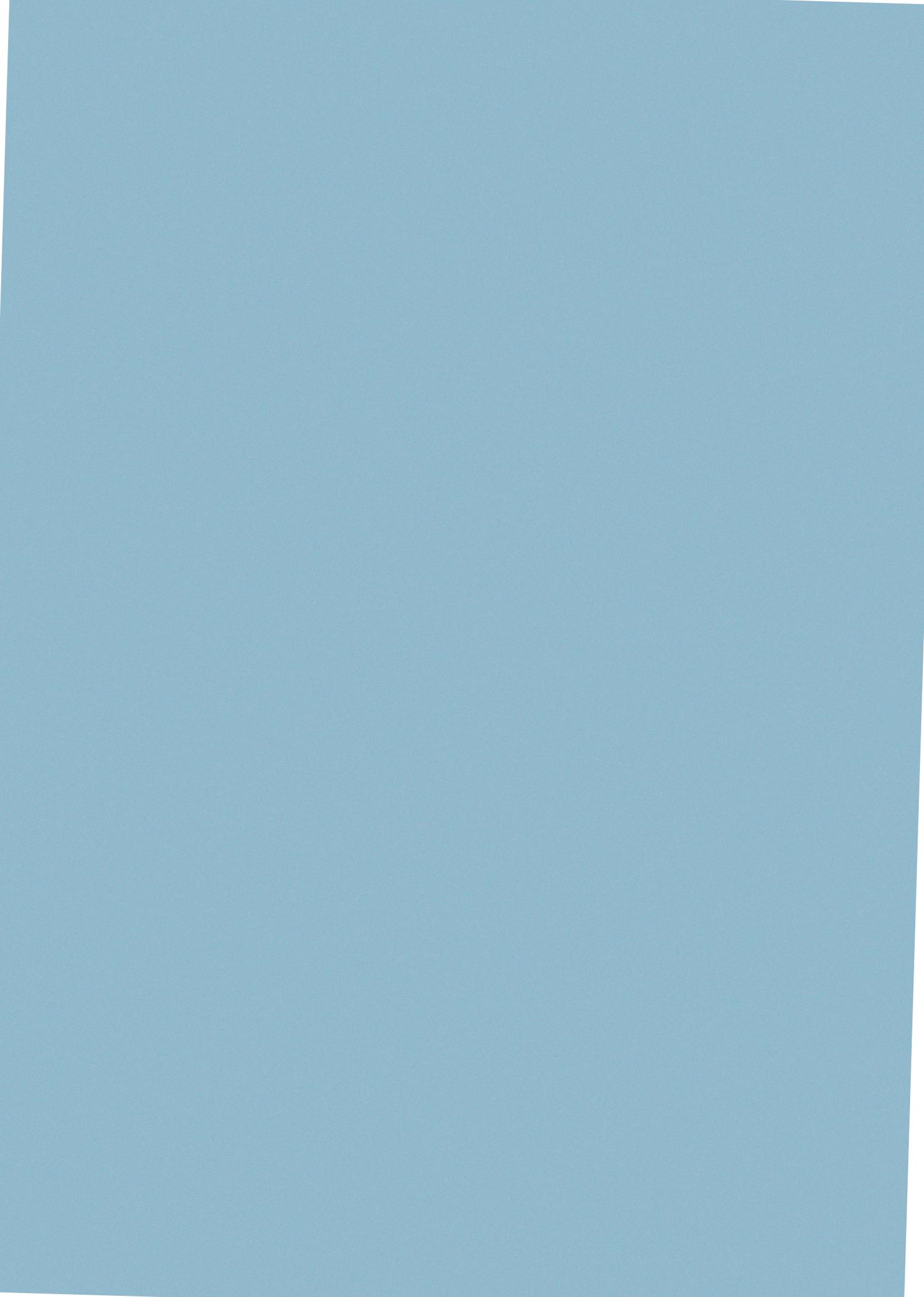
In patients with an Alvarado Score < 7 points, the absence of free intra-abdominal fluid and periappendiceal fat inflammation allows to exclude acute appendicitis with a sensitivity of 84.6% (95%CI 57.8 - 95.7) and a negative predictive value of 99.4% (95%CI 97.8 - 99.8).

Conclusion

Pediatric patients with an Alvarado Score < 7 points in whom an ultrasound is performed without visualization of the appendix but have no free intra-abdominal fluid or inflammation of the periappendiceal fat are at very low risk for acute appendicitis.

4. INTRODUCCIÓN





4. INTRODUCCIÓN

4.1 EL DOLOR ABDOMINAL Y EL ABDOMEN AGUDO

El dolor referido en la región abdominal es una afección muy frecuente en los pacientes en edad pediátrica, siendo el motivo de hasta un 9% del total de consultas en Atención Primaria y hasta un 5% de las visitas a Urgencias hospitalarias (1,2). En la mayoría de los episodios este dolor se corresponde con un dolor abdominal funcional. Hasta un 13,5% de la población mundial pediátrica presenta este tipo de dolor, el cual no se encuentra originado por patología orgánica subyacente. El dolor abdominal funcional suele recurrir durante un tiempo indeterminado que abarca desde unos meses hasta varios años (3).

Nuestra investigación, por otra parte, se centrará en el **dolor abdominal agudo**, y más en concreto en el denominado **abdomen agudo**. Éste se define como un dolor abdominal que precisa de atención urgente para su diagnóstico y tratamiento, siendo necesaria en ocasiones una cirugía de carácter urgente para su resolución (4). De forma habitual se presenta en un corto espacio de tiempo, típicamente entre 48 y 72 horas. Puede ser causado por infección, inflamación, oclusión vascular u obstrucción a nivel de los órganos abdominales (5).

Las patologías que producen dolor abdominal agudo pueden estar originadas por múltiples órganos intra y extraabdominales. El dolor puede ser causado a nivel intraabdominal por una afectación del intestino (gastroenteritis, estreñimiento, apendicitis aguda, etc), del aparato genitourinario (infecciones o cálculos renales), del hígado, el bazo o el páncreas. Además, puede referirse dolor en esta región en alteraciones metabólicas, hematológicas, pulmonares o incluso en intoxicaciones (1).

Cuando un paciente acude a Urgencias por dolor abdominal puede tratarse de una patología banal o grave pero que no necesite de intervención urgente. Es importante reconocer aquellos procesos que puedan requerir cirugía urgente como son: apendicitis aguda (el más frecuente de este grupo), vólvulo intestinal, invaginación intestinal, hernia incarcerada, enteritis isquémica, pancreatitis aguda traumática o patología tumoral (6).

4.2 LA APENDICITIS AGUDA

La apendicitis aguda es la patología quirúrgica abdominal más frecuente en pediatría (7). Supone hasta el 8% de los diagnósticos en las consultas por dolor abdominal en las urgencias pediátricas españolas (8). Se calcula que existe un riesgo de padecer apendicitis aguda a lo largo de la vida de un 8,6% en varones y de un 6,7% en mujeres (9).

Esta entidad fue descrita por primera vez por Fitz en el año 1886. Unos años después, McBurney describió su clínica más habitual y recomendaba en esos casos eliminarlo quirúrgicamente mediante una incisión en fosa iliaca derecha (FID) (10).

El diagnóstico definitivo de la apendicitis aguda se hace en base al estudio histológico de la pieza quirúrgica. La mayoría de las apendicitis diagnosticadas son **no complicadas** y a nivel histológico se clasifican en flemonosas o gangrenosas. Hablamos de apendicitis **complicadas** en aquellas en las que se evidencia perforación apendicular, absceso intraabdominal o peritonitis, lo que aumenta la morbimortalidad del paciente que la padece. Dichas complicaciones son más frecuentes en pacientes menores de 5 años o mayores de 50 años, y pueden representar hasta un 30% del total de apendicitis (11). Es importante tener en cuenta que la apendicitis es una de las enfermedades en las que con mayor frecuencia se produce una demora en el diagnóstico (12).



Figura 1. Piezas quirúrgicas de apendicectomías (A, apéndice normal; B, apéndice con apendicitis flemonosa; C, apéndice gangrenoso y necrótico). Tomado de Rabah et al. (7).

4.3 ANATOMÍA, FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA APENDICITIS AGUDA

4.3.1 Anatomía

El término apendicitis se refiere a la inflamación del apéndice vermiforme. Como describe la Real Academia de la Lengua Española (RAE), un apéndice es una “cosa adjunta o añadida a otra, de la cual es parte accesoria o dependiente”. En este caso, es un apéndice de la porción proximal del intestino grueso denominado ciego, el cual se sitúa en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Su “apellido” vermiforme lo toma clásicamente por el parecido en su forma a un gusano. Fue dibujado por primera vez en el año 1492 por Leonardo Da Vinci, el cual lo describió en su momento como una oreja u *orecchio* que dependía del intestino grueso (13).

Se trata de una pequeña porción del tubo digestivo cuya función no está del todo bien establecida hoy en día y que hasta hace unos años se consideraba vestigial. Sin embargo, cada vez existe más evidencia de su importancia en la inmunidad del tracto digestivo y la regulación de la microbiota local (14,15).

Inicia su desarrollo embrionario en la quinta semana de gestación y es visible desde la octava semana (16). Es una estructura tubular, hueca y alargada, aunque en los primeros meses de vida extrauterina su forma es similar a un embudo.

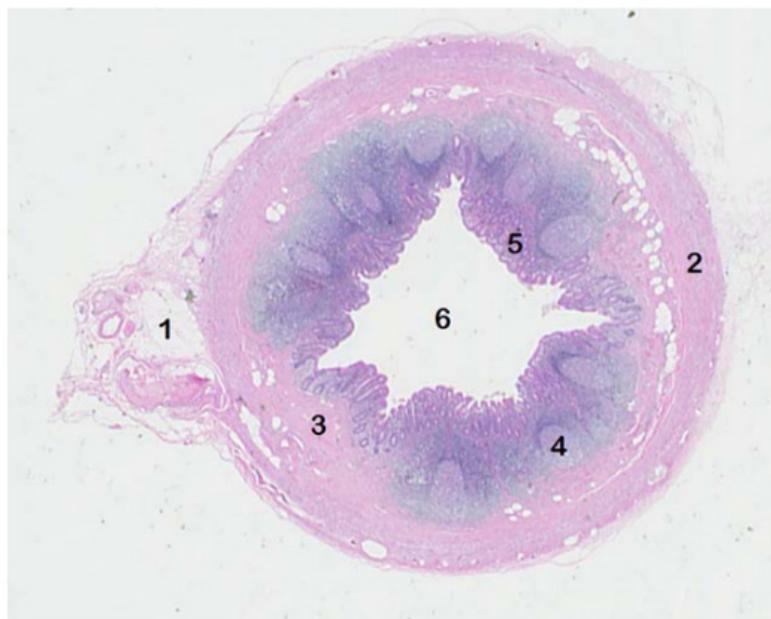


Figura 2. Corte transversal histopatológico en apéndice sano de un adulto (1, mesoapéndice; 2, muscularis externa; 3, submucosa; 4, folículo linfático; 5, mucosa; 6, luz intestinal). Tomado de Kooj et al. (15).

La pared apendicular consiste en diferentes capas, de más interna a más externa: mucosa (subdividida en epitelio y *muscularis mucosa*), submucosa, muscular propia y serosa. Dentro de la submucosa son característicos los acúmulos de tejido linfático organizado en numerosos nódulos linfáticos. Típicamente, el epitelio del apéndice vermiforme, el cual se encuentra en contacto con el lumen intestinal, contiene menos células caliciformes en comparación con el resto de intestino grueso. El apéndice posee fibras de colágeno organizadas de forma horizontal, al contrario de la orientación diagonal de las mismas en el ciego, lo que le confiere una capacidad de expansión reducida (15).

El apéndice se encuentra irrigado por la arteria apendicular, procedente de la rama ileal de la arteria ileocólica. El drenaje venoso transcurre por la vena apendicular hasta la vena ileocólica y posteriormente hacia la vena mesentérica superior. Estos vasos discurren, junto a los vasos linfáticos del propio apéndice, por el tejido de unión peritoneal hasta la parte posterior del mesenterio del íleon terminal denominado mesoapéndice. El apéndice recibe inervación del plexo mesentérico superior. Las fibras nerviosas simpáticas se originan en la región torácica inferior de la médula espinal y las parasimpáticas en el nervio vago. Las fibras aferentes acompañan a las simpáticas al segmento torácico T10 de la médula espinal (17).

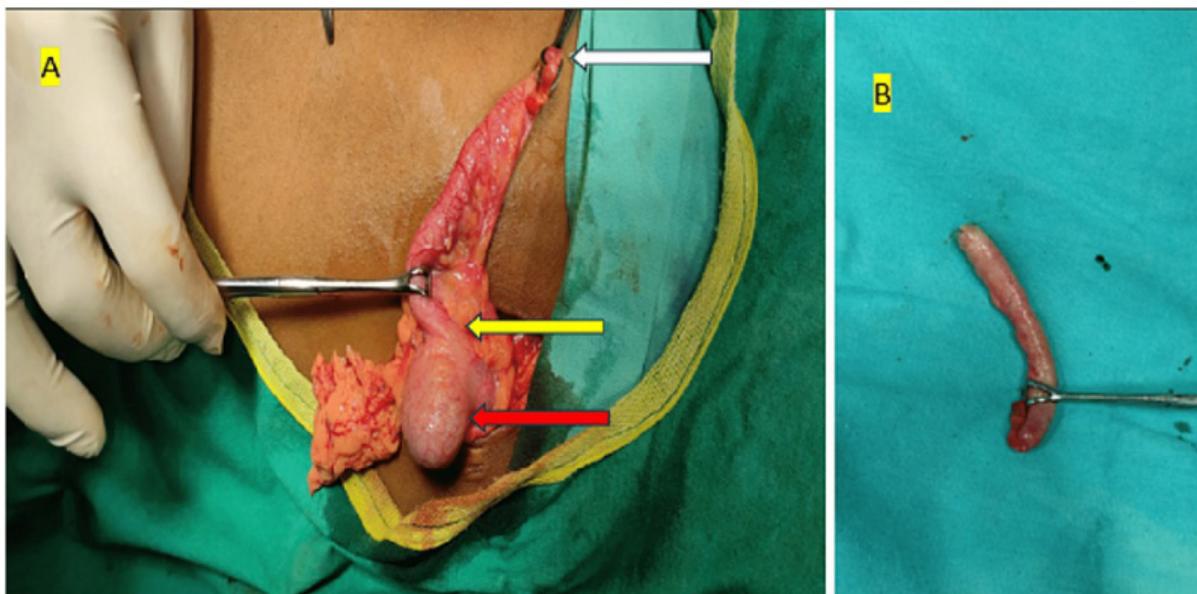


Figura 3. Apéndice vermiforme (A, imagen intraoperatoria; B, pieza quirúrgica postapendicectomía). Tomado de Ray et al. (18).

La **localización** más frecuente del apéndice es en la pared posteromedial del ciego, inferior a la válvula ileocecal, que a nivel abdominal se localiza en fosa iliaca derecha. El apéndice puede encontrarse en otras localizaciones diferentes a la habitual, como en colon izquierdo en pacientes con situs inversus totalis e incluso en región intratorácica en afectos de hernia diafragmática (19).

Además, también se han descrito malformaciones congénitas como su ausencia o su duplicidad (20). La **orientación** más habitual del apéndice respecto al ciego es la retrocecal, encontrándose de esta forma en hasta dos tercios de la población. Sin embargo, puede orientarse hacia región pélvica en un 30% de las personas y, en alrededor de un 5% de la población, hacia regiones subcecal, preileal o retroileal (21).

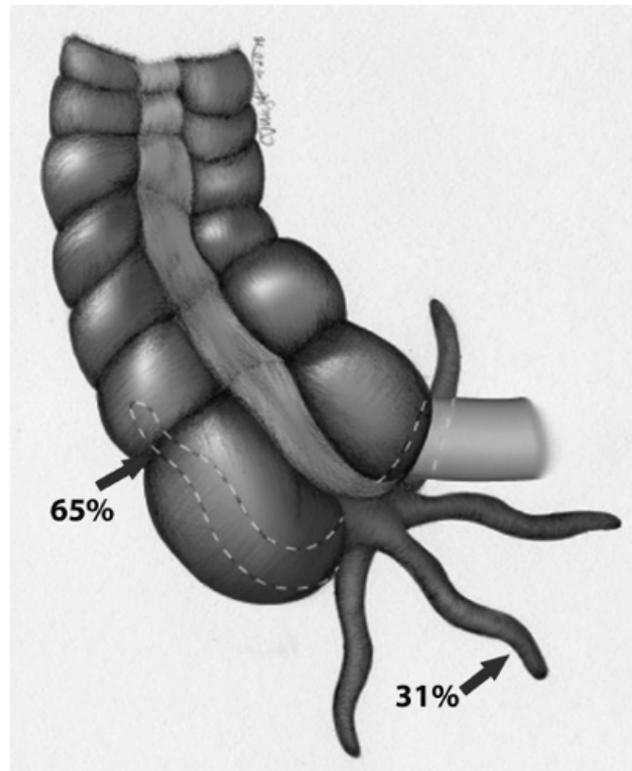


Figura 4. Variaciones anatómicas de la localización del apéndice: 65% retrocecal y 31% pélvica. Tomado de Ung et al. (22).

En función de su forma y origen puede dividirse en 4 **tipos** (23):

- Tipo 1: parecido al fetal, con origen del mismo en forma de embudo.
- Tipo 2: originado en el fondo de saco cecal.
- Tipo 3: el más común, el apéndice se origina dorsomedial en el ciego.
- Tipo 4: originado junto a la válvula ileocecal.

La longitud habitual del apéndice es de entre 6 y 10 centímetros, con un diámetro transversal menor o igual a 6 milímetros (22).

4.3.2 Fisiopatología

La infección directa del apéndice es rara vez el comienzo de esta enfermedad. Lo más habitual en una apendicitis aguda es que se origine tras la obstrucción de la luz apendicular. Habitualmente, el apéndice secreta entre 2 y 3 mililitros de contenido mucinoso al día, lo que genera un aumento de presión rápido tras su obstrucción (24). Este taponamiento sobredistiende la pared y ocluye las vénulas, permitiendo únicamente el paso de sangre arteriolar. Esta congestión vascular, junto con el aumento de presión intraluminal subsecuente, es lo que sucede en la denominada apendicitis aguda flemonosa. Con mayor frecuencia el segmento distal es el más afectado ya que posee mayor compromiso vascular. Si esta situación persiste, se suceden a continuación la inflamación, hemorragia e isquemia del tejido. Por último, el proceso finalizaría con la necrosis o gangrena del apéndice. Durante todo este proceso se favorece el sobrecrecimiento bacteriano y su infección secundaria (25,26).

Las infecciones primarias localizadas en el apéndice también pueden evolucionar hacia una apendicitis aguda. Diferentes patógenos causantes de la misma han sido objeto de estudio durante años, pudiendo detectarse virus (adenovirus, virus Epstein-Barr o citomegalovirus), bacterias (*Yersinia*, *Actinomyces israelii* o *Micobacterium tuberculosis*), hongos (*Mucormycosis* o *Histoplasma capsulatum*) y parásitos (*Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis* o *Schistosoma hematobium*) (26,27).

El curso natural de la enfermedad termina con la perforación del apéndice y una subsecuente peritonitis por bacterias típicas de la flora intestinal. Estas bacterias son, por lo general, bacilos gram negativos aerobios y anaerobios como *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, o *Pseudomonas* (28). La infección inicialmente localizada en el apéndice puede generalizarse tras su perforación y llegar a comprometer la vida del paciente.

4.3.3 Etiología

La obstrucción luminal del apéndice que precede a una sobreinfección posterior es la teoría más extendida sobre el origen de la apendicitis aguda, aunque en muchas ocasiones no es posible identificar la causa de la misma (29).

En los casos en los que conocemos el motivo de la obstrucción, la hiperplasia de tejido linfoide local es la más frecuente. Esta hiperplasia generalmente es secundaria a un proceso infeccioso o inflamatorio, lo que explicaría su repunte durante la segunda década de la vida, donde se sufren mayor número de procesos de este tipo. También explicaría su relación inversa con la edad por la atrofia de dicho tejido linfoide. Esta hiperplasia podría autolimitarse tras la inflamación o infección causante debidamente tratada. Este hecho explicaría por qué, en apendicitis no complicadas, esta patología podría resolverse sin necesidad de cirugía (30).

Otra causa menos frecuente de obstrucción es aquella originada por un fecalito, denominado apendicolito en esta localización. La presencia de apendicolitos se ha demostrado menor a lo pensado inicialmente, ya que se han aislado solamente en un 20% de los casos de apendicitis aguda. Tampoco se ha objetivado un mayor número de apendicitis complicadas cuando éstos se detectan (31).

De forma menos habitual, la oclusión de la luz apendicular puede deberse a una masa tumoral, un parásito o un resto alimenticio (32). Otras causas conocidas, aunque muy infrecuentes, son el traumatismo abdominal, el compromiso vascular extramural, la ulceración mucosa por infección viral posteriormente sobreinfectada, la inflamación granulomatosa secundaria a una enfermedad inflamatoria intestinal o el linfoma de Burkitt (33–35).

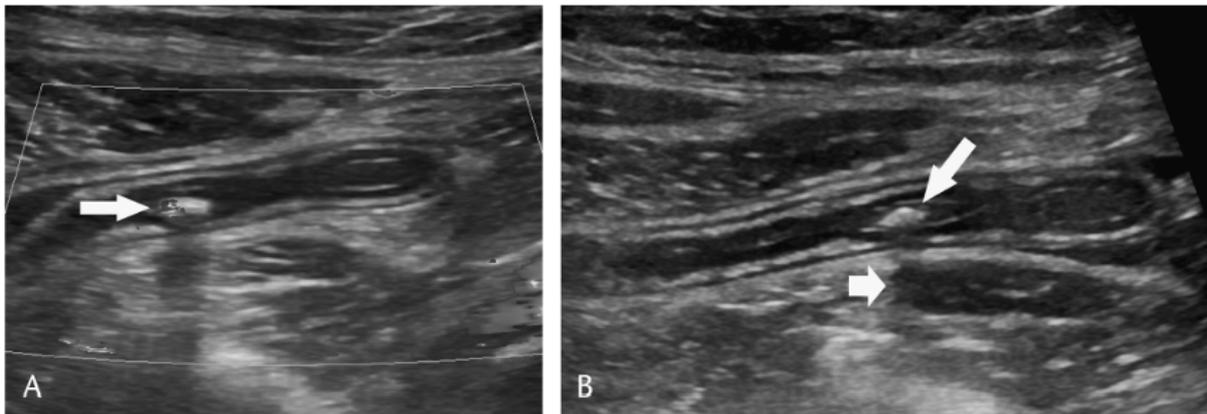


Figura 5. Apendicolito (flechas) como hallazgo ecográfico en un apéndice normal. Tomado de Ung et al. (22).

Además, existen diversas condiciones que afectan al apéndice y pueden ser diagnosticadas como **hallazgo incidental** en una sospecha de apendicitis aguda:

- **Tumoración local:** representan menos de un 4% de las tumoraciones gastrointestinales y se presentan como una masa apendicular que en ciertas ocasiones pueden simular una apendicitis. Se han descrito tumoraciones benignas, como el lipoma, o malignas, como el linfoma de Burkitt, el pseudomixoma, los tumores carcinoides o los carcinomas (36,37).
- **Endometriosis:** se encuentra en menos de un 1% de las apendicectomías realizadas pero puede simular clínicamente una apendicitis aguda (38).
- **Vólvulo:** aunque muy infrecuente, la volvulación intestinal en cuadrante inferior derecho puede asimilarse clínicamente a una apendicitis aguda (39).
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn pueden afectar el apéndice. Además, se ha observado una menor incidencia de colitis ulcerosa en pacientes apendicectomizados (40).

- **Diverticulosis:** patología rara y generalmente asintomática, puede diagnosticarse tras una complicación local como la apendicitis aguda. Suele tener un curso subagudo o crónico (41).
- **Malrotación intestinal y situs inversus:** estas malformaciones habitualmente cursan de manera asintomática y pueden ser identificadas secundariamente tras una apendicitis aguda en una localización atípica, hecho que va a dificultar su diagnóstico (19).

Toda esta variedad etiológica justifica la realización de un análisis histopatológico de la pieza quirúrgica cuando se proceda a una apendicectomía, siendo la prueba que confirme su diagnóstico.

4.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA APENDICITIS AGUDA

La apendicitis aguda es una enfermedad de distribución mundial. Su **incidencia** global se estima aproximadamente entre 100 y 250 casos por cada 100 000 personas al año (42). Esto la convierte en la causa de cirugía urgente abdominal más frecuente del mundo en niños y adultos (43). Solamente en Estados Unidos genera un gasto aproximado de 3 billones de dólares anuales y a nivel global es causante de una carga de enfermedad de 5 años de vida ajustado por discapacidad por cada 100 000 habitantes (44).

En cuanto a **mortalidad** se refiere, a principios de siglo XX se encontraba en aproximadamente 14 casos por cada 100 000 habitantes (45). La mortalidad por apendicitis aguda se redujo considerablemente tras los avances tecnológicos. En los últimos 30 años, aunque sigue descendiendo, lo hace en menor medida. En 2019 se calculó una tasa de mortalidad ajustada por edad de 0,08 y de 0,13 por cada 100 000 habitantes en mujeres y hombres, respectivamente (42). En población menor de 30 años la mortalidad es la más baja entre los diferentes grupos de edad, situándose por debajo del 0,1% (46).

Tras la pandemia por COVID-19 declarada en marzo de 2020 se ha observado un aumento significativo de apendicitis aguda complicadas, pese a que la incidencia global no ha variado respecto a los años previos. Este hecho parece tener relación directa con el retraso en el tiempo entre el inicio de los síntomas y la visita médica (47).

4.4.1. Apendicitis y edad

En los primeros dos años de vida es muy poco habitual el diagnóstico de apendicitis. Una hipótesis de esta baja prevalencia es la forma de embudo del apéndice en los lactantes, lo que dificulta su obstrucción. El mayor pico de incidencia se produce durante la segunda y tercera décadas de la vida, se cree que por el aumento del tejido linfoide intraluminal (48). Tras esta etapa, la incidencia va disminuyendo con la edad, siendo muy infrecuente en población anciana.

Por otro lado, en menores de cinco años el número de complicaciones como perforación y peritonitis aumenta de forma considerable, posiblemente debido a un epiplón más fino que no contiene la infección local como sí lo hace en niños más mayores (49). Asimismo, a esta edad el niño presenta dificultad para expresar los síntomas de apendicitis, que junto con la limitación a la hora de una adecuada exploración abdominal puede contribuir también a ello. De hecho, a esta edad, la forma más frecuente de presentación es como apendicitis perforada. En el periodo neonatal puede asociar hasta un 28% de mortalidad (50,51). Curiosamente, en los primeros cinco años de vida se realizan un mayor número de apendicectomías por sospechas de apendicitis que no se confirman histopatológicamente, las denominadas “apendicitis blancas” o “apendicectomías negativas” (52).

4.4.2 Apendicitis y sexo

La apendicitis aguda tiene una incidencia global mayor en varones que en mujeres. Hasta un 60% de los diagnósticos se realizan en población masculina, siendo esta diferencia máxima entre los 10 y 14 años (12,53).

Además, se han observado otras diferencias relativas al sexo biológico:

- A igual tiempo de evolución, los hallazgos de apendicitis complicada son más frecuentes en varones, por causas aún desconocidas (54).
- En mujeres preadolescentes la tasa de apendicectomía negativa o apendicitis “blancas” es mayor, con una proporción de 1,55:1 con respecto a los varones (52).
- Las mujeres precisan de la realización de un mayor número de pruebas de imagen para el diagnóstico de apendicitis. Debido a sus características anatómicas, en las mujeres hay un mayor número de ecografías en las que no se consigue visualizar el apéndice (55).

4.4.3 Apendicitis y raza

La influencia de la raza en la prevalencia de apendicitis aguda o en la tasa de complicaciones es controvertida. Estudios recientes contradicen a los trabajos clásicos que asociaban una mayor prevalencia en población hispana (56–58). Además, aunque algunos estudios sí que han observado un retraso diagnóstico en población de raza negra no hispana, estos hallazgos no se encontraron en sistemas con acceso universal a la sanidad (59,60). Todo ello sugiere que la situación socioeconómica puede ser un factor de confusión en la asociación entre raza y apendicitis aguda.

4.4.4 Factores de riesgo de apendicitis

Aunque es complicado hablar de factores de riesgo, sí que hay ciertos ítems en los que se ha encontrado asociación con el diagnóstico de apendicitis. Por ejemplo:

- Se ha objetivado un número mayor de casos en pacientes con ciertos **estilos de vida**. Dietas de bajo contenido en fibra, fumadores o residentes en áreas con elevada contaminación ambiental se consideran factores de riesgo (61,62).
- Se ha observado que existe un **patrón estacional**, con un mayor número de casos durante los meses de invierno, posiblemente por el aumento de infecciones en esa época (63).
- Existe una **agregación familiar** de casos. El riesgo relativo de padecer apendicitis aguda aumenta entre 3,5 y 10 veces si un familiar de primer grado ya la ha padecido (64).
- También se han encontrado factores asociados a complicaciones. Las apendicitis perforadas se han asociado a las edades extremas de la vida, un mayor tiempo de evolución de los síntomas y una cifra de leucocitos en sangre más elevada en el momento de su diagnóstico (65).

4.5 SINTOMATOLOGÍA

El **dolor abdominal** es el síntoma más frecuente que acompaña a la apendicitis y generalmente el primero en aparecer. El dolor visceral al inicio del cuadro es detectado por nociceptores de la serosa apendicular y es característicamente difuso a nivel periumbilical. Conforme la patología avanza, el dolor somatoparietal captado en peritoneo y pared abdominal hace que este se torne más intenso y migre hasta localizarse en fosa iliaca derecha (66). Además, los movimientos bruscos a nivel abdominal, como los originados al saltar o toser, van a generar dolor referido en la zona afecta y serán uno de los signos más específicos de apendicitis aguda (67).

Como se ha explicado previamente, el apéndice puede encontrarse en diferentes orientaciones y esto influirá en la localización del dolor. En posición retrocecal no tiene contacto directo con el peritoneo, por lo que el dolor será más difuso que en posiciones subcecal o preileal. En apéndices a nivel pélvico es habitual que el dolor se focalice hacia región inguinal derecha y pueda asociar clínica miccional o diarrea (68).

En el momento inicial, la sintomatología puede ser inespecífica y, además del dolor abdominal, podrán asociarse tras él **náuseas y/o vómitos**. Aunque clásicamente se ha descrito la aparición de los vómitos una vez iniciado el dolor abdominal, esta secuencia es más variable en niños (69). Además, pueden presentarse otros síntomas como **anorexia**, malestar general o dispepsia (70). En algunas ocasiones puede asociar diarrea, especialmente en niños menores de 3 años (71).

Cuando la apendicitis sigue progresando, pueden aparecer otros síntomas como la **fiebre**, la cual suele manifestarse tras 24 o 48 horas del inicio de los síntomas. La presencia de fiebre ha demostrado ser un valor predictivo importante para apendicitis, en contraposición a otras causas de dolor abdominal en niños (48,72).

No obstante, esta presentación clínica clásica es más frecuente en paciente adulto, pudiendo no presentarse, o hacerlo de manera incompleta, en más de la mitad de los casos en niños. Es habitual, por tanto, encontrar retrasos diagnósticos en pacientes pediátricos. Algunas series presentan hasta dos tercios de los casos diagnosticados en segundas y sucesivas visitas (73). Además, la localización típica de su dolor, en fosa iliaca derecha, puede corresponder a multitud de patologías con orígenes en órganos ginecológicos, intestinales o urológicos. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial ante esta dolencia es muy amplio. Serán los hallazgos en la historia, la exploración y las pruebas complementarias lo que nos encaminará hacia el diagnóstico definitivo (74,75).

Diagnóstico diferencial del dolor agudo en fosa iliaca derecha en la edad pediátrica

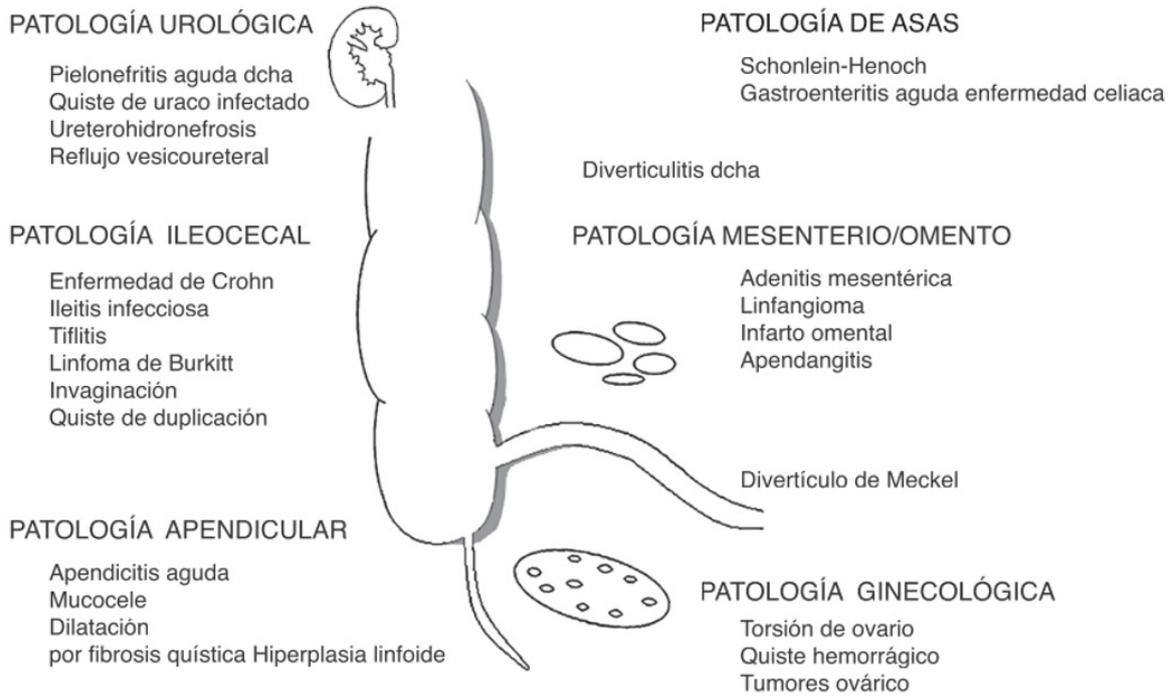


Figura 6. Esquema anatómico y diagnóstico diferencial en el dolor en fosa iliaca derecha en pacientes pediátricos. Tomado de Raposo et al. (74).

Una valoración e intervención urgente es crucial en caso de sospecha o conocimiento de una apendicitis aguda por su posible progresión hacia shock séptico. De hecho, la patología abdominal es la que se ha visto más frecuentemente relacionada con el fallecimiento en casos de shock séptico (76).

4.6 DIAGNÓSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA

4.6.1 Exploración física

Al igual que sucede con otras patologías, las familias consultan cada vez de manera más precoz en los cuadros de dolor abdominal (77). Por ese motivo, lo más habitual hoy en día es que los pacientes se encuentren estables a su llegada a la consulta médica, y con sintomatología muy poco evolucionada. Es por ello que una evaluación secundaria centrada en la exploración abdominal será fundamental para su diagnóstico.

Para llevar a cabo la exploración abdominal es importante que el paciente se encuentre tranquilo y con el menor dolor posible. Los niños con apendicitis aguda suelen preferir estar tumbados y con las caderas flexionadas, ya que esta postura disminuye su dolor. La evidencia científica ha demostrado como falsa la creencia clásica de que los analgésicos podrían enmascarar la clínica y dificultar el diagnóstico en la apendicitis. Por tanto, debe administrarse analgesia a estos pacientes en relación a su nivel de dolor (78,79).

La **inspección abdominal** no suele aportar demasiada información. En raras excepciones como los traumatismos abdominales o algunos cuadros de apendicitis aguda perforada, podría objetivarse una distensión abdominal (80). Este hallazgo es más habitual en población neonatal, ya que el cuadro clínico es muy inespecífico y se asocia a una rápida evolución (81).

La **auscultación abdominal** habitualmente es normal o con ruidos hidroaéreos aumentados. Solamente en casos muy evolucionados estos ruidos podrían llegar a estar ausentes (75).

La **palpación abdominal** es, sin duda, la clave durante la exploración física. Los reflejos cutáneo-abdominales suelen estar conservados, aunque pueden abolirse en caso de peritonitis. Típicamente el dolor a la palpación se referirá en fosa iliaca derecha, más específicamente en el punto de McBurney, lo que daría lugar al signo de McBurney positivo. Este lugar anatómico, descrito en 1889, se encuentra sobre una línea imaginaria entre el ombligo y la espina iliaca antero-superior derecha, en el punto que une los dos tercios proximales con el tercio distal de dicha línea. El dolor a la percusión, la defensa abdominal y el signo de Blumberg o de rebote en esta región van a ser importantes en la sospecha de apendicitis aguda y serán sugestivos de probable peritonitis cuando están presentes. De estos tres, el signo de Blumberg positivo (sensibilidad (S) del 82%, especificidad (E) del 89% y valor predictivo positivo (VPP) del 86%) ha demostrado mayor precisión diagnóstica que el dolor a la percusión (S 57%, E 86% y VPP 76%) y la defensa abdominal (S 66%, E 77%, VPP 69%) (82). Es importante conocer que la presencia de estos hallazgos exploratorios nos ayuda a incrementar nuestra sospecha diagnóstica de apendicitis, pero su ausencia no permite descartarla con suficiente seguridad (48).

Pese a que Rovsing describía en 1907 el signo que lleva su nombre como “dolor en cuadrante inferior derecho del abdomen cuando se presiona sobre el colon descendente en dirección antiperistáltica hacia el ángulo esplénico”, éste se conoce desde hace años como el dolor en fosa iliaca derecha al presionar en cuadrante inferior izquierdo, sin más detalle. Esto genera ciertas dudas sobre su validez real en los estudios al respecto (83). En cualquier caso, se estima que tan solo un 25%-35% de pacientes lo presentan al diagnóstico (18).

El signo del psoas se constata durante la exploración cuando existe dolor en fosa iliaca derecha con la extensión pasiva de la cadera derecha. Su positividad se asocia con frecuencia a una apendicitis aguda en un apéndice retrocecal ya que éste descansa sobre el músculo psoas, que al estirarse produce el dolor (9).

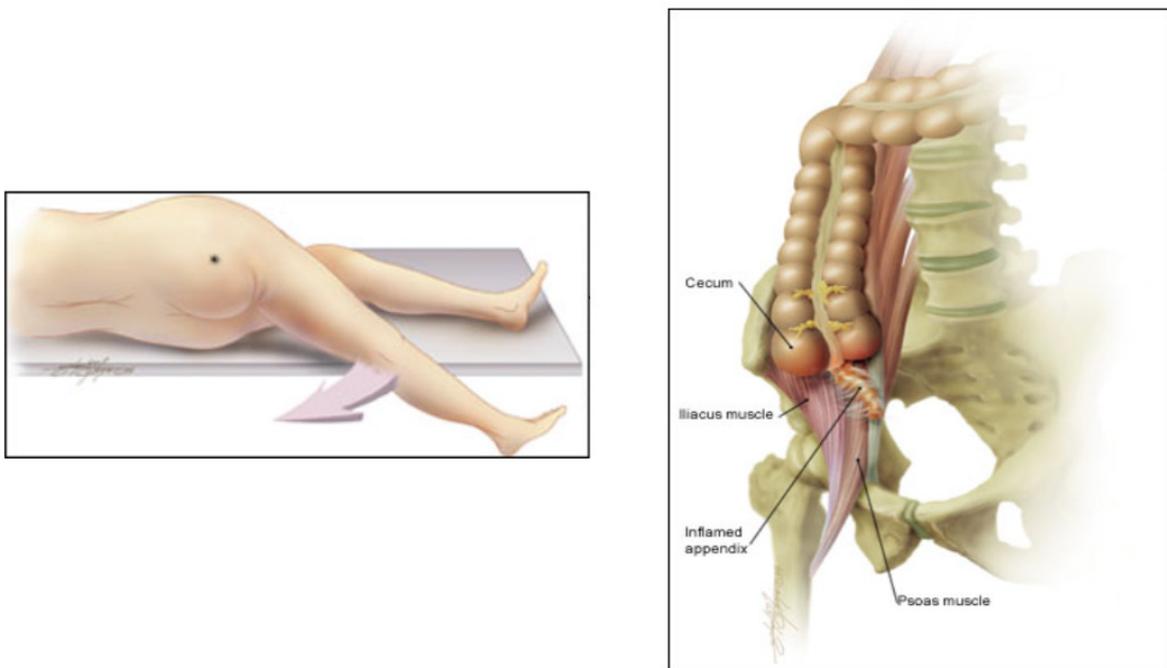


Figura 7. Signo del psoas y su relación con la orientación retrocecal del apéndice. Tomado de Hardin et al. (84).

Por último, el signo del obturador hace referencia al dolor en fosa iliaca derecha cuando se lleva a cabo una flexión y rotación interna de la cadera derecha. Se relaciona con apéndices de orientación pélvica ya que en esta posición se encuentran en contacto con el músculo obturador interno.

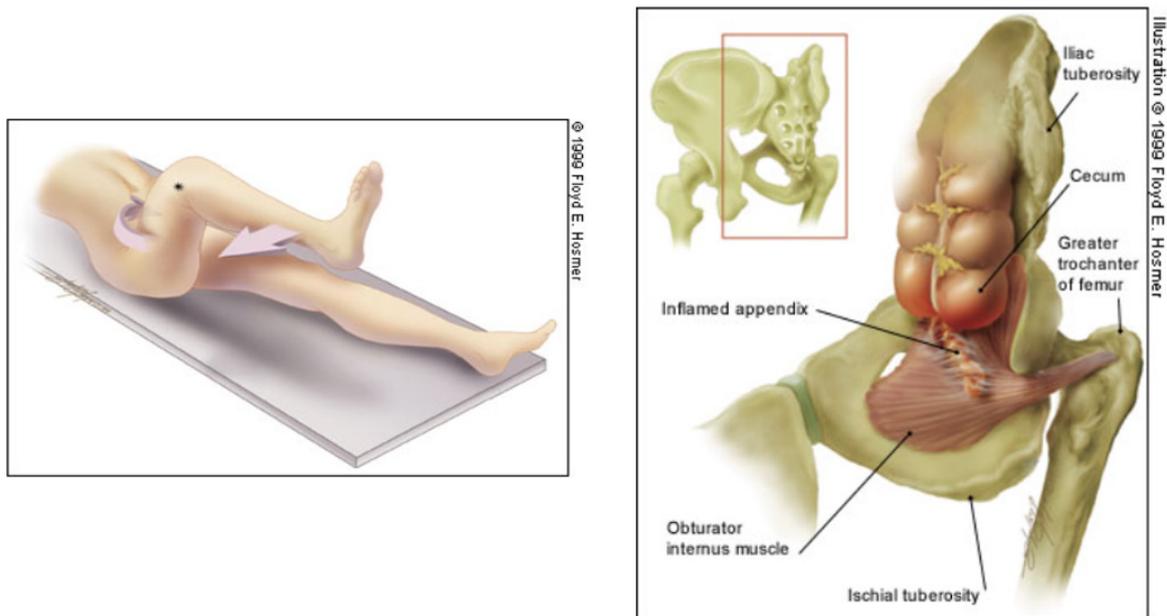


Figura 8. Signo del obturador y su relación con la orientación pélvica del apéndice. Tomado de Hardin et al. (84).

Al igual que sucede con el signo de Blumberg, estos otros signos clínicos mencionados presentan una baja sensibilidad y una alta especificidad. Aunque se observan en pocos casos de apendicitis, su presencia hace entre 3 y 3,5 veces más probable el diagnóstico de apendicitis aguda (9,85).

En los niños más pequeños, especialmente en menores de 5 años, debe tenerse en cuenta que la exploración física va a ser más compleja y será más difícil realizar una palpación abdominal tan detallada.

Por último, la exploración rectal, que antiguamente estaba descrita como necesaria en sospechas de apendicitis aguda, no se ha demostrado útil para su diagnóstico y además genera incomodidad en el paciente. Por lo tanto, no se recomienda realizarla de forma rutinaria (86).

4.6.2 Pruebas de laboratorio

4.6.2.1 Analítica sanguínea

Dentro de las pruebas complementarias que se llevan a cabo ante la sospecha clínica de una apendicitis aguda se encuentra la analítica sanguínea. La alteración de diversos parámetros analíticos nos modificará el grado de sospecha clínica.

Hemograma

En numerosos estudios se ha demostrado la asociación de un valor más elevado del recuento de leucocitos totales con el diagnóstico de apendicitis aguda. Como veremos posteriormente, las reglas de decisión clínica de uso más habitual toman casi todas ellas un valor corte de 10 000 células por microlitro (cél/ μ L) (87,88). En un metaanálisis publicado en el año 2022 que incluye 53 estudios, la elevación de leucocitos totales presenta una sensibilidad del 85% (IC95% 80 - 89) y una especificidad del 58% (IC95% 51 - 64) (89).

Dentro de la serie blanca, clásicamente en las apendicitis agudas se ha observado la llamada “desviación a la izquierda” de la fórmula leucocitaria, con aumento de la proporción de neutrófilos. El recuento de neutrófilos totales en sangre periférica ha mostrado un rendimiento diagnóstico ligeramente superior al de los leucocitos totales. Las reglas de decisión clínica incluyen este valor, con un punto de corte habitual fijado en 7500 células/ μ L (87). Presentar neutrofilia total por encima de este valor ha demostrado una sensibilidad del 86% (IC95% 82 - 89) y una especificidad del 60% (IC95% 54 - 66), muy similares a los leucocitos totales (89). En scores como el de Alvarado se ha tomado una cifra de neutrófilos totales superior al 75% del total de leucocitos como valor asociado a apendicitis aguda, en ese caso reportando un valor predictivo positivo de 91% pero una sensibilidad de 71% (88).

En resumen, el número de leucocitos totales y el de neutrófilos totales presentan una buena sensibilidad y un alto valor predictivo negativo. Cuando se encuentran elevados refuerzan nuestra sospecha clínica de apendicitis aguda y pueden sernos de ayuda para decidir si realizar una prueba de imagen posterior que lo confirme. De igual manera, debe replantearse el diagnóstico ante valores normales de estos biomarcadores, pero sin llegar a descartarlo completamente si el resto de clínica es compatible. Se ha observado, no obstante, un riesgo cinco veces mayor de apendicitis “blancas” en pacientes sin leucocitosis (52,90).

Se ha investigado también el rendimiento diagnóstico de diferentes combinaciones de valores del hemograma. Como hemos comentado, el Score de Alvarado toma un porcentaje del 75% de neutrófilos en el total de leucocitos como indicador, pero la precisión diagnóstica es menor que el recuento total de neutrófilos. Por ello, se ha estudiado el índice neutrófilo-linfocito, demostrando una precisión diagnóstica similar en los últimos estudios a los recuentos de leucocitos y neutrófilos, especialmente en apendicitis agudas complicadas. Sin embargo, no parece suponer ninguna ventaja respecto a los marcadores clásicos si la sospecha clínica es baja, y aún es controvertido su punto de corte ideal. Dicho punto de corte, tras un pormenorizado estudio realizado por Eun *et al.*, se recomienda situar en 2,36 para sospechas de apendicitis agudas en pacientes pediátricos (91,92). Otra nueva relación estudiada es el índice de inmunidad-inflamación sistémica (SIII), el cual se calcula como el producto del recuento de plaquetas por el cociente entre neutrófilos y linfocitos. Este índice, descrito inicialmente para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular, se ha aplicado más recientemente en la apendicitis aguda (93). La sensibilidad mostrada por este índice varía entre 78% y 68%, con una especificidad de entre 95% y 61%. Sin

embargo, la escasez de estudios hace que el punto de corte ideal aún esté en discusión. El estudio con un mayor tamaño muestral hasta la fecha lo sitúa en 928×10^9 cél/L para las sospechas de apendicitis en paciente pediátrico (94,95).

Además de los descritos previamente, se han estudiado otras determinaciones como el índice plaquetas-neutrófilos, el índice linfocito-monocito o el recuento de plaquetas totales, sin que tampoco hayan demostrado mejor rendimiento que los hallazgos analíticos clásicos (96–98). Del mismo modo, un valor bajo del recuento de linfocitos totales no ha probado ser un buen predictor de apendicitis (99).

Bioquímica

Algunos marcadores bioquímicos estudiados han demostrado un buen rendimiento para diferenciar apendicitis aguda complicadas de las simples. Sin embargo, ninguno ha demostrado un rendimiento superior al de los marcadores del hemograma para el diagnóstico de apendicitis aguda en el paciente con dolor abdominal (100).

El marcador más frecuentemente utilizado en el diagnóstico de la apendicitis aguda es la proteína C-reactiva (PCR), una proteína que actúa como reactante de fase aguda en inflamaciones e infecciones, con un pico de liberación a las 12-24 horas del inicio del cuadro. Es el único biomarcador recomendado ante la sospecha de apendicitis en las últimas guías, aunque se recomienda combinarlo con otros datos clínicos y analíticos como los leucocitos y los neutrófilos totales (101).

La sensibilidad de la PCR es baja. Valores de la misma menores de 5 miligramos por litro (mg/L), muestran una sensibilidad del 77%, con una especificidad del 54% (100). Su principal uso recaería en el diagnóstico (*rule-in*) de apendicitis complicadas (perforadas o peritonitis), para las que una PCR superior a 50 mg/L muestra una especificidad del 87% (89). Esta asociación entre PCR elevada y apendicitis aguda complicada se ha demostrado en varios estudios (102,103). Sin embargo, su precisión diagnóstica para apendicitis no complicadas no mejora a la ofrecida por los leucocitos y neutrófilos totales, siendo además una prueba más cara (104).

Por otro lado, algunos autores han explorado el valor diagnóstico de la PCR combinada con otros biomarcadores, especialmente con los leucocitos totales (67,105,106). Una PCR superior a 10 mg/L junto con leucocitosis superior a 10 000 cél/ μ l presenta una especificidad del 79%, que aumenta hasta el 93% si escogemos un valor de PCR superior a 50 mg/L (89).

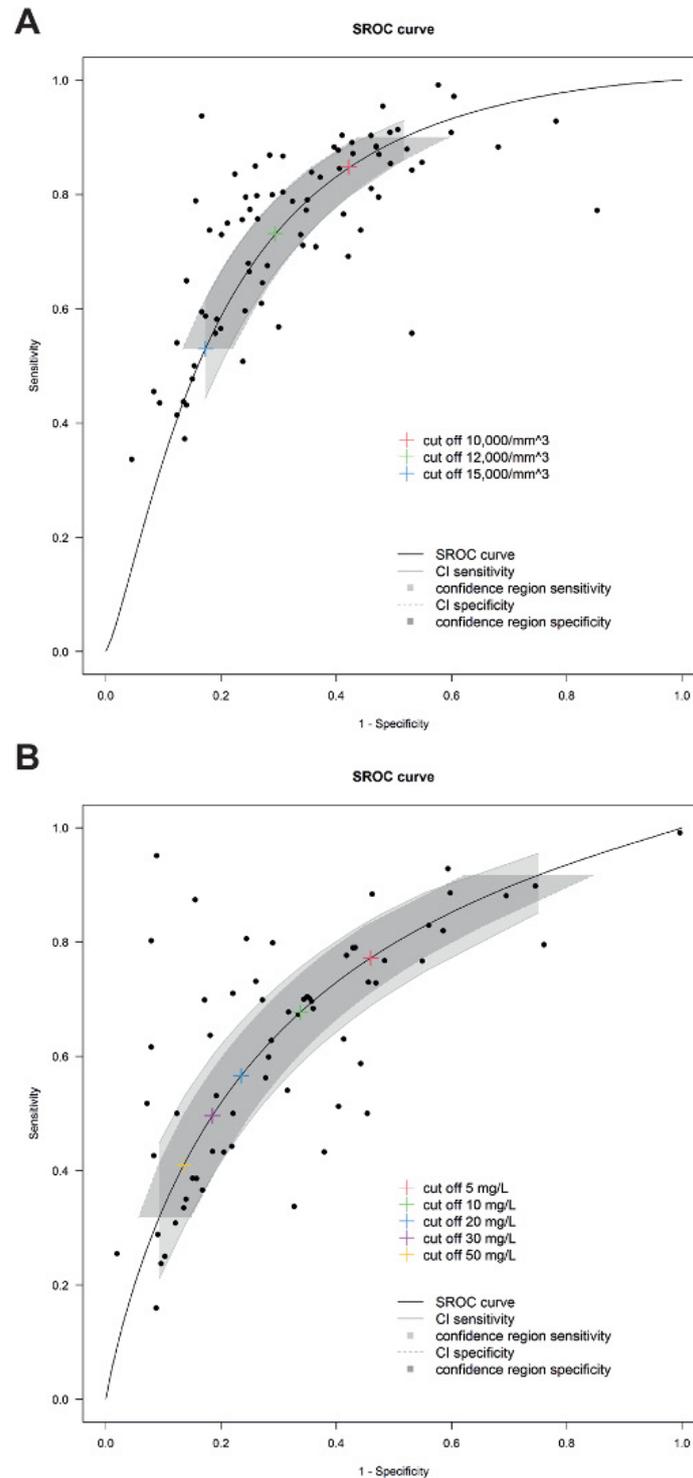


Figura 9. Gráfico de las curvas ROC de leucocitos totales y PCR para el diagnóstico de la apendicitis aguda en población pediátrica. El color del punto representa cada estudio, el recuadro gris claro el intervalo de confianza del 95% de especificidad y el recuadro gris oscuro el intervalo de confianza del 95% de sensibilidad. Los puntos de corte en el gráfico A aparecen como una cruz azul (10 000 cél/ μ L), verde (12 000 cél/ μ L) y roja (15 000 cél/ μ L) sobre la curva. En el gráfico B valores de PCR como una cruz amarilla (5 mg/L), rosa (10 mg/L), azul (20 mg/L), verde (30 mg/L) y roja (50 mg/L) sobre la curva. Tomado de Fawcner-Corbett et al. (89).

La procalcitonina (PCT) es otro de los biomarcadores estudiados en el diagnóstico de apendicitis aguda. Posiblemente su uso homólogo a la PCR en la patología infecciosa bacteriana y su buen rendimiento diagnóstico en ese contexto ha llevado a utilizar este reactante de fase aguda también en estos procesos (107). Al igual que la PCR, dos metaanálisis recientes han mostrado que la PCT es un buen marcador de apendicitis complicadas, especialmente si asocian infección generalizada. No obstante, para diferenciar pacientes con apendicitis aguda de pacientes sanos muestra una baja sensibilidad, entre 30% y 62% (89,108).

La interleucina 6 interviene en la cascada inflamatoria, por lo que también ha sido objeto de estudio. Aunque ha demostrado una precisión diagnóstica del 78,8% en apendicitis aguda no complicadas y de hasta un 96,9% en las complicadas, es de difícil acceso y poco costo-efectiva (109,110).

El fibrinógeno es un reactante de fase aguda que se ve aumentado en estados de inflamación. Un metaanálisis reciente calcula su sensibilidad total en un 62% (IC95% 58 - 65) y su especificidad en un 79% (IC95% 77 - 82). En apendicitis aguda complicadas su sensibilidad aumenta hasta un 74% con un área bajo la curva (AUC) de 0,84 (111).

La hiponatremia o la hiperbilirrubinemia han demostrado en varios estudios que pueden ser buenos indicadores de apendicitis aguda complicada, aunque no se usan de forma rutinaria (104,112,113).

Tampoco la hepcidina ha demostrado ser útil para descartar de manera segura una apendicitis aguda, y solo parece diagnosticar de manera adecuada los cuadros evolucionados (114).

Hay otros muchos biomarcadores siendo investigados actualmente. Uno es el ligando de CD 40 soluble en suero o sCD40L por sus siglas en inglés. Su utilidad en apendicitis aguda no complicada parece observarse principalmente en el segundo y tercer día de la enfermedad, presentando sensibilidad y especificidad elevadas en apendicitis complicadas desde el primer día (115). Otros ejemplos son IP-10, MIP-1 α , IL-10, proteína amiloide A sérica, calprotectina sérica, pentraxina 3 o A2GRL (alfa-2-glicoproteína rica en leucina) urinaria (116-120).

En resumen, a día de hoy se han estudiado hasta 65 diferentes biomarcadores. Aquellos utilizados en la práctica clínica habitual en nuestro medio (PCR, PCT, bilirrubina...), no suelen suponer un coste elevado, pero no han demostrado una adecuada precisión diagnóstica de forma aislada para diferenciar la apendicitis aguda de otros dolores abdominales. La PCR, en combinación con los leucocitos totales, sí que ha demostrado cierta utilidad para ello. El resto solamente han demostrado precisión variable en diferenciar apendicitis agudas complicadas de no complicadas. Actualmente se están estudiando nuevos marcadores que puedan ser más precisos pero por el momento no son costo-eficientes y, además, su cuantificación precisa mucho tiempo (121). A su vez se están llevando a cabo estudios en genómica, transcriptómica, proteómica o metabolómica para el diagnóstico de apendicitis aguda aunque de momento a un nivel de investigación básica (122).

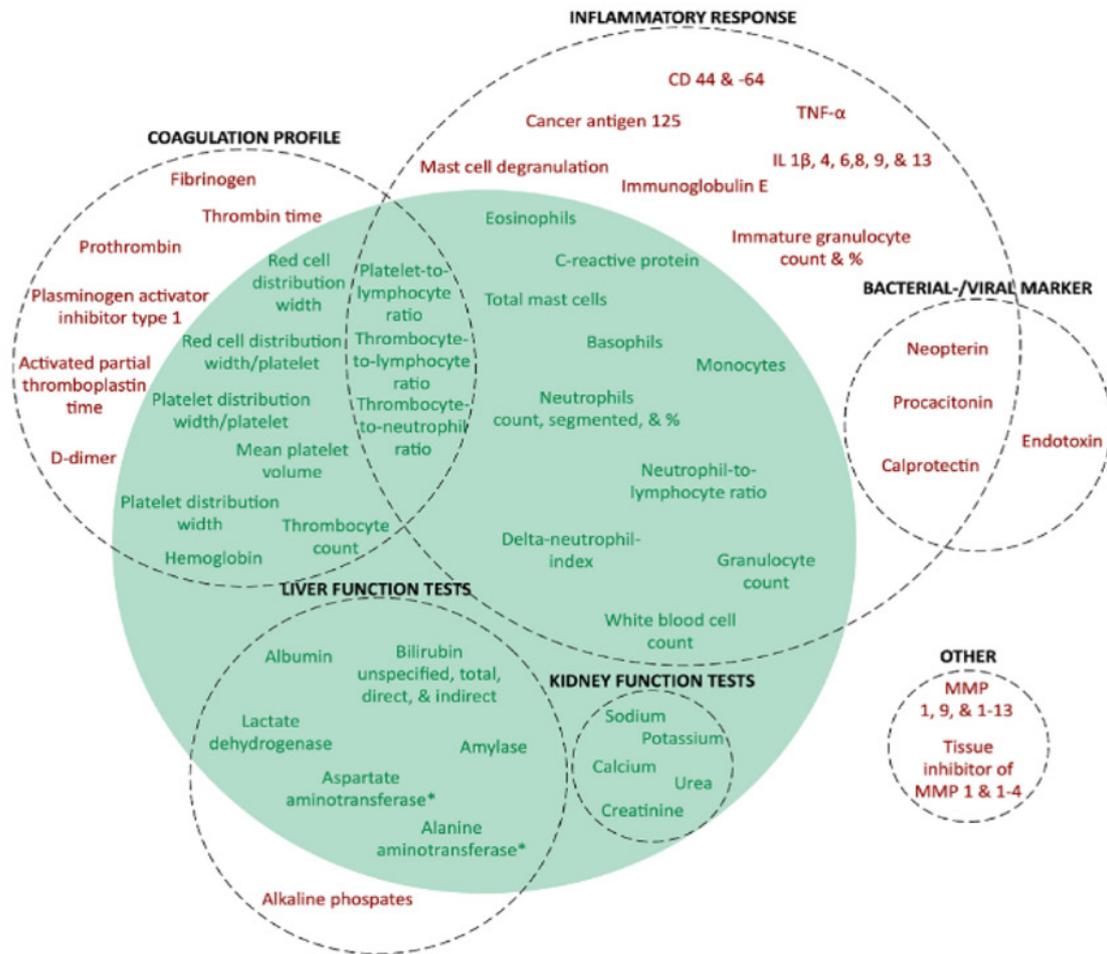


Figura 10. Ilustración que muestra los biomarcadores de rutina (verde) y los nuevos biomarcadores (rojo) divididos en sus diferentes campos de acción (círculos de líneas discontinuas) utilizados en el diagnóstico de apendicitis aguda. Las áreas de los círculos ilustran porcentualmente la distribución relativa de estos biomarcadores. Tomado de Sikander et al. (121).

CD: cluster de diferenciación. MMP: matrix metalloproteinase o proteínas integrantes de la matriz extracelular. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. IL: Interleucina.

4.6.2.2 Hemocultivo

No se recomienda tomar una muestra de hemocultivo en pacientes con sospecha de apendicitis aguda, ya que no aporta ninguna utilidad en el proceso diagnóstico y la prevalencia de bacteriemia asociada es muy baja. Tan sólo en el caso de peritonitis agudas puede estar recomendado, aunque la prueba de elección es el cultivo del exudado peritoneal (123–125).

4.6.2.3 Anatomía patológica

El análisis histopatológico de la pieza quirúrgica tras la apendicectomía es el patrón oro en el diagnóstico de la apendicitis aguda (126). Además de confirmar dicho diagnóstico y su grado de complicación, puede ser útil para diagnosticar otras etiologías diferentes a las habituales tal y como se ha explicado en apartados anteriores.

La duración de los síntomas en el diagnóstico, las complicaciones tras la apendicectomía y el tiempo de estancia hospitalaria se han relacionado directamente con los hallazgos en la pieza quirúrgica (18).

4.6.3 Reglas de decisión clínica

Una regla de decisión clínica se define como aquella herramienta clínica que cuantifica y pondera la contribución individual de varios componentes de la historia, exploración y/o pruebas complementarias para estratificar el riesgo del paciente en cuanto a un diagnóstico, pronóstico o respuesta a un tratamiento en concreto.

En la apendicitis aguda en población pediátrica tanto la clínica como la exploración son en muchos casos inespecíficas y, además, las pruebas de laboratorio no permiten descartar con seguridad el diagnóstico. Este hecho conduce al clínico a la realización de pruebas de imagen que permitan un diagnóstico más certero. Estas pruebas de imagen, como veremos más adelante, suponen un mayor tiempo de estancia de los pacientes, un consumo de recursos y, en ocasiones, someter al paciente a radiación ionizante. Con el objetivo de disminuir la variabilidad en el manejo de los pacientes y optimizar el uso de estas pruebas de imagen, se han desarrollado diversas reglas de decisión clínica que tratan de estratificar el riesgo de padecer apendicitis aguda en función de las características clínicas y analíticas. No obstante, aunque se han elaborado muchas reglas, y alguna incluso ha sido validada en los últimos años en población pediátrica, ninguna se ha demostrado a día de hoy claramente superior al resto (127,128). Las dos reglas con un uso más extendido son el Pediatric Appendicitis Score (PAS) y el Score de Alvarado. Ambas han demostrado ser más útiles para descartar apendicitis aguda que para indicar pruebas de imagen o tratamientos posteriores, pese a que éste era el objetivo para el cual fueron diseñadas (129).

Score de Alvarado

En 1986 el Dr. Alvarado desarrolló una regla de decisión clínica con diferentes signos, síntomas y hallazgos de laboratorio con el objetivo de disminuir las apendicectomías negativas en sospechas clínicas de apendicitis aguda en pacientes entre 4 y 80 años. Tras analizar varios ítems, incluyó los ocho que demostraron mayor rendimiento en el estudio de derivación. Estos ítems los agrupó bajo el acrónimo MANTRELS, por sus siglas en inglés: **M**igración del dolor a FID, **A**norexia, **N**áuseas y vómito/s, dolor (**T**enderness) en FID, signo de **R**ebote positivo, **E**levación de la temperatura (>37,3°C), **L**eucocitosis (>10 000 cél/μL) y desviación (**S**hift) a la izquierda de la leucocitosis, descrita como neutrofilia mayor del 75%. Tanto la leucocitosis como el dolor en FID se asociaban en mayor medida con apendicitis aguda, por lo que a ellos les otorgó 2 puntos para calcular el score. El resto sumarían 1 punto cada uno para un total de 10 puntos (88).

Síntomas	M igración del dolor a FID	1
	A norexia	1
	N áuseas y vómito/s	1
Signos	Dolor (T enderness) en FID	2
	Signo de R ebote positivo	1
	E levación de la temperatura (>37,3°C)	1
Laboratorio	L eucocitosis (>10 000 cél/μL)	2
	Desviación (S hift) leucocitosis a la izquierda (neutrofilia >75%)	1
Puntuación total		10

Tabla 1. Score de Alvarado con su regla mnemotécnica MANTRELS. Tomado de Alvarado et al. (88).

Numerosos estudios se han realizado desde entonces haciendo uso de esta regla, con resultados dispares, pero con un cierto consenso acerca de que una puntuación de este score de 7 o más puntos se correlaciona con el diagnóstico de apendicitis aguda. Presenta un likelihood ratio positivo de 4,2 en población pediátrica y un VPP del 93% tanto en población adulta como pediátrica. Con esta puntuación estaría clara la necesidad de valoración por parte de Cirugía o la realización de una prueba de imagen, dependiendo de las características del centro hospitalario (130,131). Una puntuación en el score entre 4 y 6 puntos tiene un likelihood ratio negativo de 0,27, con lo que su utilidad sería menor en la toma de decisiones clínicas. Puntuaciones inferiores a 4 muestran un likelihood ratio negativo de 0,02, por lo que parece que se podría descartar una apendicitis aguda con cierta seguridad (132,133).

La combinación del Score de Alvarado con la ecografía ha demostrado un aumento considerable de su precisión diagnóstica (AUC 0,968) en paciente adulto, por lo que algunos autores recomiendan la realización de esta prueba de imagen en los pacientes con scores intermedios (134).

Pediatric Appendicitis Score (PAS)

El Dr. Samuel en el año 2002 publicó un estudio con la idea de determinar aquellos factores de riesgo que más se asocian a la apendicitis aguda, para lo que elaboró una regla de decisión clínica con el objetivo de disminuir las apendicectomías negativas y el retraso en el diagnóstico. Tras un análisis prospectivo, llevado a cabo en pacientes pediátricos entre 4 y 15 años, recogió ocho ítems clínicos y analíticos que se asociaban de forma estadísticamente significativa a la apendicitis aguda. Comparte con el Score de Alvarado siete componentes: dolor en FID, migración del dolor a FID, anorexia, pirexia (no descrito en el estudio, posteriormente se tomará $>38^{\circ}\text{C}$ como estándar ya que $37,3^{\circ}\text{C}$ tiene un bajo rendimiento), náusea o vómito (cualquiera de las dos, a diferencia del Score de Alvarado), leucocitosis ($> 10\,000$ cél/ μL) y neutrofilia (no descrito inicialmente, en siguientes estudios se utiliza fundamentalmente el número de neutrófilos totales mayor de 7500 cél/ μL) (135). A diferencia del Score de Alvarado, incluye el dolor con la tos, la percusión o con el salto, otorgando 2 puntos en caso de presentarse. También se obtienen 2 puntos al dolor en FID, mientras que el resto de ítems se puntúan con 1 punto, para un total de 10. No incluye el signo del rebote por considerar que genera un dolor innecesario al niño además de disminuir su colaboración. En el estudio inicial el score demostraba datos muy prometedores con una sensibilidad del 100%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo del 96% y valor predictivo negativo (VPN) del 99% si se obtenía una puntuación igual o superior a 6 (87).

Síntomas	Migración del dolor a FID	1
	Anorexia	1
	Náuseas o vómito/s	1
Signos	Dolor en FID	2
	Dolor con la tos, la percusión o el salto	2
	Pirexia	1
Laboratorio	Leucocitosis ($>10\,000$ cél/ μL)	1
	Neutrofilia	1
Puntuación total		10

Tabla 2. Pediatric Appendicitis Score (PAS). Tomado de Samuel et al. (87).

No obstante, en los diversos estudios prospectivos unicéntricos que se han realizado para validación de esta regla, el rendimiento ha sido menor. En uno de los que incluyó un tamaño muestral mayor, con 849 sujetos, presenta un AUC de 0,95 con puntuaciones iguales o superiores a 7, que disminuyen por debajo de 0,90 si se toma el punto de corte original de 6 puntos (136,137). Una puntuación igual o superior a 8 presentan un likelihood ratio positivo de 8,1 y además se asocia estadísticamente a apendicitis aguda complicadas (67,131,132,138,139). Al igual que en el Score de Alvarado, parece que puntuaciones menores de 4 puntos en el PAS descartan de forma aparentemente adecuada el diagnóstico de apendicitis aguda (140,141).

Una revisión sistemática sobre las reglas de decisión clínica en abdomen agudo pediátrico realizada en 2013 mostró que el Score de Alvarado y el PAS eran las dos reglas más precisas, pero ninguna de las dos se ha demostrado del todo fiable para diagnosticar o descartar del todo una apendicitis aguda en niños (142).

Kharbanda y la Pediatric Appendicitis Risk Calculator (pARC)

El Dr. Kharbanda ha realizado durante los últimos 20 años diferentes estudios con el objetivo de identificar pacientes pediátricos con bajo riesgo de apendicitis aguda en los que puedan evitarse tomografías computarizadas (TC) innecesarias. En 2005 realizó un estudio con 601 pacientes, del que se derivó una regla que incluía los siguientes parámetros: migración del dolor a FID, dolor en FID, náuseas, cojera o imposibilidad de caminar y neutrófilos más de 6750 por microlitro. Se les otorgó una puntuación acorde a su potencia estadística, tal y como se muestra en la Tabla 3. Puntuaciones menores de 6 presentaron un VPN del 97,5%, lo que permitiría no realizar la TC de forma segura (143).

		Significación estadística (p)	Puntos
Síntomas	Dolor referido en FID	0,008	2
	Náuseas	0,003	2
	Migración del dolor a FID	0,117	1
Signos	Dolor con la percusión o signo de rebote positivo	< 0,001	2
	Cojera o imposibilidad de caminar por dolor	0,033	1
Laboratorio	Neutrofilia (> 6750 neutrófilos/ μ L)	< 0,001	6
Puntuación total			14

Tabla 3. Regla de decisión clínica de Kharbanda. Tomado de Kharbanda et al. (143).

En un estudio multicéntrico en 2012 esta regla sufrió ligeras modificaciones para poder validarse. En él se describieron los pacientes de bajo riesgo como aquellos con neutrófilos normales con mínimo dolor en FID o, si se presentaba el dolor claramente, que no refirieran dolor con el salto, caminando ni tosiendo (144). Inicialmente se calculó en un 19% la reducción de TC, aunque posteriormente se demostró de máximo un 10% cuando se aplicaba en la población diana (145).

Con datos de varios estudios, se elaboró una nueva regla denominada pARC (pediatric Appendicitis Risk Calculator) en 2018, que pareció obtener un mejor rendimiento que el Score de Alvarado y el PAS en población pediátrica. Con una muestra de derivación de 2423 niños entre 5 y 18 años y de validación de 1426 niños, incluye como ítems con significación estadística: sexo varón, edad de varón entre 5 y 14 años o de mujer entre 8 y 14 años, duración del dolor <48 horas, dolor al caminar, migración del dolor a FID, dolor en FID, defensa abdominal y

neutrofilia >14 000 células/μL. A cada ítem se le otorga un valor y, una vez realizados los cálculos, se obtiene una probabilidad de padecer apendicitis aguda expresada en porcentaje. Aunque fue validada en 2019 y presenta un AUC mayor que el PAS (0,85 versus 0,77), aún no se ha estandarizado su uso en la práctica clínica habitual, pese a que se encuentra disponible de manera gratuita on-line (<https://www.mdcalc.com/calc/10201/pediatric-appendicitis-risk-calculator-parc>) (146,147).

	Coefficiente β (IC 95%)	Significación estadística (p)
Sexo varón	1,28 (0,89 – 1,66)	< 0,0001
Edad y sexo		0,08
· 5 - 7,9 años	0,38 (-0,04 – 0,80)	0,001
· Varón 5 - 7,9 años	-1,05 (-1,65 - -0,44)	0,004
· 8 – 13,9 años	-0,72 (-1,21 - -0,23)	NA
· Varón 14-18 años y mujer 12-18 años	Referencia	
Duración del dolor		
· < 24 h	Referencia	NA
· 24 – 47 h	0,47 (0,22 – 0,72)	0,001
· 48 – 96 h	0,10 (- 0,18 – 0,38)	0,49
Dolor al caminar	1,05 (0,80 – 1,30)	< 0,001
Migración del dolor a FID	0,46 (0,24 – 0,67)	< 0,001
Máximo dolor en FID	1,14 (0,89 – 1,40)	< 0,001
Defensa abdominal	0,67 (0,46 – 0,89)	< 0,001
< 14 000 neutrófilos por μL	1,77 (1,56 – 1,99)	< 0,001
≥ 14 000 neutrófilos por μL	6,62 (5,94 – 7,29)	< 0,001

Tabla 4. Ecuación del score obtenido tras el análisis de regresión logística en el Pediatric Appendicitis Risk Calculator (pARC). NA: no aplicable. Tomado de Kharbanda et al. (146).

Appendicitis Inflammatory Response (AIR)

El Dr. Andersson en el año 2008 publicó una nueva regla de decisión clínica, esta vez en población pediátrica y adulta, con el objetivo de detectar apendicitis agudas complicadas. Su principal diferencia con las reglas previas es la incorporación de la proteína C-reactiva. El AIR parece tener mejor rendimiento que el Score de Alvarado para descartar apendicitis aguda (148,149). En estudios prospectivos multicéntricos ha demostrado una adecuada estratificación de pacientes con bajo riesgo, lo que podría disminuir el número de pruebas de imagen innecesarias, además de predecir con suficiente exactitud los pacientes con apendicitis aguda (150,151).

Síntomas	Vómitos	1
Signos	Dolor en FID	1
	Defensa abdominal o dolor con el rebote:	
	· Leve	1
	· Medio	2
	· Fuerte	3
	Fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	1
Laboratorio	Leucocitos totales:	
	· 10 000 – 14 900 cél/ μL	1
	· $\geq 15 000$ cél/ μL	2
	Porcentaje de neutrófilos:	
	· 70 – 84%	1
	· $\geq 85\%$	2
	Proteína C-reactiva:	
· $\geq 10\text{-}49$ g/L	1	
· ≥ 50 g/L	2	
Puntuación total máxima		12

Tabla 5. *Appendicitis Inflammatory Response (AIR). Tomado de Andersson et al. (148).*

Estas reglas más modernas como AIR y pARC parecen tener mayor rendimiento diagnóstico en población pediátrica que las clásicas de Alvarado y PAS. Sin embargo, aún son insuficientes por sí solas y precisarán de pruebas de imagen para un correcto diagnóstico de apendicitis aguda (152,153).

Otra cuestión importante es el rendimiento en función de la edad. Sabemos que cuanto menor es la edad del paciente la dificultad para llegar al diagnóstico es mayor. Sin embargo, tanto el Score de Alvarado como el PAS y el AIR se han aplicado en menores de 4 años con resultados similares a los niños más mayores, por lo que podrían llegar a ser aplicables en esta población (154).

Oras reglas de decisión clínica

Aparte de estas cinco, hay otras muchas reglas que buscan una estratificación del riesgo de apendicitis aguda, aunque ninguna de ellas ha demostrado gran rendimiento hasta la fecha. Entre estas encontramos el Heidelberg Appendicitis Score, que incluye resultados de PCR y hallazgos ecográficos (155,156). También están la escala APPE italiana o la INFURG-SEMES española, que tienen en cuenta la PCR junto a leucocitos y neutrófilos totales (157,158). Otra regla como el Pediatric Appendicitis Laboratory Score (PALabS) ha sido estudiada en España con el objetivo de identificar pacientes pediátricos de bajo riesgo de apendicitis aguda que pudiesen ser dados de alta o simplemente ser observados. Esta regla ha sido validada y presenta un rendimiento similar al pARC. Se compone de signos clínicos, leucocitos totales, neutrófilos totales, proteína C-reactiva y calprotectina sérica (117,159).

Nuevas reglas se están intentado implementar en campos como la Atención Primaria, donde se ha desarrollado un score de ítems únicamente clínicos. Sin embargo, su rendimiento es claramente inferior a aquellas reglas que incorporan parámetros analíticos (160).

En los últimos tiempos la inteligencia artificial ha empezado a aplicarse en la toma de decisiones clínicas en pacientes adultos con sospecha de apendicitis aguda con resultados esperanzadores (161).

4.6.4 Pruebas de imagen

En la práctica clínica es frecuente que, tras una adecuada anamnesis y exploración física combinadas con una analítica sanguínea, no se alcance una certeza diagnóstica suficiente en una sospecha de apendicitis aguda. Las consecuencias de una demora diagnóstica y los riesgos asociados a una intervención quirúrgica innecesaria hacen que habitualmente se recurra a pruebas de imagen (67). Un uso adecuado de estas pruebas de imagen ha reportado una disminución de la tasa de apendicitis “blancas” desde un 25% hasta solamente un 1-3% (162). De esta forma, también ha disminuido el número de falsos negativos, evitando retrasos diagnósticos que puedan conllevar complicaciones de la apendicitis aguda (163).

Radiografía simple

En una radiografía simple de abdomen pueden observarse calcificaciones en FID que indicarían la presencia de apendicolitos. Otro posible hallazgo sería la escoliosis lumbar cóncava derecha producida por la contractura del músculo psoas ipsilateral al apéndice irritado. También se pueden objetivar imágenes compatibles con un íleo paralítico de intestino delgado localizado en FID (164).

No obstante, los diferentes estudios existentes muestran que esta prueba presenta un rendimiento diagnóstico muy pobre, lo que, junto con la dosis de radiación ionizante que supone para el paciente, hacen que esta prueba esté totalmente desaconsejada para el diagnóstico de la apendicitis aguda (165).

Ecografía

La ecografía es, sin lugar a duda, la prueba de imagen de primera línea para el diagnóstico de la apendicitis aguda en nuestro entorno (101). Entre sus principales ventajas se encuentran la ausencia de radiación ionizante para el paciente, su bajo coste, una amplia disponibilidad y su rapidez de realización. Además, permite diagnosticar otras patologías cuya clínica puede simular una apendicitis aguda, como una invaginación intestinal o una torsión ovárica (166). Una patología que es particularmente complicada de diferenciar de la apendicitis aguda solamente por la clínica o la analítica es la adenitis mesentérica. En estos casos, en la ecografía se observarán adenopatías inflamatorias junto a un apéndice de tamaño y estructura normales (167).

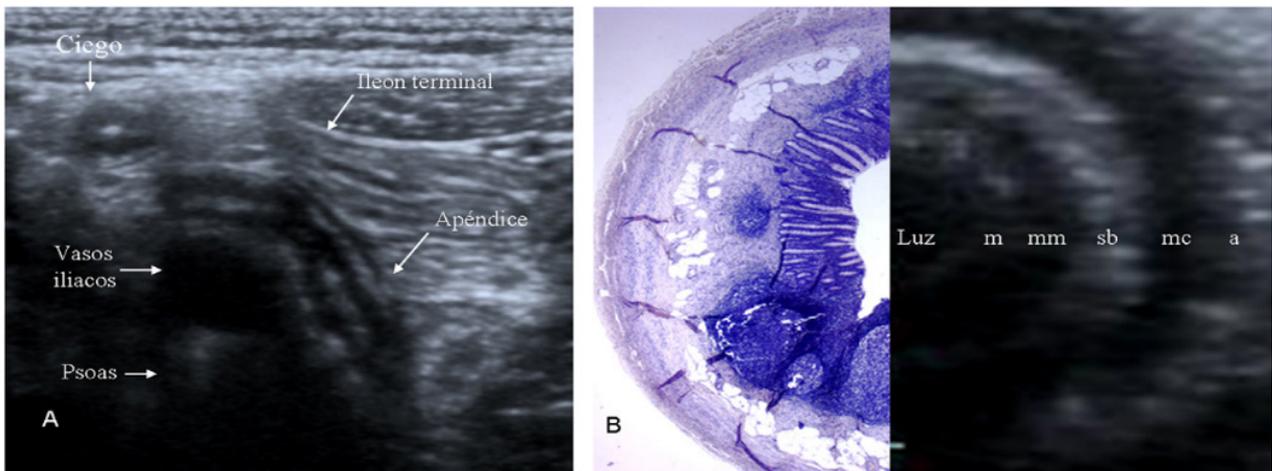


Figura 11. Imagen ecográfica de un apéndice normal (A, corte longitudinal; B, Corte transversal y su correspondencia con las diferentes capas histológicas: mucosa (m), muscularis mucosa (mm), submucosa (sb), muscular propia (mc) y adventicia (a)). Tomado de Raposo Rodríguez et al. (74).

El principal hallazgo ecográfico en una apendicitis aguda es el aumento de tamaño del apéndice. Éste se visualiza como una estructura tubular no compresible en FID, con un engrosamiento de su pared mayor de 2 mm y/o un diámetro transversal mayor de 6 mm. También puede objetivarse un realce concéntrico de la pared apendicular en el corte axial, denominado “signo de la diana” (168). Además de la visualización directa del apéndice, existen otros hallazgos ecográficos denominados signos indirectos de inflamación apendicular, que apoyarán su diagnóstico. Entre ellos se encuentran: líquido libre en FID, adenopatías reactivas periapendiculares, cambios inflamatorios en la grasa periapendicular y visualización de un apendicolito (22,169).

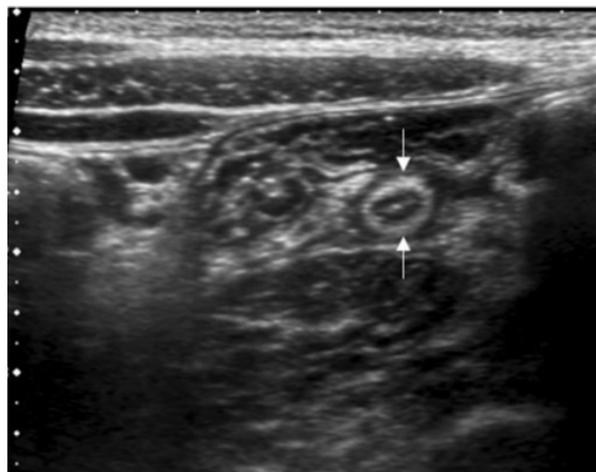


Figura 12. “Signo de la diana” visualizado por ecografía en una apendicitis aguda. Tomado de Coca Robinot et al. (168).

Un reciente metaanálisis muestra una sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de apendicitis aguda del 77% con una especificidad de 60% (170). Estos valores son ligeramente inferiores a los mostrados en estudios similares previos, con sensibilidad del 88% y especificidad del 94% (171). La elevada especificidad convierte a la ecografía en una excelente prueba para diagnosticar (*rule in*) una apendicitis aguda, especialmente cuando se visualiza el apéndice por completo. Además, en estos casos su sensibilidad resulta adecuada para descartar (*rule out*) esta entidad. Sin embargo, dicha sensibilidad se reduce considerablemente y no es considerada como suficiente para descartar (*rule out*) una apendicitis si no se visualiza adecuadamente el apéndice en su totalidad (128,172).

Como cualquier otra técnica, la ecografía también tiene desventajas. En primer lugar, es una prueba dependiente del explorador, y su valor diagnóstico varía en función de la experiencia de la persona que la realiza. Por otro lado, las variaciones anatómicas en la posición del apéndice y la presencia de aire en la cavidad abdominal hacen que en ocasiones no sea posible visualizar el apéndice. Algunas series publicadas muestran hasta un 10% de ecografías en las que no consiguió visualizarse y el paciente fue finalmente diagnosticado de apendicitis aguda (55). En estos casos, la presencia de signos indirectos de apendicitis pueden ser útiles para confirmar o descartar la sospecha diagnóstica (173).

En los últimos años las ecografías realizadas a pie de cama de paciente por personal no radiólogo debidamente formado, han demostrado una capacidad diagnóstica similar a la realizada por radiólogos (67,174,175).

Actualmente, aunque la ecografía sigue siendo la prueba de imagen de primera línea, ha de apoyarse en datos clínicos y analíticos para aumentar su precisión diagnóstica y así reducir el número de pruebas ionizantes y la tasa de apendicectomías negativas (176,177).

Tomografía Computarizada (TC)

La TC es la prueba de imagen con un mayor rendimiento diagnóstico, pudiendo disminuir la tasa de apendicectomías negativas al 1,7% (170,178,179). Su sensibilidad en población pediátrica se calcula entre un 94-96%, algo mayor que la que presenta la ecografía y similar a la de la resonancia magnética, junto a una especificidad del 91-94% (180). Sin embargo, el nivel de radiación ionizante al que exponemos al paciente, además de su elevado coste y de la necesidad de personal experto en radiología para su evaluación, hacen que no sea considerada como la prueba de primera línea (171). El riesgo estimado de cáncer generado por la exposición a una TC se calculó en 2008 entre un 0,14% y un 0,02%, siendo más elevado cuanto menor es la edad del paciente (181). Aunque los nuevos aparatos de TC de baja radiación exponen al paciente a un nivel de radiación menor y presentan una similar capacidad diagnóstica, siguen lejos de ser una prueba inocua (182,183).

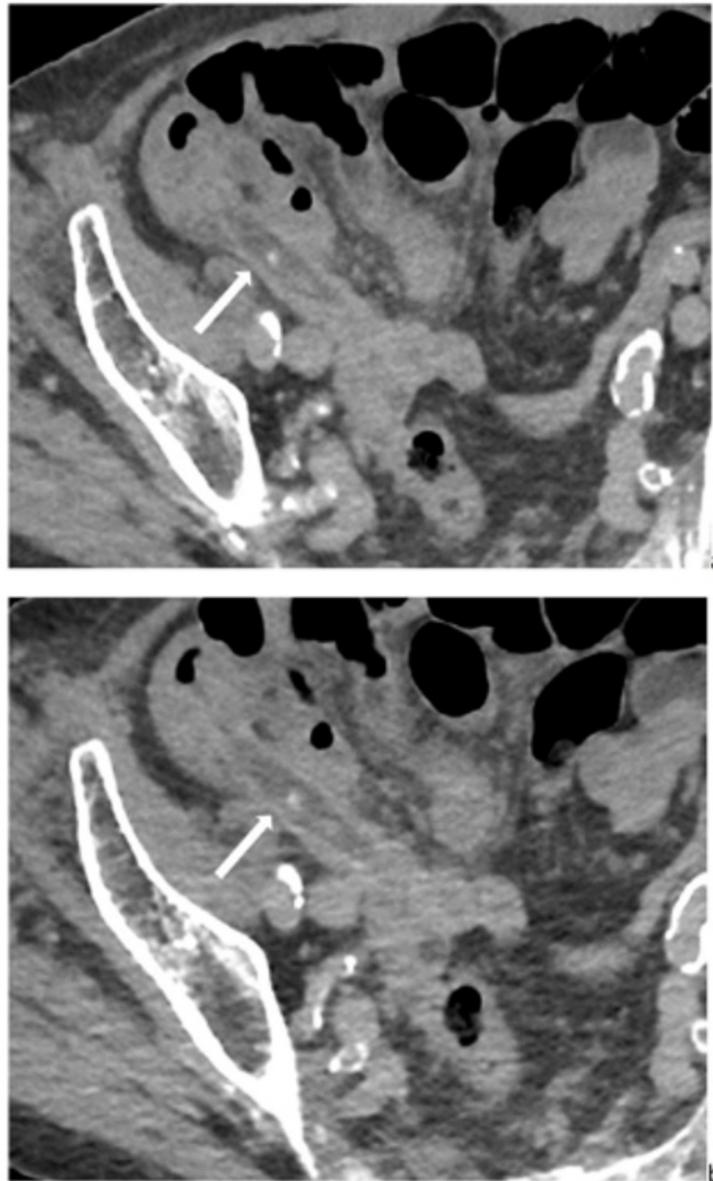


Figura 13. Comparación de imagen de apendicitis aguda mediante TC de radiación estándar (A) y TC con mitad de radiación (B). Tomado de Monsonis et al. (169).

El principal hallazgo radiológico en la TC es también la visualización de un apéndice aumentado de tamaño. Sin embargo, el punto de corte de su grosor se sitúa en 10 mm y no en 6 mm debido a la ausencia de compresión local. También se describen la visualización de otros signos similares a los ecográficos como el “signo de la diana” por engrosamiento de las capas del apéndice, cambios inflamatorios en grasa apendicular, líquido libre, etc (169).



Figura 14. “Signo de la diana” (flecha) en una apendicitis aguda visto en un corte axial de TC convencional. Tomado de Parks et al. (184).

Es controvertido el uso de contrastes intravenosos, intrarrectales u orales en la TC. En adultos han demostrado mejorar ligeramente su precisión pero a cambio pueden generar efectos secundarios, por lo que actualmente no se recomienda su uso en pacientes pediátricos (185,186).

En resumen, aunque la precisión diagnóstica de la TC es elevada, en nuestro medio es usada como prueba de segunda línea debido a las desventajas que especialmente presenta en la población pediátrica. Su uso se reserva principalmente para pacientes con elevada sospecha clínica en los cuales no sea posible realizar la ecografía o el resultado de la misma no permita un adecuado diagnóstico.

Resonancia Magnética (RM)

La RM es una prueba que presenta una precisión diagnóstica también muy elevada, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 96-97% (180,187). Además, no supone radiación para el paciente y es más fiable que la ecografía o la TC para el diagnóstico de otras lesiones que pueden darse en FID como, por ejemplo: torsión ovárica, colitis, adenitis mesentérica, pielonefritis, etc (188). Sin embargo, sus principales desventajas son su baja disponibilidad, su elevado coste y su prolongado tiempo de realización, que a su vez precisa de colaboración por parte del paciente (22). Actualmente se trabaja en reducir el tiempo de realización de esta prueba mediante diferentes protocolos de rápida ejecución (189).

Al igual que en la TC, los puntos de corte para evaluar la inflamación del apéndice son mayores que en la ecografía. De forma característica, la pared apendicular en una apendicitis aguda se apreciará hipointensa en secuencia T1 e hiperintensa en secuencia T2 debido a su intumescencia,

mejor visualizadas incluso al suprimir la grasa. Las secuencias de difusión puede ser de utilidad ya que una difusión restringida de la pared es un indicador de inflamación aguda (169).

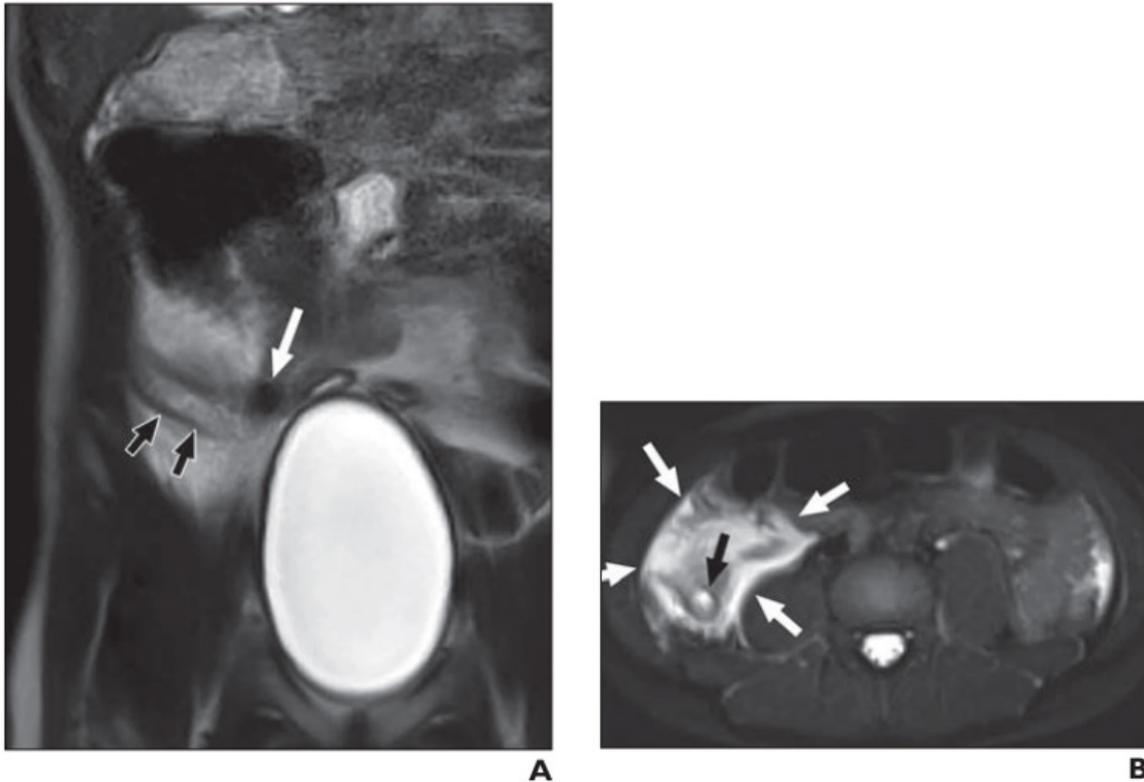


Figura 15. RM en secuencia T2 en una apendicitis aguda: A) corte coronal que incluye apéndice inflamado (flechas negras) con apendicolito proximal (flecha blanca). B) corte axial del mismo paciente que muestra inflamación periapendicular (flechas blancas) y un apéndice inflamado y engrosado (flecha negra). Tomado de Warner et al. (188).

4.6.5 Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica son un compendio recomendaciones que tratan de resumir la evidencia científica sobre una patología. Su principal objetivo se centra en estandarizar el manejo de los pacientes y adecuarlo a las mejores prácticas posibles.

En cuanto a la apendicitis aguda, la mayoría de estas guías recogen diversas recomendaciones que han demostrado ser beneficiosas para el paciente (190–192). De forma habitual, estratifican inicialmente al paciente en cuanto al riesgo de padecer apendicitis en función de diferentes características. Según esta estratificación se recomiendan diferentes estrategias, como pueden ser pruebas de imagen, tratamientos, consultas con Cirugía o incluso ser dado de alta (193). Algunas ofrecen recomendaciones a nivel quirúrgico o radiológico, en función de las sociedades que las lleven a cabo (163,194).

En una revisión de 27 guías de práctica clínica para apendicitis aguda en población pediátrica realizada en el año 2021, se detallaron que son por lo menos 16 los puntos que deben tenerse en cuenta en el momento de establecer una guía (195). Se detallan en la Figura 16 a continuación.

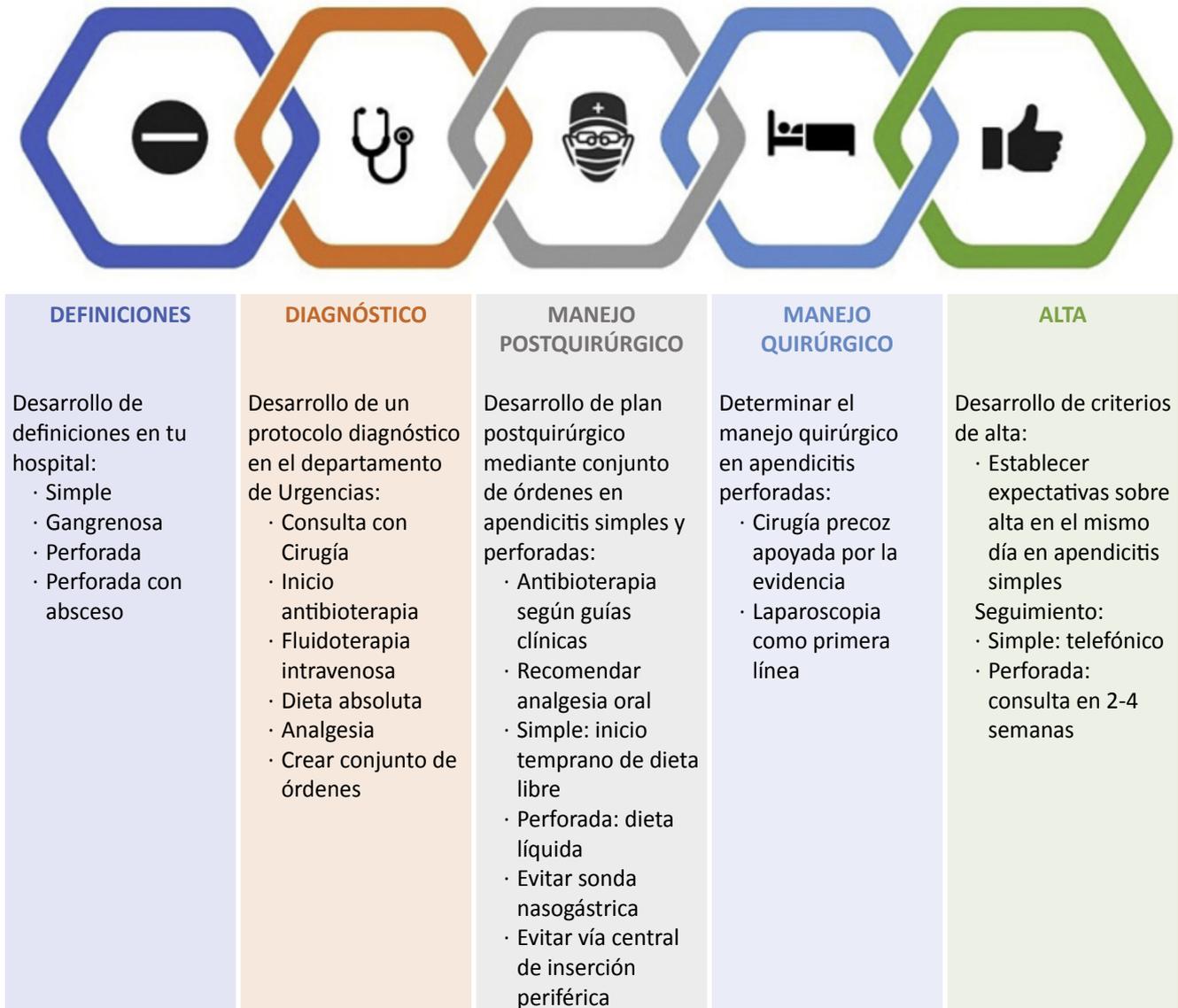


Figura 16. Elementos clave a tener en cuenta para la realización de una guía de práctica clínica en apendicitis aguda en pediatría. Adaptado de Ingram et al. (195).

La guía de práctica clínica con mayor relevancia en nuestro medio es la elaborada por la *World Society of Emergency Surgery (WSES)* en el año 2020. En ella se establecieron diferentes recomendaciones basadas en evidencia clínica para el manejo de apendicitis aguda en pediatría: diagnóstico, manejo no quirúrgico, tiempo hasta apendicectomía, tratamiento quirúrgico, evaluación intraquirúrgica, manejo de la apendicitis aguda complicada y antibioterapia perioperatoria. Además, elaboraron un protocolo para su manejo cuya adaptación vemos en la Figura 17 (101).

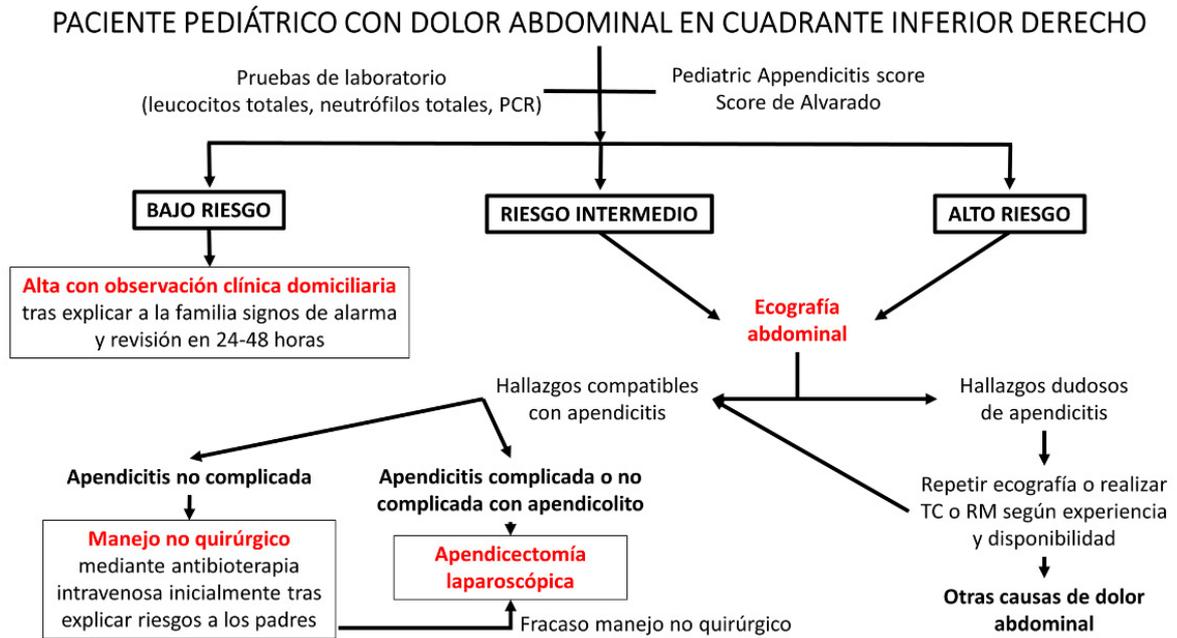


Figura 17. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en paciente pediátrico con dolor en cuadrante inferior derecho con sospecha de apendicitis aguda propuesto por la WSES. Adaptado de Di Saverio et al. (101).

4.7 TRATAMIENTO DE LA APENDICITIS AGUDA

4.7.1 Tratamiento quirúrgico

En la actualidad, el tratamiento de primera línea en nuestro medio ante una sospecha de apendicitis aguda es la apendicectomía. Este acto quirúrgico descrito por primera vez por el Dr. McBurney en 1894 es a la vez terapéutico y diagnóstico, ya que el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica va a ser lo que diagnostique definitivamente la apendicitis.

Aunque la apendicectomía mediante cirugía abierta fue la técnica inicialmente utilizada en el siglo XX, desde 1981 se realizan apendicectomías por vía laparoscópica, siendo la técnica de elección en las últimas tres décadas (196,197). Las ventajas que se han demostrado tras las últimas revisiones y metaanálisis son la reducción de abscesos intraabdominales, infecciones de herida quirúrgica y de la estancia hospitalaria (198). Todas estas ventajas, a excepción del número de abscesos intraabdominales, también se han observado en niños con apendicitis complicadas (199). En cuanto al dolor postoperatorio, el tiempo hasta tolerancia oral y el tiempo de recuperación es muy probable que también mejoren mediante laparoscopia como lo hace en adultos, pero está pendiente de demostrarse en población pediátrica (200,201). Como desventajas de la laparoscopia se han objetivado un tiempo quirúrgico más prolongado y un requerimiento mayor de habilidades quirúrgicas (9,200).

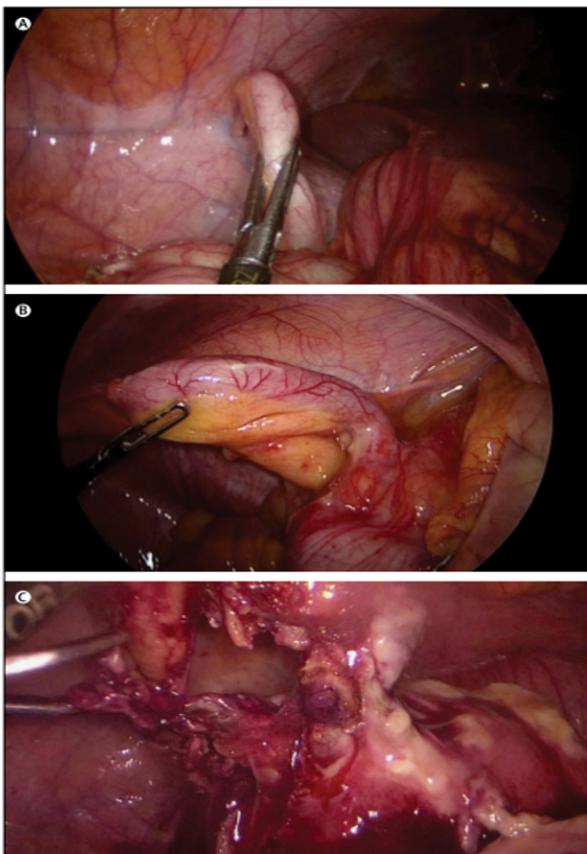


Figura 18. Imagen laparoscópica (A, Apéndice normal; B, Apendicitis aguda no complicada; C, Apendicitis aguda complicada). Tomado de Bhangu et al. (202).

Dentro de la cirugía laparoscópica existen diferentes técnicas. La cirugía laparoscópica clásica precisa habitualmente de 3 pequeñas incisiones en el abdomen dispuestas de forma triangular que sirven como puertos de entrada. Su objetivo es obtener una adecuada visualización y manejo del instrumental en la cavidad intraabdominal mediante lo que se conoce como triangulación. Sin embargo, en los últimos años, se está estudiando una técnica que solamente requiera de una única incisión en la piel a través de la cual insertar un único puerto multiluminal o puertos múltiples monoluminales (203). Se denomina SILA por sus siglas en inglés de “*single-incision laparoscopic appendectomy*” y generalmente se realiza a través del ombligo.

Pese a la ventaja de precisar una única incisión, la técnica SILA también presenta desventajas, casi todas relacionadas con el hecho de ser una técnica más compleja. Por ejemplo, SILA ha mostrado un mayor tiempo quirúrgico y una mayor tasa de infecciones de herida quirúrgica en población pediátrica. Y, aunque *a priori* el tiempo de hospitalización tras SILA puede ser menor, esto no ha demostrado ser significativo de momento (196,204–206).

En resumen, SILA es una técnica segura, aunque actualmente no presenta ventajas suficientes sobre la técnica clásica en pacientes pediátricos. Por tanto, se recomienda realizar SILA extracorpóreo o laparoscopia clásica para las apendicectomías en población pediátrica en función de las habilidades y experiencia del cirujano (101).

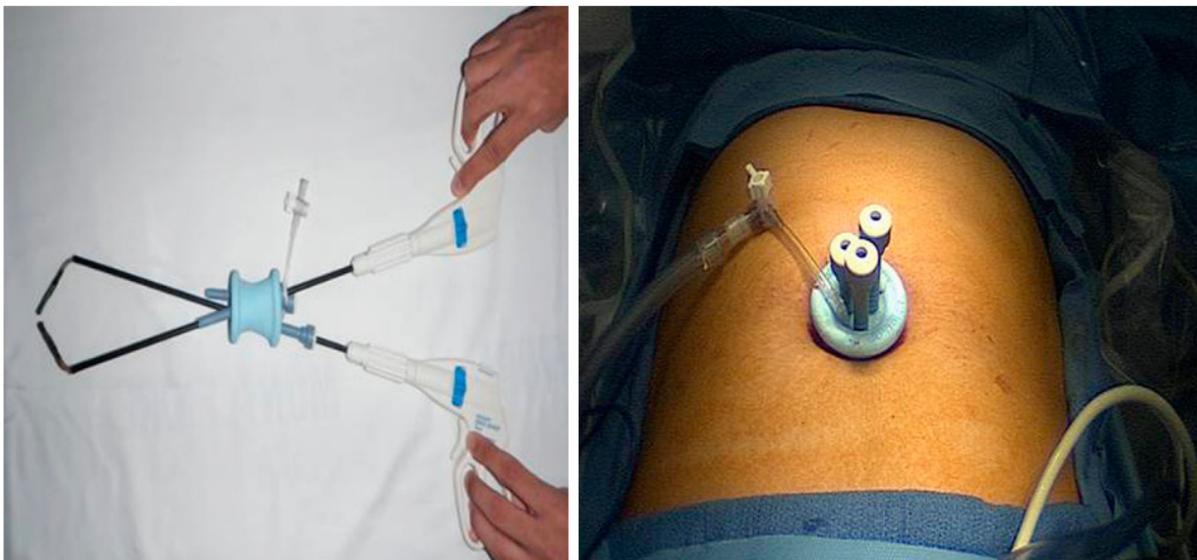


Figura 19. Puerto laparoscópico de incisión única y su localización en el ombligo. Tomado de Feinberg et al. (207).

Cirugía ambulatoria

Hablamos de cirugía ambulatoria cuando el paciente sometido a intervención es dado de alta a domicilio en el mismo día de la misma. En apendicitis aguda se ha demostrado una opción segura y factible que puede mejorar la calidad de vida del paciente y ahorrar costes, pero precisa de un protocolo de seguimiento ambulatorio adecuado que lo respalde (101,208,209).

Cirugía urgente versus cirugía diferida

Una vez se indica la cirugía, el momento en el cual debe llevarse a cabo ha sido objeto de análisis por el riesgo de complicaciones que puede conllevar su retraso.

En varios estudios se ha demostrado que realizar esta operación en las primeras 24 horas desde el ingreso es seguro y que en este intervalo de tiempo no parece aumentar el número de complicaciones ni la morbimortalidad (210,211). Hasta incluso 48 horas desde el ingreso parece una ventana factible en apendicitis agudas no complicadas (212). Sin embargo, en aquellas apendicitis agudas complicadas no debe retrasarse más de 48 horas a riesgo de aumentar las complicaciones. De hecho, se recomienda su intervención en las primeras 8 horas desde el diagnóstico (101,213,214).

Antibióterapia pre y postquirúrgica

En todas las apendicitis agudas que van a requerir cirugía se recomienda la administración de una dosis única de antibiótico previo a la misma (215). En apendicitis aguda no complicadas se recomienda el uso de antibióticos en monoterapia como por ejemplo amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de segunda generación, no siendo preciso continuar su administración tras la apendicectomía. Sin embargo, en las apendicitis agudas complicadas, la antibióterapia a administrar debe ser de espectro ampliado, ya sea en monoterapia (p. ej. carbapenemes) o en doble terapia (p. ej. ceftriaxona más metronidazol). La triple terapia antibiótica se ha demostrado menos eficiente y costo-efectiva a las descritas previamente (216). En estos casos, deben administrarse antibióticos tras la cirugía inicialmente por vía parenteral, pero cambiando a vía oral tras las primeras 48 horas de la misma si la situación clínica del paciente lo permite. En caso de mantener la antibióterapia parenteral, 5 días de administración parece ser un tiempo suficiente. De haber cambiado a vía oral, se recomienda su administración hasta completar 7 días (101).

Manejo, complicaciones y efectos a largo plazo de la apendicectomía

Tras la apendicectomía es importante el control de las náuseas y el dolor en el paciente, así como el inicio de la tolerancia oral lo antes posible.

La mortalidad en relación a la intervención es escasa en población pediátrica, menor del 0,01% (217). Las complicaciones postoperatorias habitualmente son poco frecuentes, aunque es cierto

que en la literatura se han descrito en un amplio rango entre un 3% y un 28%, asociándose fundamentalmente con las apendicitis agudas complicadas. Las que se observan con más frecuencia son las infecciones de herida quirúrgica (1,2% - 12%), los abscesos intraabdominales (1,2% - 12%) y la obstrucción de intestino delgado (0% - 1,9%). Otras más infrecuentes son la fuga de contenido intestinal a la cavidad abdominal a través de la herida y la apendicitis del muñón (194). Esta última entidad, aunque rara, se asocia a mayor riesgo de complicación por su retraso diagnóstico. Es por esto que se recomienda retirar la mayor longitud posible del apéndice vermiforme durante la apendicectomía (218).

Se ha especulado con la posibilidad de un aumento de algunas patologías una vez el apéndice ha sido extirpado. Aunque de momento la evidencia es escasa, la apendicectomía podría relacionarse con un aumento de la incidencia de cáncer colorrectal, litiasis biliar, riesgo cardiovascular, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Parkinson (219).

4.7.2 Tratamiento no quirúrgico

Pese a que en la actualidad la apendicectomía es el tratamiento de elección para la apendicitis aguda en nuestro medio, el manejo conservador con antibioterapia es una posibilidad terapéutica a valorar, especialmente en la apendicitis no complicada. Este manejo se sustenta en que para muchos autores la apendicitis aguda es una infección local que incluso podría resolverse espontáneamente (220,221).

En la mayoría de estudios se establecen generalmente 48-72 horas de antibioterapia parenteral seguidos de antibióticos orales hasta completar 7 ó 10 días en total (222). Las terapias antibióticas más utilizadas son: amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona o cefotaxima más metronidazol, carbapenémicos o ciprofloxacino más metronidazol en alérgicos a betalactámicos (101,223,224).

Se trata de una estrategia que en el momento inicial de la apendicitis no complicada parece ser segura, especialmente si se inicia el tratamiento en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. No se asocia a más complicaciones ni cirugías durante el tiempo de tratamiento antibiótico, aunque puede aumentar los días de estancia hospitalaria (196,225). También parece mejorar, respecto a la cirugía, la calidad de vida en los primeros días del diagnóstico. Y, además, reducir el número de días sin realizar actividad habitual en el niño durante el primer año tras el diagnóstico (226). Sin embargo, aunque la necesidad de intervención quirúrgica en el primer mes puede ser de entre un 11% y un 18%, cuando se amplía el periodo de vigilancia del paciente hasta un año después de ser diagnosticado, acaban precisando apendicectomía hasta el 38% de los pacientes (223,227-232). La mayoría de estos estudios se han realizado en un número de población escaso, generalmente con menos de 50 pacientes. Aun así, hay dos estudios con más de 1000 pacientes cada uno, que mostraron una efectividad del tratamiento no quirúrgico del 67,1% (seguimiento de 1 año) y del 71% (seguimiento de 3 meses) (228,233). En adultos con seguimiento a 5 años la eficacia se encuentra en un 60,9% (234).

Es importante establecer qué pacientes, siempre en consenso con su familia en caso de menores, son candidatos a este manejo, ya que precisa de un correcto seguimiento en el domicilio (230,231). Varios estudios sugieren que la presencia de apendicolitos tiene clara relación con un mayor fracaso del manejo no quirúrgico (235–237). Otro factor asociado al fracaso de la opción no quirúrgica parece ser el dolor intenso al diagnóstico (238).

Por lo tanto, aunque se trata de una estrategia segura y factible en estos pacientes a corto plazo, el elevado número de fracasos terapéuticos de apendicitis aguda no complicada manejada sin cirugía apoya que la recomendación más extendida actualmente sea la apendicectomía, en particular si se visualiza un apendicolito (101,239).

Terapia endoscópica de apendicitis retrógrada o ERAT (Endoscopic Retrograde Appendicitis Therapy)

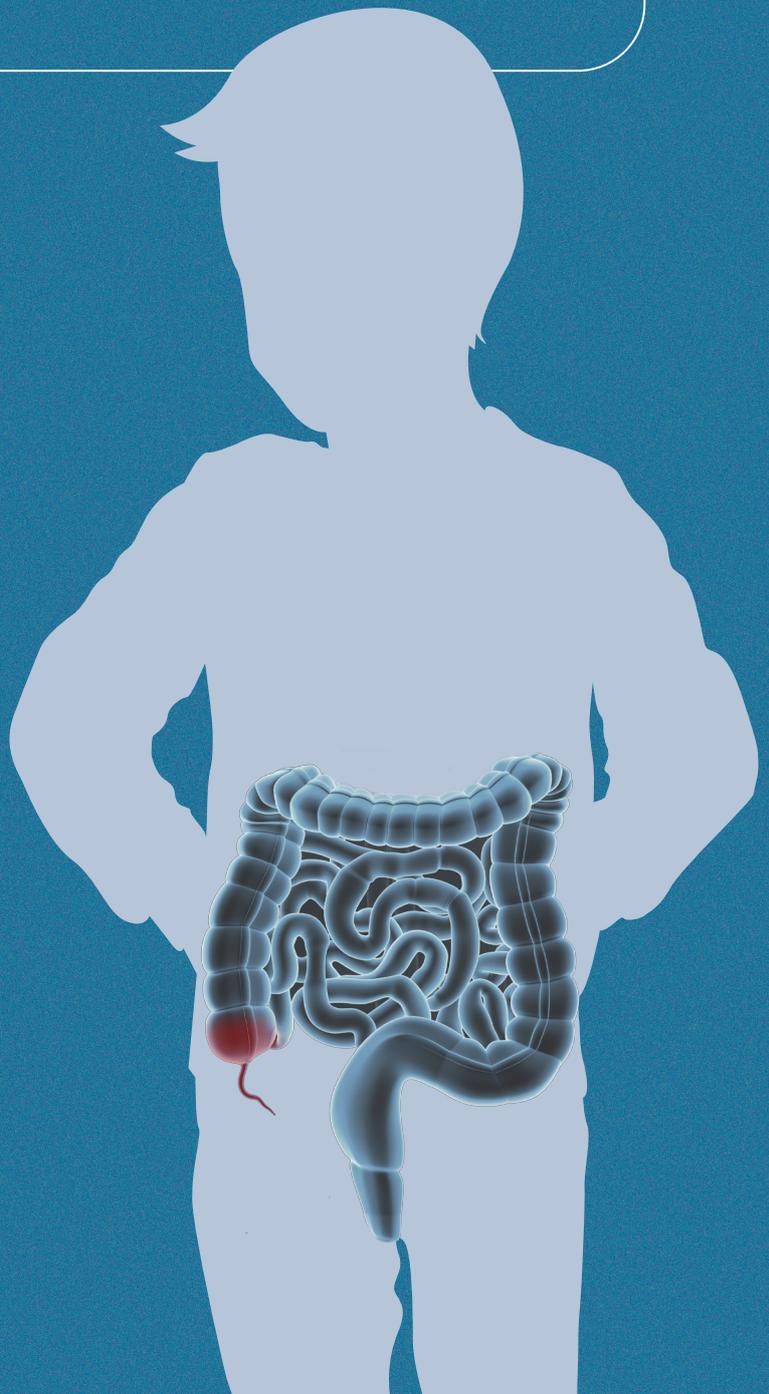
Este novedoso tratamiento se ha comenzado a realizar desde hace pocos años en apendicitis agudas no complicadas. Se trata de acceder al apéndice mediante endoscopia digestiva baja e instilar contraste para visualizar su longitud, forma y la presencia de apendicolitos si los hubiese. Seguido de ello, se irriga el apéndice con una mezcla de suero salino fisiológico y antibiótico y se retiran los apendicolitos que se pudiesen encontrar. Por último, se coloca un *stent* en el apéndice para facilitar su drenaje, el cual será retirado tras 4 semanas. En resultados iniciales muestra una eficacia elevada y una tasa de cirugía inferior al tratamiento con antibióticos, de un 6,2% (219).

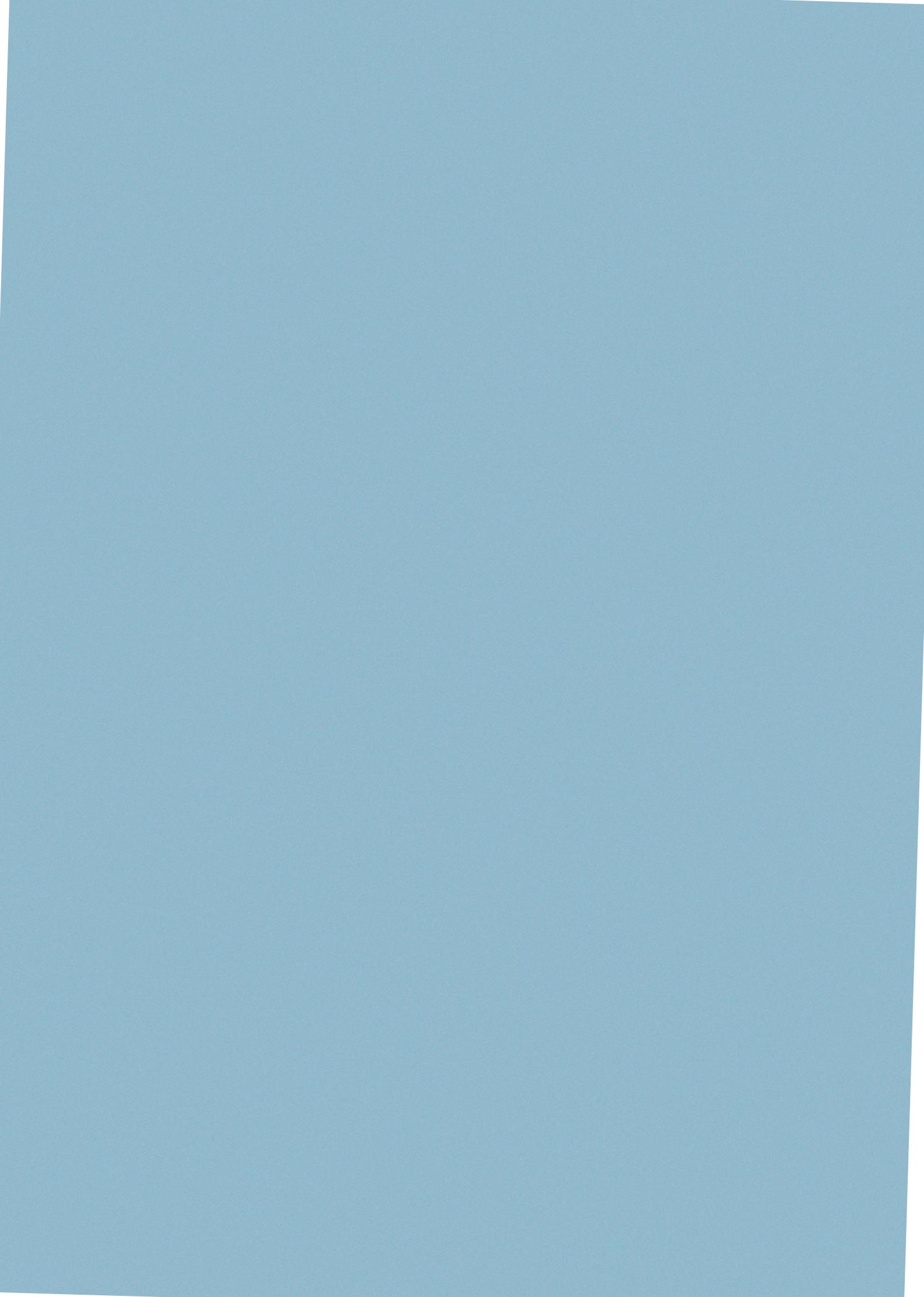
Aun así, de momento es una técnica minoritaria que requiere mayor investigación sobre sus potenciales beneficios (196,240).

Manejo no quirúrgico de la apendicitis aguda complicada

En apendicitis agudas complicadas sin peritonitis, como el flemón o absceso localizados, el manejo sin cirugía ha demostrado en algunos estudios ser una opción que no aumenta las complicaciones, la estancia hospitalaria ni el número de reintervenciones, aunque la evidencia aún es escasa (30,223,241,242). Estos son casos susceptibles de drenaje local con cirugía posterior (243). En caso de apendicitis aguda complicada con perforación y peritonitis debe someterse a cirugía urgente para evitar futuras complicaciones y reingresos (196,244).

5. JUSTIFICACIÓN





5. JUSTIFICACIÓN

El dolor abdominal es actualmente uno de los motivos de consulta más habituales en los servicios de urgencias pediátricos. Dentro de ellos, la apendicitis aguda es su causa quirúrgica más frecuente. El patrón oro para diagnosticarla es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica tras una apendicectomía. Ya que para ello se precisa de un procedimiento, el objetivo del facultativo consiste en encontrar aquellos signos que le apoyen en su proceso diagnóstico previo a la indicación de la cirugía. El diagnóstico de sospecha en la apendicitis aguda se basa en la clínica y la exploración física, aunque suele apoyarse en diferentes pruebas complementarias.

La clínica y la exploración física en esta entidad es variable entre pacientes y a diferentes edades, lo que en muchos casos no permite descartarla con adecuada exactitud. Habitualmente cursa con dolor abdominal difuso que migra posteriormente hacia fosa iliaca derecha y puede asociar fiebre, náuseas, vómitos o hiporexia. Existen diferentes maniobras exploratorias con una buena especificidad, como son el signo de psoas o el de rebote, pero su baja sensibilidad no permite descartar con seguridad una apendicitis aguda. Es por ello que, solamente mediante la clínica y la exploración física, es difícil ser certeros en el diagnóstico de esta patología. Por lo tanto, se recurre a pruebas complementarias que nos apoyen dicho diagnóstico de presunción. Su objetivo es el poder descartar otro tipo de patologías que pueden cursar con clínica y/o exploración física similares y ser lo más preciso posible en la indicación de la cirugía.

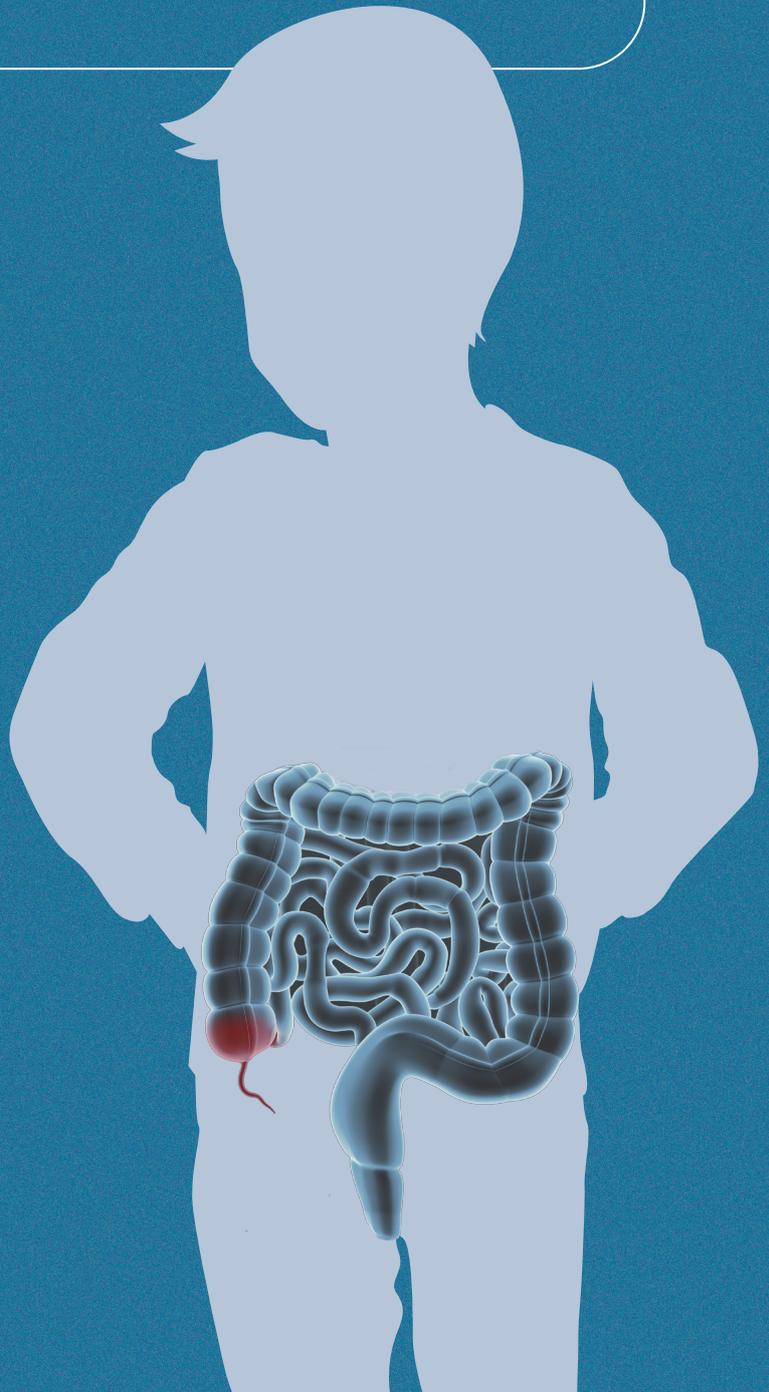
La analítica sanguínea ha demostrado que alteraciones como el aumento de leucocitos o neutrófilos totales se asocian a la apendicitis. Nuevos biomarcadores están siendo estudiados actualmente. Entre ellos, la proteína C-reactiva ya ha demostrado una capacidad diagnóstica y una eficiencia que ha favorecido la extensión de su uso. Sin embargo, no se ha demostrado superior a las alteraciones en el hemograma mencionadas previamente.

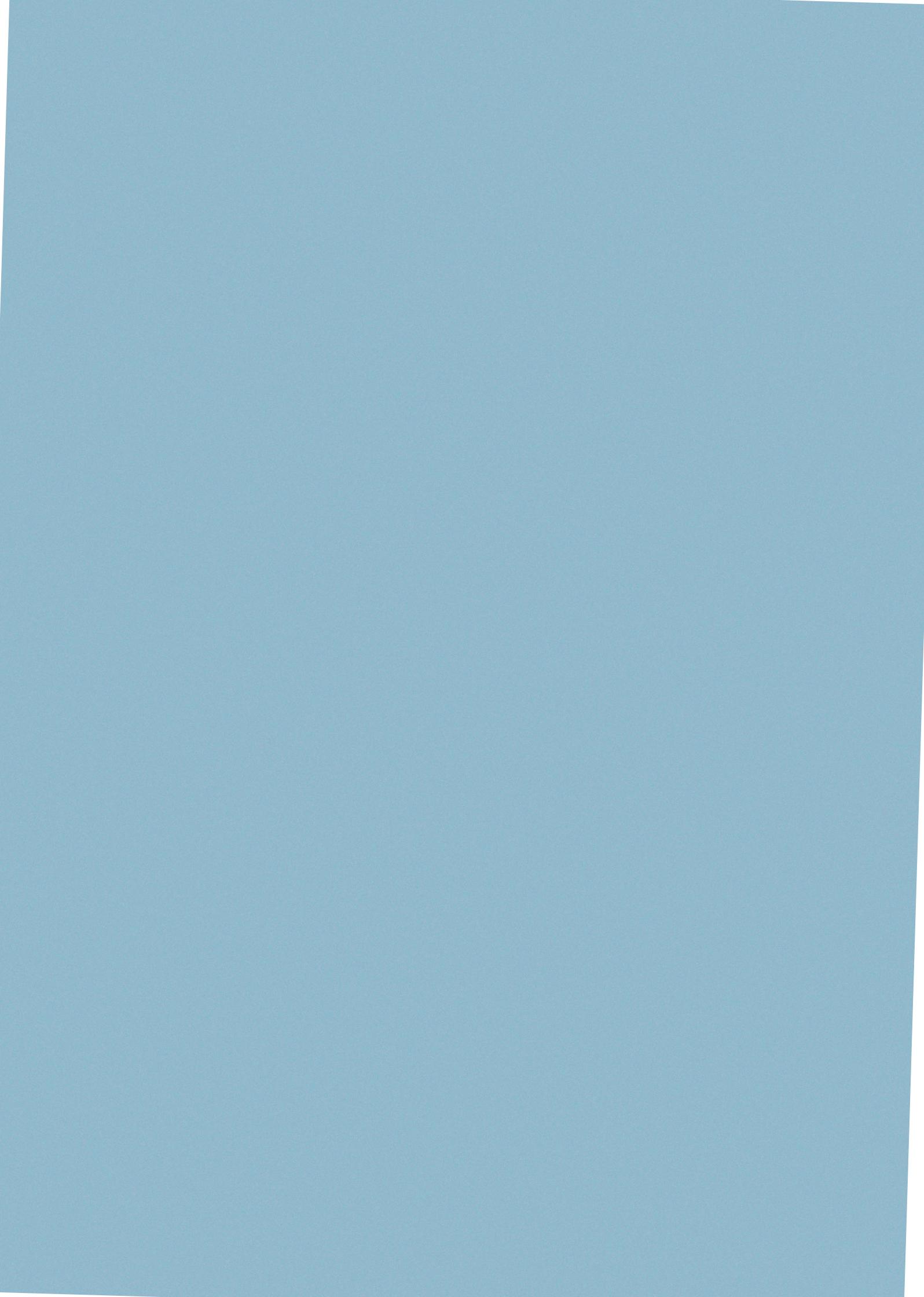
Las pruebas de imagen son las que permiten una indicación terapéutica más precisa si nos encontramos en un contexto clínico-analítico compatible. Dentro de las posibles alternativas a llevar a cabo, las fundamentales son la ecografía y la tomografía computarizada. Aunque ambas permiten diagnosticar la apendicitis aguda con una adecuada precisión, en nuestro medio la prueba de primera línea es la ecografía. Las ventajas de la ecografía radican principalmente en la ausencia de radiación ionizante y su amplia disponibilidad. Los hallazgos ecográficos compatibles con apendicitis comprenden la visualización del apéndice como una estructura tubular no compresible en cuadrante inferior derecho del abdomen que tenga una pared mayor de 2 mm o un diámetro transversal que supere los 6 mm. También se pueden objetivar adenopatías, cambios en la grasa periapendicular o la presencia de líquido libre. Su sensibilidad en pacientes pediátricos se encuentra entre 74% y 100%, con una especificidad de entre 88% y 99%. Sin embargo, esta prueba presenta algunas desventajas como el hecho de ser dependiente del explorador y que además

puede verse dificultada por ciertas características del paciente como la obesidad, la presencia de gas intestinal o la localización retrocecal del apéndice.

En hasta la mitad de las ecografías realizadas por sospecha de apendicitis aguda no se consigue visualizar el apéndice. En estos casos no existe consenso sobre cuál sería el siguiente paso a realizar. Las diferentes opciones abarcan desde la realización de una TC o la repetición de la ecografía pasadas unas horas. Algunos autores refieren que en aquellas ecografías en las que no se ha podido visualizar el apéndice se pueden tomar en consideración diferentes signos indirectos como la presencia de líquido libre o la inflamación en la grasa periapendicular, que estarían en relación con la presencia de apendicitis aguda en caso de visualizarse.

6. OBJETIVOS





6. OBJETIVOS

6.1 HIPÓTESIS

En las sospechas de apendicitis aguda en las que no se visualiza el apéndice en la ecografía, los signos ecográficos indirectos pueden ayudar al diagnóstico.

6.2 OBJETIVO PRIMARIO

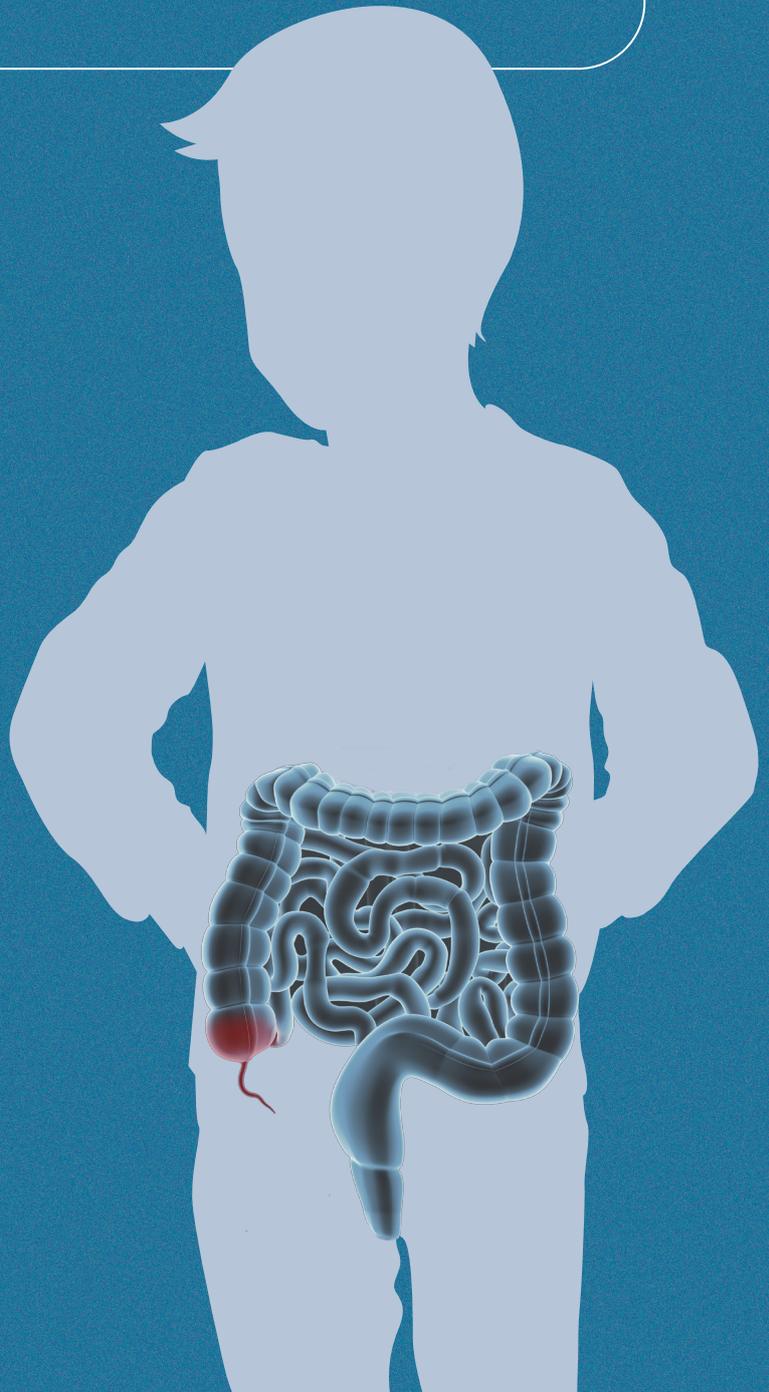
Evaluar si la ausencia de signos ecográficos indirectos en la ecografía abdominal podría identificar un menor riesgo de apendicitis aguda en niños con dolor abdominal en los que no se visualiza el apéndice en la ecografía.

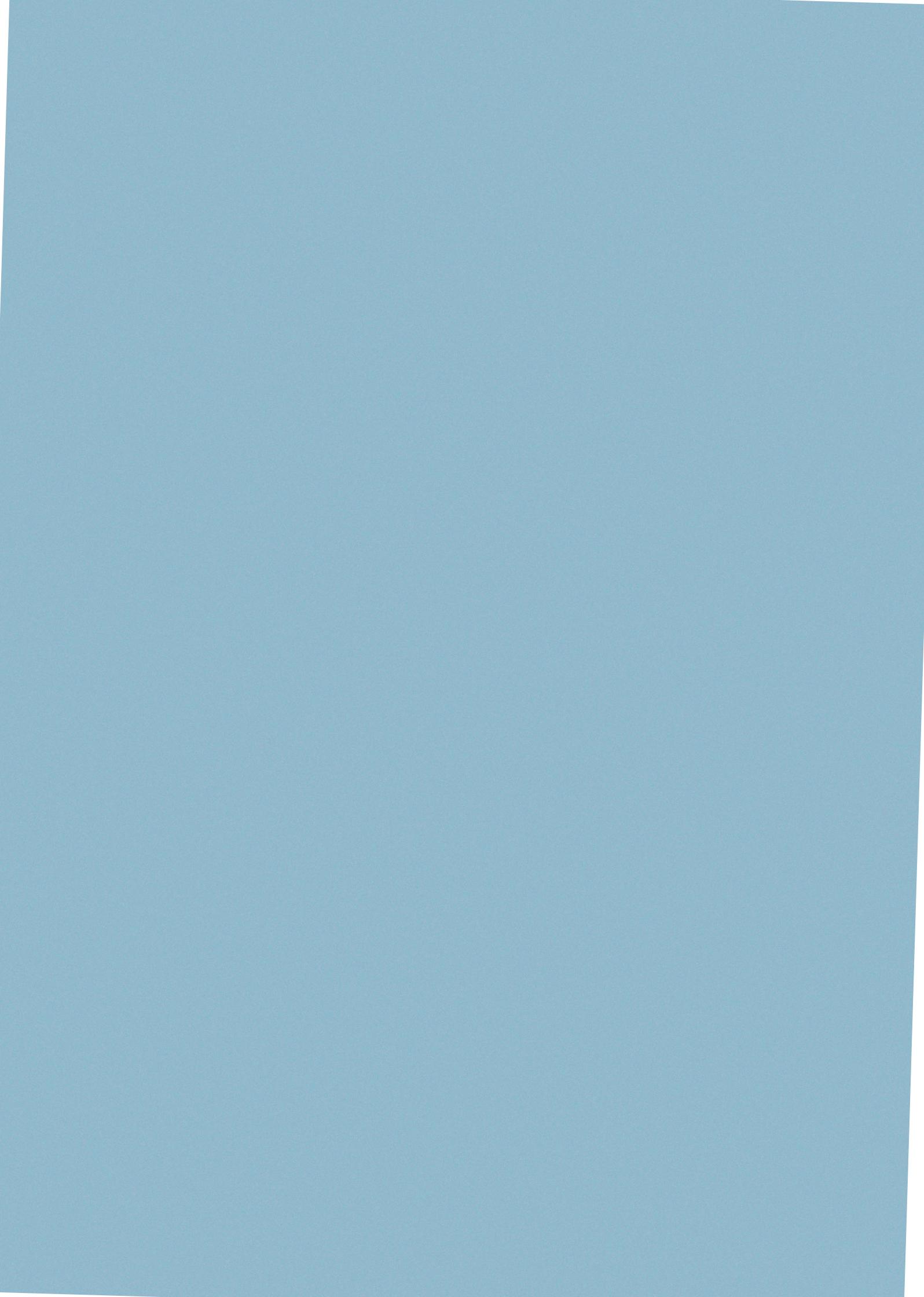
6.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios fueron:

1. Determinar la prevalencia y características clínicas, analíticas y ecográficas de las apendicitis agudas en nuestra población.
2. Describir el manejo de las sospechas de apendicitis en la unidad de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega y su servicio de Cirugía Pediátrica de referencia.
3. Describir la influencia del sexo biológico en la presentación clínica, el diagnóstico y la evolución de las apendicitis agudas en población pediátrica.
4. Analizar el rendimiento del recuento de leucocitos en sangre, el número total de neutrófilos en sangre, la ratio neutrófilo/linfocito en sangre, el índice de inflamación inmunitaria sistémica, la proteína C-reactiva sérica y la procalcitonina sérica para el diagnóstico de apendicitis aguda.

7. MÉTODOS





7. MÉTODOS

Tipo de estudio

Para la realización de este trabajo llevamos a cabo un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se tomaron datos de pacientes de entre 3 y 13 años que fueron atendidos en la unidad de urgencias pediátricas del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España. Esta unidad es atendida por pediatras especialistas en un centro público que tiene formación de residentes de pediatría, enfermería pediátrica y medicina de familia, además de estudiantes de grado en Medicina. Son atendidas aproximadamente 30.000 urgencias anuales en esta unidad. El periodo de análisis comprendió entre el 1 de enero de 2013, cuando empezó la digitalización de la historia clínica en dicho hospital, hasta el 31 de diciembre de 2019. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Área Sanitaria Valladolid Oeste. No se recibieron fondos públicos ni privados para su realización.

Definiciones

No es infrecuente que una apendicitis aguda no sea diagnosticada en la primera consulta y, por ello, en algunos pacientes se recogieron datos de varias consecutivas. Para facilitar la comprensión de los resultados, se definirán los siguientes conceptos:

- **Visita:** Cada una de las atenciones individuales recibidas en urgencias, desde la admisión hasta el alta a domicilio.
- **Episodio:** Se consideraron dentro de un mismo episodio aquellas visitas que cumplían al menos uno de los siguientes criterios:
 - A. Visitas con menos de 7 días de diferencia entre cada una de ellas.
 - B. Visitas con más de 7 días de diferencia, pero en las que el paciente refería que la clínica compatible con apendicitis aguda había persistido entre ellas, sin periodo libre de síntomas.

Criterios de inclusión y exclusión

Dado que en un estudio retrospectivo es difícil estimar el grado de sospecha clínica de la persona que atendía al paciente, se decidió tomar como aproximación válida el hecho de que en un paciente se recogiese como motivo de triage el “dolor abdominal”, y se le solicitara una analítica sanguínea. Se excluyeron pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios:

- Informes ilegibles o no accesibles para su lectura.
- Pacientes con apendicectomía previa o aquellos diagnosticados en dicho episodio de alguna patología quirúrgica diferente a la apendicitis aguda.
- Dado que se utilizó el Score de Alvarado para categorizar la expresividad de la clínica de los pacientes, y este se calculó de forma retrospectiva, se excluyeron también las visitas en las cuales se omitieron ítems incluidos en este score.

Flujo de pacientes

El manejo habitual de los pacientes con sospecha clínica en este centro, tras ser triados por enfermería especialista, continuaba con la evaluación clínica por el equipo médico en una consulta. Después de esto, proseguía con la solicitud de pruebas complementarias si existe sospecha clínica de apendicitis aguda. Inicialmente se realizaba una analítica sanguínea y se administraba, si fuese preciso, analgesia y/o fluidoterapia intravenosa. Si la analítica no presentaba alteraciones compatibles con apendicitis aguda, como leucocitosis o neutrofilia, y la sospecha clínica no persistía, el paciente era dado de alta a domicilio con diagnóstico de “Dolor abdominal”. En el caso de que a la reexploración la sospecha diagnóstica de apendicitis persistiera se realizaba una ecografía urgente. Si se sospechaba de otros diagnósticos alternativos se actuaba en consecuencia. Las ecografías eran realizadas por radiólogos especialistas o residentes de Radiología supervisados. En caso de objetivarse signos compatibles con apendicitis aguda (diámetro transversal del apéndice mayor de 6 mm, flemón o perforación apendicular), los pacientes debían ser trasladados al servicio de referencia de Cirugía Pediátrica localizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. En dicho centro, el equipo de Cirugía Pediátrica tomaba la decisión final de realizar o no una apendicectomía. Dicho flujo de pacientes se objetiva en la Figura 20.

Es preciso matizar que las ecografías solicitadas fueron en todos los casos abdomino-pélvicas completas, por lo que se visualizaba vía abdominal los anejos de todas las pacientes. Si presentaban alguna alteración ginecológica en la ecografía se realizaba interconsulta a Cirugía Pediátrica o Ginecología, en función de los hallazgos. Estas pacientes fueron excluidas del análisis ya que el diagnóstico de una patología quirúrgica diferente a la apendicitis aguda se tomó como uno de los criterios de exclusión. En los casos en los que no se visualizaba correctamente el apéndice pero sí se encontraban signos indirectos, no se realizaba de rutina interconsulta con Cirugía Pediátrica o Ginecología a no ser que el informe radiológico indicase un posible origen ginecológico de los mismos.

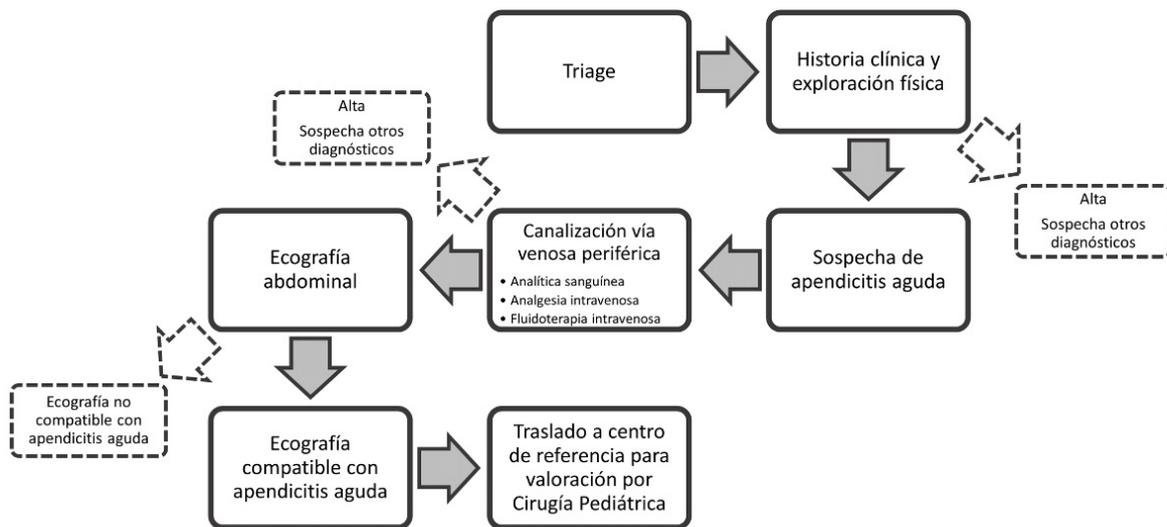


Figura 20. Diagrama de flujo del proceso diagnóstico que siguen los pacientes con sospecha de apendicitis aguda en la unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Recogida de datos y variables

Con el objetivo de estratificar el riesgo de padecer apendicitis en los pacientes de la muestra, en aquellos con información suficiente se calculó el Score de Alvarado. Este score fue el utilizado para categorizar a los pacientes de la muestra ya que disponía del mayor volumen de literatura disponible durante la época de estudio y los ítems que lo conforman facilitaban su cálculo retrospectivo, reduciendo así el número de potenciales pacientes excluidos del mismo. Otras reglas como el pARC están conformadas por ítems clínicos (como el dolor al caminar) que no fueron validados hasta el año 2019, por lo que los investigadores supusieron que el clínico no los fuese a incluir rutinariamente en su historia o exploración durante el periodo de estudio. Dado que el protocolo de nuestro centro no incluye su cálculo de manera rutinaria, este se hizo de manera retrospectiva, a partir de los hallazgos reflejados en el informe de alta del paciente. Consideramos pacientes de bajo riesgo aquellos con una puntuación en el Score de Alvarado de 3 o menos puntos, de riesgo intermedio entre 4 y 6 puntos y de alto riesgo si presentaban 7 o más puntos.

Seis investigadores revisaron los informes de alta y los informes radiológicos, en aquellas visitas en las se realizó una ecografía. De los informes de alta se extrajeron datos demográficos, síntomas descritos por el paciente o sus familiares, horas de evolución de los síntomas hasta la consulta, hallazgos de la exploración física y los resultados analíticos. Si un síntoma no se describía expresamente como presente en el informe de alta, se asumía como ausente. En los informes radiológicos se recogieron la presencia o ausencia de los siguientes ítems: inflamación de grasa apendicular objetivada por aumento de su ecogenicidad, líquido libre abdominal, flemón apendicular, adenopatías, diámetro mayor de las mismas y su aspecto reactivo por parte del radiólogo. En los casos en que se visualizó el apéndice, se recogió el máximo diámetro transversal.

Por último, se analizó el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica en aquellos pacientes que fueron finalmente sometidos a apendicectomía. Este informe se consideró como el patrón de referencia para el diagnóstico.

Si el paciente fue trasladado al centro de referencia de Cirugía Pediátrica (Hospital Clínico Universitario de Valladolid) pero no se intervino quirúrgicamente, también se revisó el informe de alta de dicho centro. En el caso en que el paciente no fuera intervenido quirúrgicamente en los 7 días posteriores a su derivación, se consideró que dicho paciente no había padecido apendicitis aguda en este episodio. Pese a que algunos autores plantean como primera opción de tratamiento el manejo con antibiótico intravenoso sin cirugía, especialmente en apendicitis no complicadas, este manejo no era una práctica incluida en el manejo de las sospechas de apendicitis aguda en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el periodo de estudio (101).

Cada episodio fue revisado por un investigador, por lo que no se analizó la concordancia entre los mismos. Sin embargo, los investigadores recibieron una formación breve para lograr la mejor homogeneidad posible durante el proceso de extracción de los datos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar; las variables con distribución no normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (P25-P75); las variables categóricas se expresaron en porcentajes.

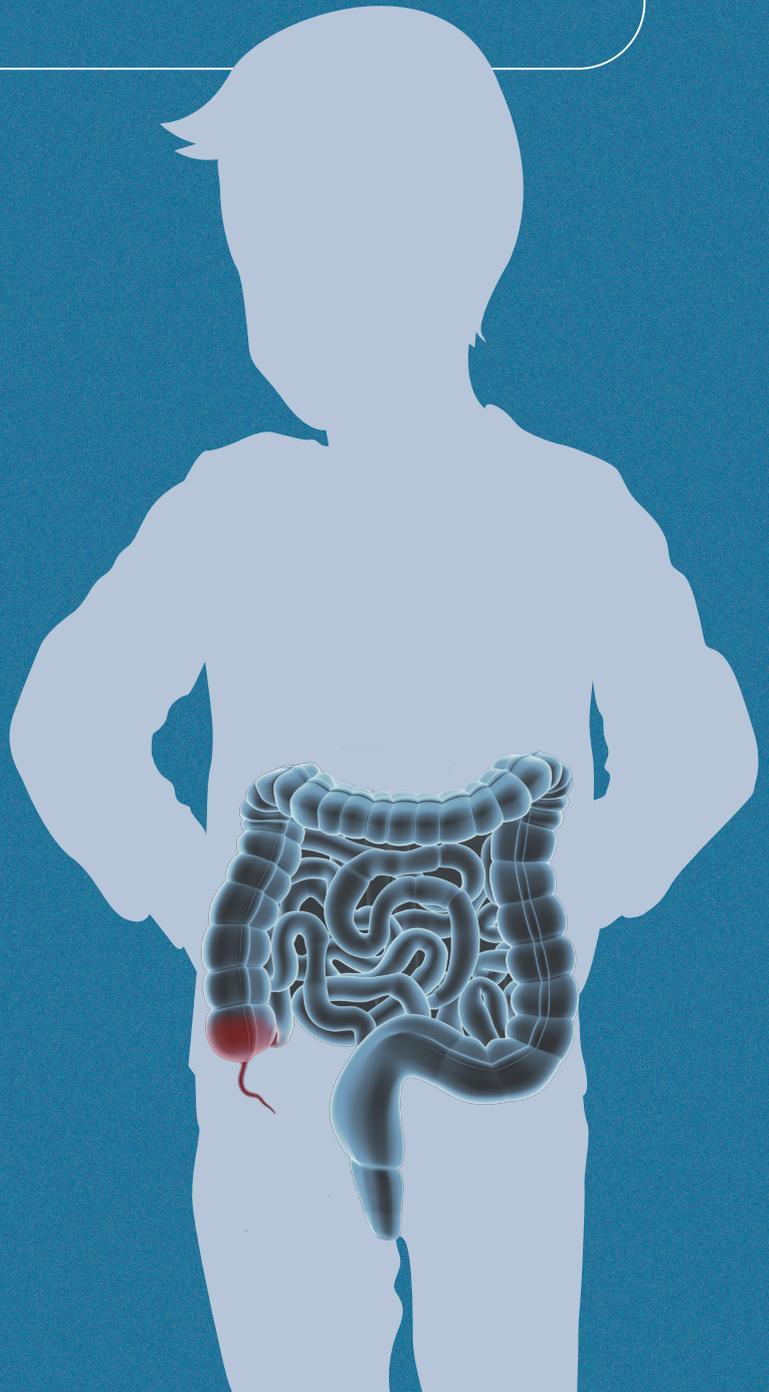
Con respecto al objetivo principal, inicialmente se llevó a cabo un análisis univariante con el objetivo de establecer la relación entre los diferentes signos indirectos en la ecografía con el diagnóstico anatomopatológico de apendicitis aguda. Para la comparación de variables de distribución no normal se empleó la U de Mann-Whitney, mientras que para la comparación de las variables de distribución normal se utilizó la t de Student para variables independientes. Se usó el test de chi-cuadrado para la comparación de las variables categóricas. El nivel de significación estadística se estableció como $p < 0,05$. Posteriormente, para determinar la asociación independiente de estos signos indirectos ecográficos, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística. Se utilizó el método de *backward stepwise*, incluyendo en el modelo inicial todas las variables con un valor de $p < 0,2$ en el análisis univariante, además de aquellas que, a juicio de los investigadores, pudieran ser factores de confusión (edad, sexo, duración de la clínica y puntuación del Score de Alvarado). Una vez seleccionadas las variables del modelo final, se analizó su rendimiento diagnóstico mediante sus valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, tomando como patrón de referencia el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

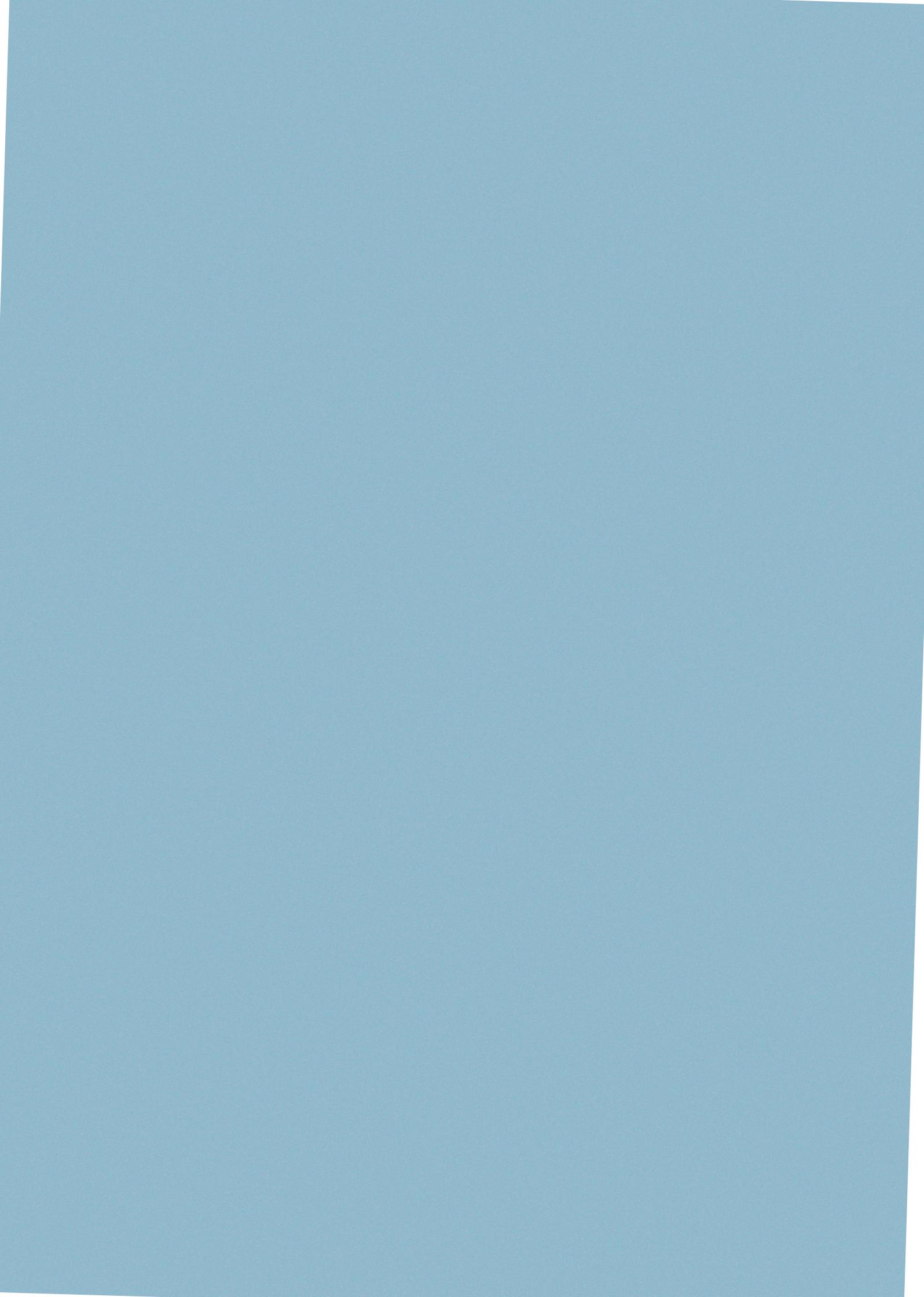
Para el objetivo secundario 3, se compararon entre sexos los siguientes parámetros: leucocitos totales, neutrófilos totales, proteína C-reactiva, procalcitonina, hallazgos ecográficos, número de ecografías repetidas en el episodio, derivación para ser evaluado por cirujano, apendicectomía y diagnóstico anatomopatológico de la pieza.

Para el objetivo secundario 4, se realizó un análisis descriptivo comparando el valor predictivo negativo y el área bajo la curva de los siguientes valores analíticos: leucocitos totales, neutrófilos totales, ratio neutrófilo/linfocito, índice de inflamación inmunitaria sistémica, proteína C-reactiva y procalcitonina.

Todos los análisis se realizaron mediante el paquete informático Stata® 17 (StataCorp, College Station, Texas).

8. RESULTADOS





8. RESULTADOS

8.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

8.1.1 Epidemiología

Se revisaron informes de un total de 1940 visitas, de las cuales se excluyeron 184 (9,5%). Fueron desestimadas 114 (5,9%) visitas por haberse perdido el informe o éste ser ilegible, 14 (0,7%) por presentar diagnóstico anatomopatológico diferente a apendicitis aguda y 3 (0,2%) por apendicectomía previa. En 53 (2,7%) pacientes no se pudo calcular de forma retrospectiva el Score de Alvarado, por lo que también fueron excluidos. Finalmente, se incluyeron un total de 1756 (90,5%) visitas correspondientes a 1611 episodios. En el global, corresponden con episodios de 1440 pacientes diferentes.

La mediana fue de 1 visita por paciente (P25-P75 1-1), consultando un total de 220 (15,3%) pacientes más de una vez en urgencias. Su distribución se detalla en la Figura 21.

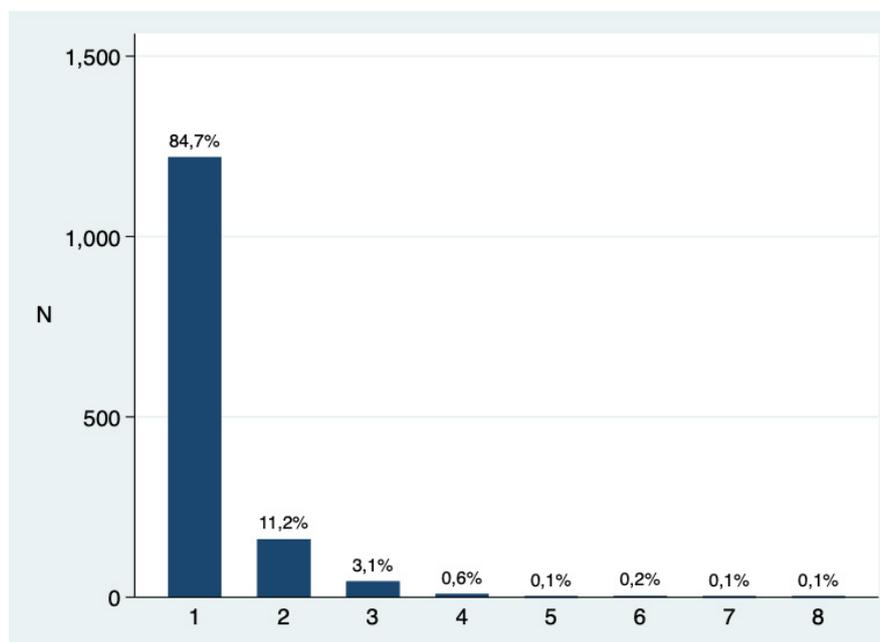


Figura 21. Reparto de número de visitas por paciente.

Las visitas incluidas se agruparon en 1611 episodios. Aunque la mediana fue de 1 visita por episodio (P25-P75 1-1), un 7,9% reconsultó dentro del mismo episodio de dolor abdominal. La distribución de visitas por episodio se especifica en la Figura 22.

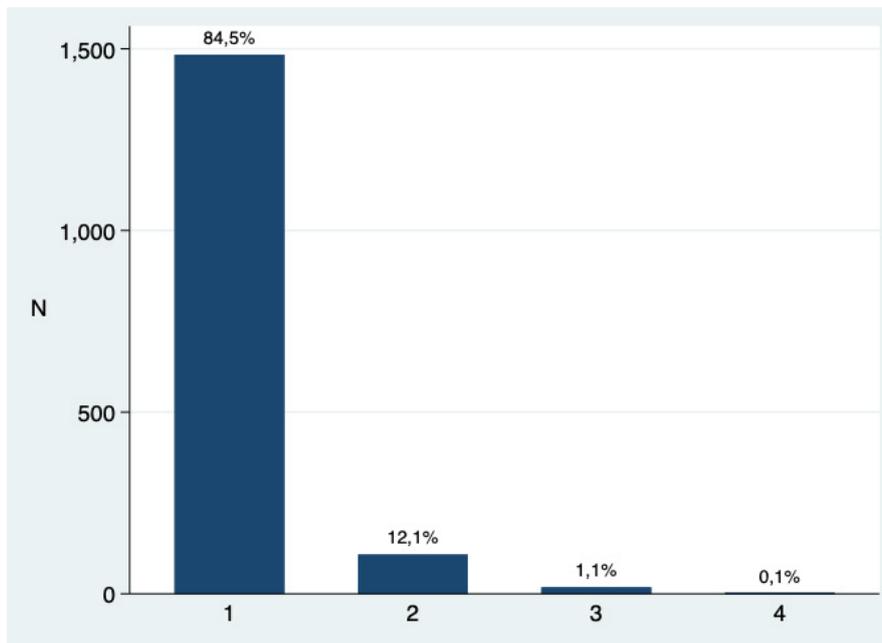


Figura 22. Número de visitas por episodio.

La mediana de edad de los pacientes en la primera visita de cada episodio fue de 10,1 años (P25-P75 7,7-11,9), y en 923 (57,3%) de ellos el paciente era varón.

La distribución de episodios a lo largo del mes fue uniforme, a excepción de los meses de verano, en los que se vio un descenso en las consultas. Estos datos se objetivan en la Figura 23.

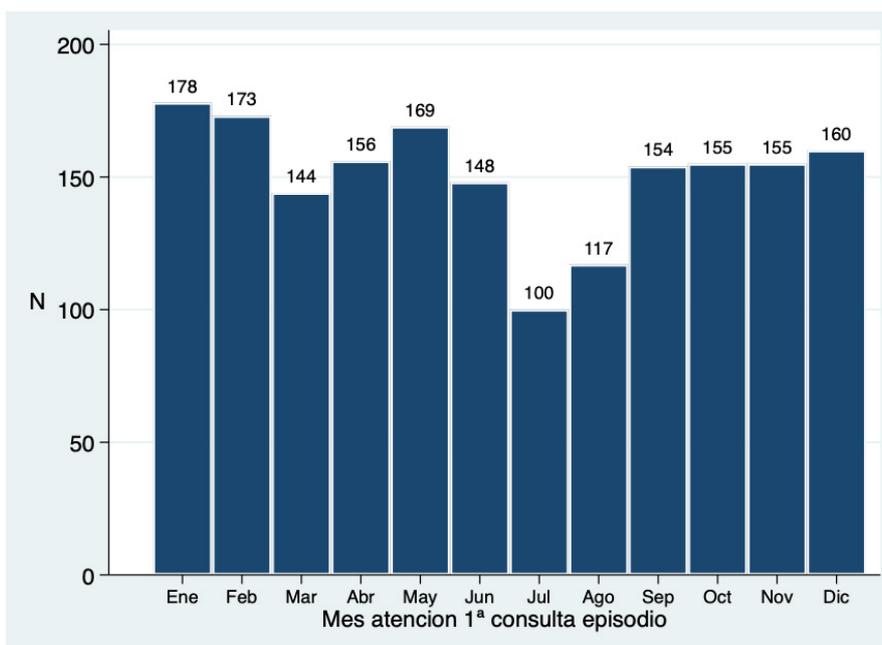


Figura 23. Número de visitas por episodio en los diferentes meses del año.

8.1.2 Sintomatología

La mediana de tiempo de evolución de los síntomas en la primera consulta fue de 24 horas (P25-P75 6 - 48). No hubo diferencias entre el tiempo de evolución en aquellos que fueron finalmente diagnosticados de apendicitis [24 (P25-P75 8 - 36)] y los que no [24 (P25-P75 6 - 70)], ($p=0,15$).

A continuación, en la Tabla 6, se enumeran los diferentes síntomas y signos compatibles con apendicitis aguda y que forman parte del Score de Alvarado. Casi 2 de cada 3 pacientes presentaban dolor en fosa iliaca derecha, siendo el síntoma referido más frecuente. El signo de Blumberg fue positivo en el 46,2% de las visitas, convirtiéndose en el signo más común de entre los estudiados. Es importante recalcar que los datos de la Tabla 6 describen los ítems clínicos de cada visita, por lo que en un mismo episodio un signo podía estar ausente en una visita y presente en una posterior.

Síntoma / signo	Número (%)
Dolor en fosa iliaca derecha	1068 (60,8%)
Migración del dolor	424 (24,1%)
Hiporexia	386 (22,0%)
Náuseas o vómitos	846 (48,2%)
Fiebre	517 (29,4%)
Dolor con la tos o percusión	172 (9,8%)
Signo Blumberg positivo	811 (46,2%)
Signo psoas positivo	259 (14,8%)
Signo Rovsing positivo	60 (3,4%)

Tabla 6. Signos y síntomas del total de visitas.

En la Figura 24 se muestra la distribución de los valores del Score de Alvarado en las diferentes visitas. En 730 (41,6%) de las visitas se obtuvo una puntuación ≤ 3 puntos, 695 (39,6%) entre 4 y 6 puntos y 331 (18,8%) con ≥ 7 puntos.

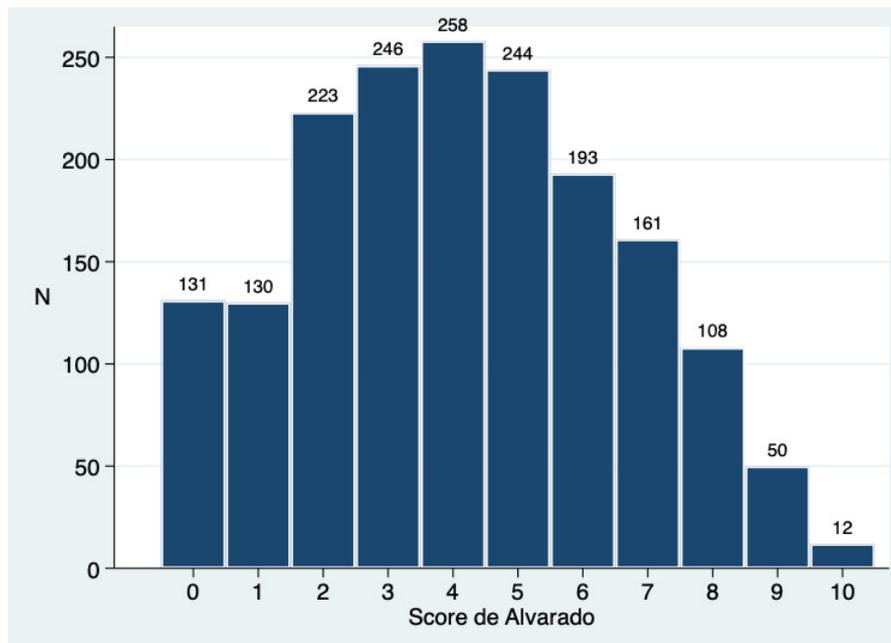


Figura 24. Valores del Score de Alvarado en cada visita.

8.1.3 Pruebas complementarias

Se obtuvieron resultados del hemograma en todas las visitas. En 1444 (82,3%) se determinó el valor de PCR sérica, y en 36 (2,1%) el de procalcitonina. En la Tabla 7 a continuación se muestran los valores analíticos.

Biomarcador	Mediana (P25 – P75)
Leucocitos (cél/ μ L)	9500 (7300 – 13100)
Neutrófilos (cél/ μ L)	6000 (3800 – 9900)
PCR (mg/L)	5 (1 – 18)
PCT (ng/mL)	0,05 (0,05 – 0-32)

Tabla 7. Valores analíticos de la muestra.

Considerando los ítems del Score de Alvarado, vemos que 789 (44,9%) pacientes tenían más de 10 000 leucocitos totales por microlitro y 587 (33,4%) pacientes presentaban desviación izquierda, definida como cifra de neutrófilos totales mayor o igual que el 75% de los leucocitos.

En cuanto a pruebas de imagen, se llevó a cabo ecografía en 1075 (61,2%) visitas. De ellas, se visualizó el apéndice en 579 (53,9%) del total. En la Tabla 8 se muestran los diferentes hallazgos en estas ecografías.

Hallazgos ecográficos	Nº (%)
Apéndice visualizado	579 (53,9%)
diámetro en mm [mediana (P25-P75)]	7 (5-9)
Líquido libre	
No	656 (61,0%)
Escaso	382 (35,5%)
Abundante	37 (3,4%)
Adenopatías	440 (40,9%)
diámetro en mm [mediana (P25-P75)]	7 (5 – 10)
Adenopatías reactivas	245 (22,8%)
Flemón apendicular	29 (2,7%)
Inflamación grasa adyacente	253 (23,5%)

Tabla 8. Hallazgos en ecografías realizadas.

En 935 (58,0%) episodios se realizó una única ecografía, en 60 (3,7%) se realizaron dos, y en 4 (0,3%) episodios fueron necesarias tres ecografías para llegar a un diagnóstico definitivo. Hubo 612 (38,0%) episodios en los que no se realizó ninguna ecografía.

Se solicitaron más pruebas de imagen en los pacientes con una mayor sintomatología. Se realizó ecografía en un 38,8% de los pacientes con un Score de Alvarado ≤ 3 , por un 69,9% en los que tenían un score entre 4 y 6, mientras que en los que presentaban un score ≥ 7 se realizó ecografía en el 92,5% ($p < 0,01$).

8.1.4 Manejo y diagnóstico

En 1607 (91,7%) visitas se dejó al paciente en observación. De ellos, en 1406 (87,5%) constaba en el informe de alta la respuesta a la analgesia, siendo esta adecuada en 1109 (78,9%).

De los 1611 episodios, se derivaron a Cirugía Pediátrica 344 (21,4%) pacientes. De ellos, finalmente se intervinieron 310 (90,1%). El resto fueron dados de alta sin llevar a cabo apendicectomía tras descartar apendicitis aguda, ya que no se llevó a cabo un manejo conservador en ningún paciente, incluidos aquellos diagnosticados de peritonitis o absceso. Ningún paciente no intervenido se derivó de nuevo en otro episodio posterior. Los diagnósticos anatomopatológicos de la pieza quirúrgica se detallan en la Tabla 9.

Diagnóstico anatomopatológico	Nº (%)
Apéndice normal	19 (6,1%)
Apendicitis flemonosa	215 (69,4%)
Apendicitis gangrenosa	50 (16,1%)
Apendicitis perforada	20 (6,5%)
Peritonitis / absceso	6 (1,9%)

Tabla 9. Diagnósticos anatomopatológicos tras apendicectomías.

8.1.5 Factores de riesgo de apendicitis

En este apartado se muestran los resultados obtenidos en cuanto a la asociación de diferentes variables con el diagnóstico de **apendicitis simple**, compuesta por aquellas flemonosas o gangrenosas, o **apendicitis complicada**, que incluye las perforadas, las peritonitis y los abscesos. Los diagnósticos fueron otorgados al final de cada episodio, no por cada una de las visitas por separado. Todos los ítems detallados en la Tabla 10 han demostrado su asociación con el diagnóstico de apendicitis aguda.

	Visitas con diagnóstico final de no apendicitis (n=1445)	Visitas con diagnóstico final de apendicitis simple (n=284)	Visitas con diagnóstico final de apendicitis complicada (n=27)	p
Sexo varón (n=1001)	797 (55,2%)	184 (64,8%)	20 (74,1%)	<0,01
Edad en meses [†]	10,1 (7,6 – 11,9)	10,3 (8,0 – 12,0)	10,4 (7,5 – 12,7)	0,57
Horas de evolución [†]	24 (6 – 72)	22 (8 – 24)	39 (20 – 72)	<0,01
Dolor en FID (n=1068)	805 (55,7%)	238 (83,8%)	25 (92,6%)	<0,01
Migración del dolor (n=424)	315 (21,8%)	96 (33,8%)	13 (48,2%)	<0,01
Hiporexia (n=386)	293 (20,3%)	84 (29,6%)	9 (33,3%)	<0,01
Náuseas/vómitos (n=846)	656 (45,4%)	170 (59,9%)	20 (74,1%)	<0,01
Fiebre (n=517)	391 (27,1%)	108 (38,0%)	18 (66,7%)	<0,01
Dolor tos o percusión (n=172)	110 (7,6%)	59 (20,8%)	3 (11,1%)	<0,01
Signo Blumberg positivo (n=811)	567 (39,2%)	220 (77,5%)	24 (88,9%)	<0,01
Signo psoas positivo (n=259)	174 (12,0%)	77 (27,1%)	8 (29,6%)	<0,01
Signo Rosving positivo (n=60)	40 (2,8%)	18 (6,3%)	2 (7,4%)	0,01

[†]: expresado como mediana y P_{25} - P_{75}

Tabla 10. Asociación de diferentes características epidemiológicas y clínicas con el diagnóstico final de apendicitis.

Hemos calculado de manera retrospectiva el Score de Alvarado (Tabla 11). Tras ello, hemos podido valorar el rendimiento mostrado en nuestra muestra. Para un score de más de 2 puntos, destaca un valor predictivo negativo y una sensibilidad elevadas junto a un valor predictivo positivo y una especificidad bajas. Este análisis se detalla en la Tabla 12.

Score Alvarado	No apendicitis (n=1445)	Apendicitis simple (n=284)	Apendicitis complicada (n=27)
0 (n=131)	128 (97,7%)	3 (2,3%)	0 (0%)
1 (n=130)	130 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
2 (n=223)	220 (98,7%)	3 (1,4%)	0 (0%)
3 (n=246)	236 (95,9%)	10 (4,1%)	0 (0%)
4 (n=258)	232 (89,9%)	26 (10,1%)	0 (0%)
5 (n=244)	203 (83,2%)	38 (15,6%)	3 (1,2%)
6 (n=193)	139 (72,0%)	53 (27,5%)	1 (0,5%)
7 (n=161)	87 (54,0%)	65 (40,4%)	9 (5,6%)
8 (n=108)	50 (46,3%)	50 (46,3%)	8 (7,4%)
9 (n=50)	18 (36,0%)	27 (54,0%)	5 (10,0%)
10 (n=12)	2 (16,7%)	9 (75,0%)	1 (8,3%)

Tabla 11. Score de Alvarado de la muestra.

	Score Alvarado >2
Sensibilidad	98,1% (95,9 – 99,1)
Especificidad	33,1% (30,7 – 35,5)
Valor predictivo positivo	24,0% (21,7 – 26,4)
Valor predictivo negativo	98,8% (97,3 – 99,4)
Likelihood ratio negativo	0,058 (0,026 – 0,129)

Tabla 12. Rendimiento del Score de Alvarado cuando se obtiene una puntuación mayor de 2 puntos.

En la Tabla 13 se enumeran los diferentes diagnósticos tras intervención quirúrgica y su relación con las horas de evolución de la clínica. Se observa cómo a mayor tiempo de evolución, existe una mayor probabilidad de padecer una apendicitis complicada ($p < 0,01$).

Diagnóstico anatomopatológico	Horas de evolución mediana y P25-P75
Apéndice normal (n=19)	27 (10 - 72)
Apendicitis flemonosa (n=216)	17 (8 - 24)
Apendicitis gangrenosa (n=50)	24 (12 - 36)
Apendicitis perforada (n=20)	48 (21 - 96)
Peritonitis / absceso (n=6)	30 (24 - 48)

Tabla 13. Horas de evolución clínica y su relación con el diagnóstico de la pieza quirúrgica.

Dado que el tiempo de evolución se asocia a la probabilidad de padecer una apendicitis complicada, se decidió analizar si el rendimiento del Score de Alvarado dependía del tiempo de evolución de los síntomas, como se detalla en la Tabla 14.

	<24 horas (n=775)	≥24 horas (n=981)
Apendicitis (n, %)	147 (19,0%)	164 (16,7%)
Sensibilidad	98,6% (95,2 – 99,6)	97,6% (93,9 – 99,0)
Especificidad	25,6% (22,4 – 29,2)	38,8% (35,5 – 42,2)
Valor predictivo positivo	23,7% (20,5 – 27,2)	24,2% (21,1 – 27,7)
Valor predictivo negativo	98,8% (95,6 – 9,7)	98,8% (96,8 – 99,5)
Likelihood ratio negativo	0,053 (0,013 – 0,212)	0,063 (0,024 – 0,166)

Tabla 14. Rendimiento del Score de Alvarado mayor de dos puntos en función del tiempo de evolución de los síntomas.

Se realizó un análisis multivariante incluyendo el Score de Alvarado mayor de 2 puntos como variable independiente, junto con posibles factores de confusión o interacción, como son el sexo, la edad o el tiempo de evolución. El resultado se muestra en la siguiente tabla.

Variable	Odds ratio (IC95%)
Sexo masculino	1,61 (1,23 – 2,10)
Horas de evolución	1,00 (0,99 – 1,01)
Edad en años	1,02 (0,97 – 1,07)
Alvarado > 2 puntos	23,8 (8,8 – 64,4)

Tabla 15. Análisis multivariante del valor predictivo para apendicitis aguda de un Score de Alvarado mayor de 2.

En cuanto a las reconsultas, no encontramos diferencias significativas ($p = 0,63$) con el porcentaje de apendicitis diagnosticadas en la primera visita, como vemos en la Tabla 16.

Diagnóstico anatomopatológico	Diagnósticos en primera visita
Apendicitis flemonosa (n=215)	203 (94,4%)
Apendicitis gangrenosa (n=50)	44 (88,0%)
Apendicitis perforada (n=20)	18 (90,0%)
Peritonitis / absceso (n=6)	6 (100%)

Tabla 16. Diagnóstico de las piezas quirúrgicas en las primeras visitas de los episodios.

8.2 RESULTADOS RELATIVOS AL OBJETIVO PRINCIPAL

Tal y como fue reflejado antes, se hizo ecografía en 1075 (61,2%) visitas. De ellas, se visualizó el apéndice en 579 (53,9%). En la Tabla 17 se muestra la asociación de los signos indirectos con el diagnóstico final de apendicitis para el total de la muestra. Los mismos datos, pero en aquellas ecografías en las que no se visualizó el apéndice, se detallan en la Tabla 18.

TOTAL MUESTRA	No apendicitis (n=767)	Apendicitis (n=308)	p
Líquido libre			<0,01
No	550 (71,7%)	108 (34,4%)	
Escaso	205 (26,7%)	177 (57,5%)	
Abundante	12 (1,6%)	25 (8,1%)	
Adenopatías	305 (39,8%)	135 (43,8%)	0,22
Diámetro (mm) [†]	7 (5 - 11)	6,5 (1 - 9)	0,11
Adenopatías reactivas	164 (21,4%)	81 (26,3%)	0,08
Flemón	5 (0,7%)	24 (7,8%)	<0,01
Inflamación grasa adyacente	54 (7,0%)	199 (64,6%)	<0,01

Tabla 17. Signos indirectos ecográficos y su relación con el diagnóstico de apendicitis.

†: expresado en mediana y rango intercuartílico

APÉNDICE NO VISUALIZADO	No apendicitis (n=471)	Apendicitis (n=25)	p
Líquido libre			<0,01
No	370 (78,6%)	6 (24,0%)	
Escaso	97 (20,6%)	15 (60,0%)	
Abundante	4 (0,9%)	4 (16,0%)	
Adenopatías	151 (32,1%)	14 (56,0%)	<0,01
Diámetro (mm) [†]	7 (6 - 10)	9 (5 - 12)	0,97
Adenopatías reactivas	72 (15,3%)	6 (24,0%)	0,24
Flemón	1 (0,2%)	4 (16,0%)	<0,01
Inflamación grasa adyacente	6 (1,3%)	6 (24,0%)	<0,01

Tabla 18. Relación de los signos indirectos ecográficos con el diagnóstico de apendicitis cuando no se visualiza el apéndice.

†: expresado en mediana y rango intercuartílico

Entre los 25 (5,0%) pacientes diagnosticados de apendicitis en los cuales el apéndice no fue visualizado en la ecografía, hubo 3 pacientes que no presentan ningún signo indirecto de apendicitis. De los 471 pacientes sin apéndice visualizado y que finalmente no tenían apendicitis, 202 (42,9%) tenían uno o más signos indirectos.

El apéndice fue menos veces visualizado en pacientes con sospecha clínico-analítica más baja, definido como Score de Alvarado menor o igual a 3 (29,0% vs. 62,8%; $p < 0,01$). En aquellos pacientes en los que se logró visualizar el apéndice, la prevalencia de apendicitis aguda fue mayor (48,9% vs. 5,0%; $p < 0,01$).

8.3 MODELO PREDICTIVO

Se llevó a cabo un análisis multivariante en aquellos pacientes en los cuales no se visualizó el apéndice (n = 496). Se tomaron aquellos ítems que en el análisis univariante de la Tabla 18 mostraban un p valor <0,1, además del sexo, edad, horas de sintomatología y Score de Alvarado como potenciales factores de confusión. Mediante regresión logística y un proceso de *backward stepwise*, se elaboró un modelo predictivo que incluía aquellos signos ecográficos que demostraban una asociación independiente al diagnóstico de apendicitis. Estos fueron la presencia de inflamación de la grasa adyacente (OR 7,2 [IC95% 1,4 – 38,0]), el líquido libre abdominal en escasa cantidad (OR 5,0 [IC95% 1,7 – 14,6]) y también en abundante cantidad (OR 30,9 [IC95% 3,8 – 252,7]), tal y como se muestra en la Tabla 19.

	Odds ratio	IC 95%
Líquido libre		
No	1	-
Escaso	5,0	1,7 – 14,6
Abundante	30,9	3,8 – 252,7
Adenopatías	1,7	0,6 – 4,8
Adenopatías reactivas	0,6	0,2 – 1,9
Flemón	8,5	0,5 – 136,3
Inflamación grasa adyacente	7,2	1,4 – 38,0
Score de Alvarado	1,4	1,1 – 1,7
Horas de evolución	1,0	1,0 – 1,0
Edad (años)	1,0	0,8 – 1,2
Sexo femenino	1,1	0,4 – 2,9

Tabla 19: Asociación de signos indirectos ecográficos y potenciales factores de confusión con el diagnóstico de apendicitis en pacientes en los que no se visualizó el apéndice.

En la Tabla 20 se detalla el rendimiento diagnóstico del modelo predictivo, que incluye el líquido libre abdominal y la inflamación de grasa adyacente, en diferentes escenarios clínicos. Podemos observar cómo, en pacientes con un Score de Alvarado <7, la ausencia de líquido libre y de inflamación de grasa adyacente descarta el diagnóstico final de apendicitis con una sensibilidad del 84,6% (IC95% 57,8 – 95,7), especificidad de 80,6% (IC95% 76,4 – 84,2) y un valor predictivo negativo de 99,4% (IC95% 97,8 – 99,8).

	Total muestra (n=496)	Score Alvarado ≤3 (n=201)	Score Alvarado 4-6 (n=214)	Score Alvarado ≥7 (n=81)
Apendicitis (n, %)	25 (5,0)	3 (1,5)	10 (4,7)	12 (14,8)
Sensibilidad	76,0 (56,6 – 88,5)	66,7 (20,8 – 93,9)	90,0 (59,6 – 98,2)	66,7 (39,1 – 86,2)
Especificidad	77,9 (74,0 – 81,4)	87,9 (82,6 – 91,7)	73,5 (67,1 – 79,1)	62,3 (50,5 – 72,8)
Valor predictivo positivo	15,4 (1,1 – 22,9)	7,7 (2,1– 24,1)	14,3 (7,7– 25,0)	23,5 (12,4 – 40,0)
Valor predictivo negativo	98,4 (96,5 – 99,3)	99,4 (96,8 – 99,9)	99,3 (96,3 – 99,9)	91,5 (80,1 – 96,6)
Likelihood ratio positivo	3,4 (2,6 – 4,6)	5,5 (2,3 – 13,3)	3,4 (2,5 – 4,6)	1,8 (1,1– 2,9)
Likelihood ratio negativo	0,31 (0,15 – 0,62)	0,38 (0,08 – 1)	0,14 (0,02 – 0,88)	0,54 (0,24 – 1)

Tabla 20. Rendimiento diagnóstico de la ausencia de líquido libre e inflamación de grasa periapendicular en pacientes con sospecha de apendicitis aguda en los que no se visualiza el apéndice en la ecografía.

Tras aplicar este modelo predictivo en nuestra muestra de pacientes sin apéndice visualizado, encontramos que 6 pacientes finalmente diagnosticados de apendicitis aguda no presentaban ni líquido libre abdominal ni inflamación de la grasa periapendicular. Todos ellos referían una clínica igual o inferior a 12 horas, y 4 de los 6 tenían una puntuación ≥ 7 en el Score de Alvarado. De los otros 2 restantes, uno de ellos tenía clínica de 12 horas de evolución y 4 puntos en el Score de Alvarado en su primera visita. Se le repitió la ecografía 30 horas más tarde, donde se consiguió visualizar el apéndice. El otro paciente presentaba inicialmente una clínica de 3 horas de evolución y un Score de Alvarado de 3 puntos. Se le repitió la ecografía de nuevo tras 20 horas, pero no se consiguió visualizar de nuevo el apéndice. Finalmente fue operado y diagnosticado de apendicitis aguda. Estos 2 pacientes fueron diagnosticados de apendicitis no complicada. En la Tabla 21 se observan las características de estos 6 pacientes.

Edad (años)	Sexo	Clínica (horas)	Leucocitos (cél/ μ L)	Neutrófilos (cél/ μ L)	PCR (mg/L)	Score Alvarado	Diagnóstico AP
11,7	Mujer	12	20000	18000	6	7	Gangrenosa
12,9	Mujer	8	12200	9300	11	7	Flemonosa
7,8	Mujer	12	19800	17500	20	7	Gangrenosa
11,7	Mujer	3	6700	3200	1	3	Flemonosa
11,2	Mujer	12	17200	14200	-	4	Flemonosa
13,0	Varón	12	14500	13200	1	8	Perforada

Tabla 21. Características clínico-analíticas de los pacientes en los que el modelo predictivo no consiguió descartar exitosamente una apendicitis aguda.

8.4 RESULTADOS SOBRE EL SEXO BIOLÓGICO

De los 1611 episodios finalmente analizados, 688 (42,7%) fueron mujeres. La mediana de edad de la primera visita de los episodios, que fueron 10,1 años (P25-75 7,7 – 11,9), no presentó diferencias entre sexos. La proporción de episodios con más de una visita fue de 7,4% en pacientes varones y 8,6% en mujeres ($p=0,36$).

En la Tabla 22 se describen los datos clínico-analíticos de los diferentes episodios diferenciados por sexos. En el caso de presentar varias visitas por episodio, se analizaron los datos de la primera visita. Se realizó una ecografía en 1075 (61,2%) visitas, sin apreciarse diferencias entre sexo masculino o femenino (59,9% vs. 62,9%; $p=0,21$). Sin embargo, en los episodios en los que se realizó al menos una ecografía, hubo un porcentaje mayor de mujeres con más de una ecografía, aunque no de forma significativa (7,6% vs. 5,5%; $p=0,17$). Además, el apéndice no se visualizó en 262 (43,7%) de los varones y en 234 (49,3%) de las mujeres, ($p=0,07$).

De entre los 344 (21,4%) episodios en los que el paciente fue finalmente derivado a cirugía, 23,7% fueron hombres y 18,2% mujeres ($p<0,01$). De entre esos pacientes derivados, 310 (90,1%) fueron finalmente operados, con una ligera proporción mayor de mujeres no intervenidas (12,0% vs. 8,7%; $p=0,32$). Objetivamos una mayor prevalencia de pacientes varones con diagnóstico anatomopatológico de apendicitis aguda tras ser operados (20,8% vs. 14,4%; $p<0,01$). Las mujeres presentaron una tasa mayor de “apendicitis blancas” que los hombres (10,0% vs. 4,0%; $p=0,02$) aunque con una prevalencia similar de apendicitis complicadas (9,9% vs. 7,0%; $p=0,42$).

En la Tabla 23 se detalla el rendimiento diagnóstico del Score de Alvarado en ambos sexos. El área bajo la curva fue similar entre sexos (0,815 vs. 0,861; $p=0,07$).

	Hombres (n=923)	Mujeres (n=688)	p
Mediana edad (años) [†]	10,1 (7,7 – 11,9)	10,1 (7,7 – 12,0)	0,93
Duración síntomas (horas) [†]	24 (6 – 48)	24 (8 – 48)	0,09
Dolor en fosa iliaca derecha	541 (58,6%)	433 (62,9%)	0,07
Migración del dolor	223 (24,2%)	170 (24,7%)	0,80
Hiporexia	193 (20,9%)	162 (23,6%)	0,20
Náuseas o vómitos	432 (46,8%)	336 (48,8%)	0,41
Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	268 (29,0%)	211 (30,7%)	0,47
Dolor con tos o percusión	88 (9,5%)	62 (9,0%)	0,72
Signo Blumberg positivo	437 (47,4%)	305 (44,3%)	0,23
Signo psoas positivo	126 (13,7%)	107 (15,6%)	0,28
Signo Rovsing positivo	35 (3,8%)	22 (3,2%)	0,52
Score de Alvarado [§]			
0-3	385 (41,7%)	283 (41,1%)	0,71
4-6	369 (40,0%)	268 (39,0%)	
7-10	169 (18,3%)	137 (19,9%)	
Leucocitos totales (cél/ μL) [†]			
No apendicitis	8800 (6900-11500)	9100 (7200-11900)	0,11
Apendicitis	14400 (11900-17150)	14900 (12200-17900)	0,31
Neutrófilos totales (cél/ μL) [†]			
No apendicitis	5200 (3500-8100)	5500 (3700-8400)	0,13
Apendicitis	11200 (8700-14200)	11900 (9300-15100)	0,31
Proteína C-reactiva (mg/L) [†]			
No apendicitis	3 (1-10)	4 (1-13)	0,04
Apendicitis	11 (4-52)	22 (7-76)	<0,01

Tabla 22. Características clínico-analíticas de los pacientes incluidos diferenciados por sexos. En los episodios con más de una visita, se incluyen los datos de la primera visita.

[†]: variable expresada en mediana y rango intercuartílico

[§]: datos no calculados en el total de la muestra

	Score de Alvarado >2	
	Hombres	Mujeres
Sensibilidad	98,5 (95,8 – 99,5)	97,2 (92,1 – 99,0)
Especificidad	35,0 (31,8 – 38,4)	30,7 (27,2 – 34,4)
Valor predictivo negativo	98,9 (96,9 – 99,6)	98,5 (95,7 – 99,5)
Valor predictivo positivo	28,0 (24,8 – 31,3)	18,8 (15,8 – 22,3)
Likelihood ratio negativo	0,04 (0,01 – 0,13)	0,09 (0,03 – 0,28)

Tabla 23. Rendimiento diagnóstico del Score de Alvarado en función del sexo.

8.5 RESULTADOS SOBRE LOS BIOMARCADORES

En la Tabla 24 se muestran las medianas y rangos intercuartílicos de cada biomarcador en función del diagnóstico anatomopatológico. Se puede apreciar cómo los valores de leucocitos totales, neutrófilos totales, el ratio neutrófilo-linfocito y el índice de inmunidad-inflamación sistémica se elevan en las apendicitis no complicadas, mientras que la PCR lo hace en estadios más avanzados, cuando nos encontramos ante una apendicitis complicada.

Diagnóstico anatomopatológico	Leucocitos totales	Neutrófilos totales	Ratio N/L	SIII	PCR	PCT
Apéndice normal / no operado (n=1445)	8800 (7000-11700)	5200 (3500-8100)	2,21 (1,31 – 4,78)	625,1 (356,2 – 1284,5)	4 (1-11)	0,05 (0,05-0,36)
Apendicitis flemonosa (n=229)	13900 (11700-16900)	11000 (8400-13700)	5,83 (3,78 – 9,67)	1545,0 (1067,1 – 2708,3)	11 (4-30)	0,06 (0,04-0,11)
Apendicitis gangrenosa (n=55)	16380 (12900-19800)	13900 (10200-16700)	12,29 (8,27 – 16,80)	3284,1 (1907,2 – 4719,6)	38 (8-106)	-
Apendicitis perforada (n=21)	15400 (14100-17500)	13200 (10800-14700)	9,86 (7,75 – 11,77)	3165,9 (2317,3 – 4689,5)	87 (52-219)	-
Peritonitis / absceso (n=6)	10600 (9700-17500)	9400 (7400-15400)	14,48 (9,88 – 15,40)	2873,1 (2648,5 – 3908,6)	79 (46-155)	-

Tabla 24. Valores de los diferentes biomarcadores en función del diagnóstico anatomopatológico. (N/L: neutrófilos/linfocitos; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; SIII: índice de inmunidad-inflamación sistémica)

En la Figura 25 se pueden observar las diferentes áreas bajo la curva de los biomarcadores estudiados.

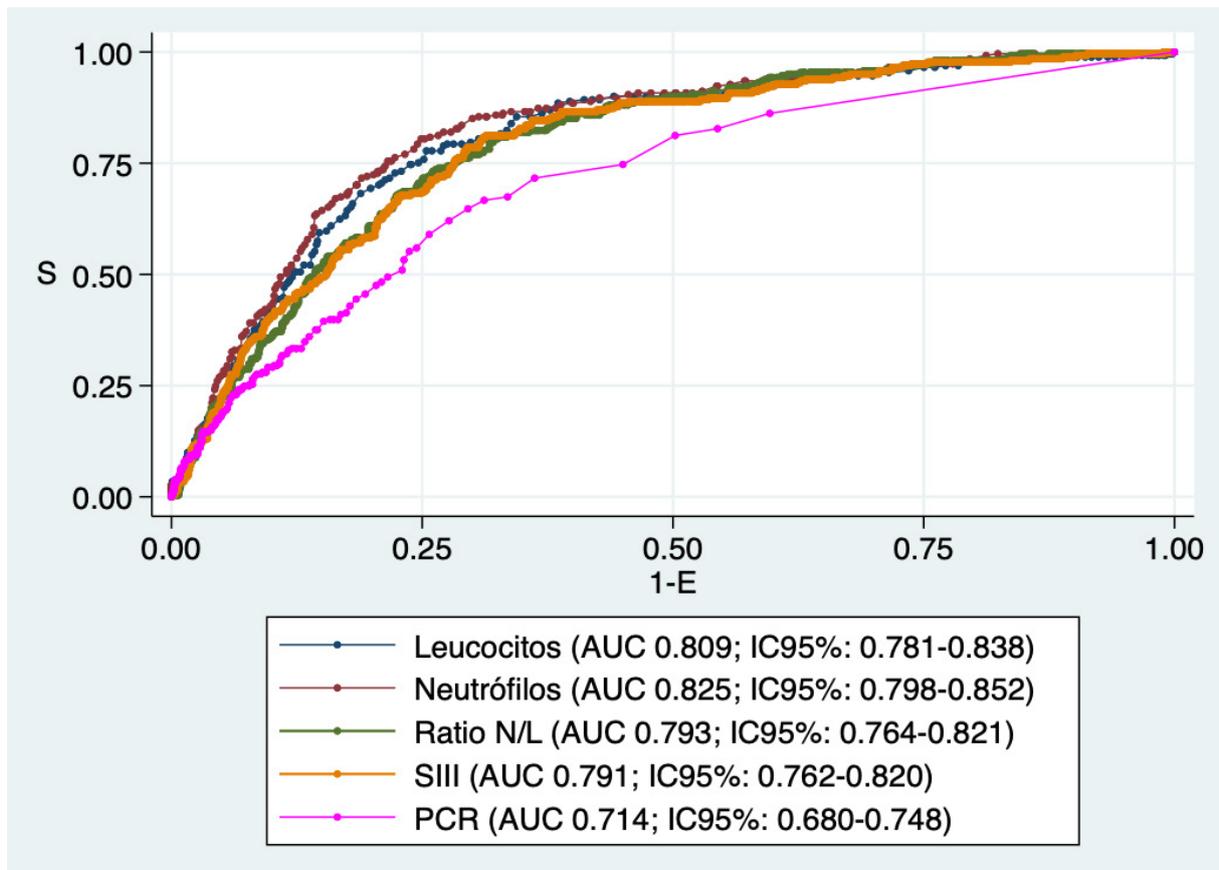
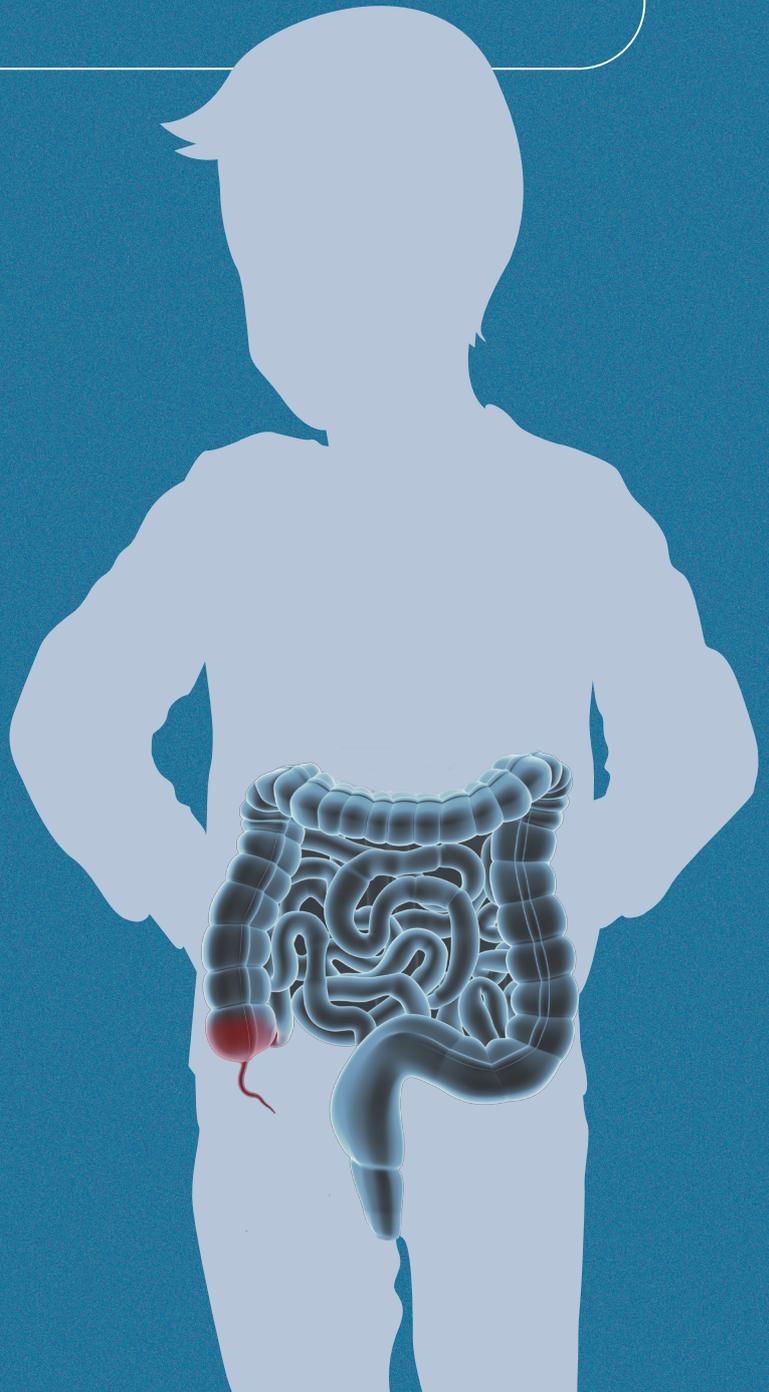


Figura 25. Área bajo la curva para el diagnóstico de apendicitis aguda del valor en sangre de leucocitos totales, recuento total de neutrófilos, ratio neutrófilo-linfocito (N/L), índice de inmunidad-inflamación sistémica (SIII) y proteína C-reactiva (PCR).

Tomando los límites habituales de los diferentes biomarcadores (leucocitos totales $<10\,000$ cél/ μL , neutrófilos totales <7500 cél/ μL , proteína C-reactiva <20 mg/L, ratio neutrófilo-linfocito $<2,36$ e índice de inmunidad-inflamación sistémica $<923 \times 10^9$), se calculó el valor predictivo negativo para pacientes con menor sintomatología. Esto último fue definido como un Score de Alvarado clínico, excluyendo los datos de laboratorio, de ≤ 2 . Los leucocitos totales demostraron un valor predictivo negativo de 98,5% (IC95% 96,9-99,3), los neutrófilos totales de 98,7% (IC95% 97,2-99,3), el ratio neutrófilo-linfocito de 98,4% (CI95% 96,5-99,2) y el índice de inmunidad-inflamación sistémica de 98,2% (CI95% 96,5-99,1), datos muy similares entre ellos. La proteína C-reactiva presentó un valor predictivo negativo algo más bajo, 95,6% (IC95% 93,4-97,1), pero no estadísticamente significativo. Además, la proteína C-reactiva obtuvo una sensibilidad del 21,4% (IC95% 10,2-39,5), identificando correctamente tan sólo 6 de las 28 apendicitis agudas. No se calculó el rendimiento de la procalcitonina, ya que el número de pacientes con un valor determinado de este biomarcador fue muy pequeño.

9. DISCUSIÓN





9. DISCUSIÓN

9.1 RENDIMIENTO DE LOS SIGNOS INDIRECTOS EN ECOGRAFÍA

Mediante la realización de este trabajo hemos observado que, en ecografías que no consiguen visualizar el apéndice, la ausencia de algunos signos indirectos ecográficos pueden guiarnos en el manejo de la apendicitis aguda en población pediátrica. En estos casos, tanto el líquido libre abdominal como la inflamación de la grasa periapendicular son los dos signos cuya ausencia puede orientarnos hacia un manejo conservador en pacientes con sospecha clínica de apendicitis.

La no visualización del apéndice es la limitación más frecuente en la realización de una ecografía en un paciente en el que se sospecha una apendicitis. Mediante esta prueba se busca alcanzar un resultado “positivo”, que asegure con alta probabilidad que nos encontramos ante una apendicitis, o “negativo”, en el que pueda descartarse de una forma fiable. Sin embargo, en ocasiones no se consigue visualizar esta estructura. Los factores que influyen en el éxito de esta prueba son variados. Al tratarse de una prueba dependiente del operador, la mayor experiencia de éste y un mayor tiempo de realización de la prueba parece que puedan influir positivamente en su visualización (245). Características propias del paciente como un mayor peso, una mayor edad o el sexo femenino, parecen complicar la visualización del apéndice en la ecografía. Otras características inherentes al paciente, como una localización retrocecal del apéndice, pueden dificultar también su completa visualización (246–248).

En nuestra muestra se consiguió visualizar adecuadamente el apéndice en un 46,1% de los pacientes, dato similar al descrito en otras series publicadas en pacientes pediátricos (249–251). En cuanto al porcentaje de pacientes con diagnóstico de apendicitis en los que el apéndice no era visualizado en nuestra muestra obtuvimos un 5% del total. Este porcentaje es concordante con lo publicado por Malia *et al.*, que lo cifra entre un 6% y un 10%, por Sola *et al.* con un 10% y por Williamson *et al.*, con un 11,9% de apendicitis en ecografías que no consiguen visualizar el apéndice (55,248,249). Con todo ello, podemos afirmar que la muestra analizada presenta datos consistentes con lo publicado previamente.

En relación a nuestro objetivo principal, estudios previos sugieren que la presencia de signos indirectos de apendicitis podrían ser útiles para confirmar o descartar la sospecha clínica de apendicitis (173,252). En nuestra muestra, la visualización de flemón, líquido libre abdominal, adenopatías o inflamación de la grasa en territorio periapendicular sí se correlacionaron con una apendicitis aguda, al igual que refleja Telesmanich *et al.* (173). Además, en estudios recientes, se remarca la presencia de los cambios inflamatorios en grasa periapendicular como un factor

independiente relacionado con apendicitis, tal y como detalla Zouari *et al.* (253). En dicho estudio, el otro elemento que se asociaba estadísticamente a apendicitis fue un Score de Alvarado de 6 o más puntos. Ambos factores combinados le otorgaban un VPP de apendicitis de un 100%. Otro estudio publicado en el año 2024, como el trabajo de Bravo *et al.*, revela un VPN de 98,8% en aquellos pacientes con un score pARC bajo y una ecografía que no visualizaba el apéndice pero que tampoco presentaba signos indirectos. Es preciso recalcar que se trata de un estudio retrospectivo con 448 pacientes (254). Otra variable que de manera aislada ha demostrado un VPN muy elevado en pacientes en los que no se visualiza el apéndice es la ausencia de leucocitosis (255).

En este trabajo hemos analizado inicialmente la correlación de los signos indirectos detectados en la ecografía, ajustados por potenciales factores de confusión que pudieran alterar la apreciación de imágenes de ecografía, como son la edad o el tiempo de evolución de los síntomas (256). Nuestro objetivo se centró en seleccionar aquellos hallazgos que nos permitiesen seleccionar a los pacientes de bajo riesgo de apendicitis. Los signos ecográficos que demostraron un mayor VPN fueron la presencia de líquido libre abdominal y los cambios inflamatorios en la grasa adyacente.

Existen modelos predictivos publicados previamente para pacientes en los que no se consigue visualizar el apéndice, como el elaborado por Malia *et al.* (55). Con respecto a este, nuestro modelo predictivo presenta la ventaja de ser más parsimonioso, con un menor número de variables, lo que facilita su aplicación práctica.

Nuestro modelo predictivo obtuvo un VPN de 99,4% para pacientes con una sospecha clínica baja o moderada (definida como Score de Alvarado menor de 7 puntos). La selección del punto de corte de 7 puntos en el Score de Alvarado para sospechas altas se basó en el estudio realizado por Pogorelić *et al.* (131).

Existe controversia a la hora de evaluar el rendimiento de un modelo predictivo, ya que el VPN depende de la prevalencia, y en sucesos poco probables, este puede estar sobrestimado. Por ello, a la hora de valorar el rendimiento de una herramienta de decisión clínica también debe tenerse en cuenta la sensibilidad, la cual en este caso fue de un 84,6%. Aun así, al aplicar el modelo en nuestra muestra, solamente habría 2 pacientes mal diagnosticados. Ninguno de ellos tuvo una apendicitis complicada y ambos referían un tiempo relativamente corto de síntomas, lo que puede dificultar el hallazgo de estos signos indirectos. Además, nuestro modelo presenta una especificidad aceptable, del 80%, lo que no implicaría un riesgo significativo de realización de apendicectomía en pacientes sanos.

Una limitación del modelo fue que, en aquellos pacientes con una sospecha clínica elevada (Score de Alvarado mayor o igual a 7 puntos), la sensibilidad de los signos indirectos estudiados bajaba hasta un 66%. De este modo, no se conseguía diagnosticar correctamente a seis pacientes. Todos ellos presentaban una duración de los síntomas igual o inferior a 12 horas, lo que apoya la teoría de que con tan poco tiempo de evolución los signos indirectos no parecen ser tan útiles, ya que

pueden no estar presentes tampoco en pacientes con apendicitis. Sin embargo, nuestros resultados no nos permiten confirmar ni descartar esta hipótesis.

Es importante recalcar que en nuestro estudio se consideraron como no visualizados los apéndices que no se consiguieron visualizar en su totalidad. Sin embargo, estudios recientes como el de Debnath *et al.*, ofrecen unas cifras similares a las de este trabajo en apéndices parcialmente visualizados, con o sin signos indirectos, que en aquellos en los que no se visualiza completamente (247).

Actualmente no existe consenso sobre cuál sería la mejor estrategia ante ecografías en las que no se visualiza el apéndice. En aquellos pacientes con sospecha clínica alta (Score de Alvarado ≥ 7 puntos) pero sin los signos indirectos descritos, una medida apropiada a tomar podría ser repetir la ecografía en 12-24 horas. Esta recomendación se apoya en investigaciones como la de Stewart *et al.*, en la cual describen una ratio de apendicitis complicadas muy bajo en ecografías en las que no se visualiza el apéndice (257). Por lo tanto, en caso de estar ante una apendicitis aguda, lo más probable es que esta sea una apendicitis no complicada que no comprometa la seguridad del paciente por diagnosticarse o intervenirse unas horas más tarde. Hasta la repetición de la ecografía parece razonable mantenerse observado en el hospital, donde se intervendría para un adecuado control de los síntomas mientras el paciente se encuentra en ayunas ante una posible intervención quirúrgica. En casos concretos en los que el paciente tuviera buen control del dolor, estuviese hemodinámicamente estable, con buen acceso al hospital y adecuada supervisión familiar, podría valorarse el alta a domicilio. Algunos autores plantean, como opción en estos pacientes, la realización de una TC abdominal si no se consigue visualizar el apéndice (252,258). Sin embargo, por lo comentado previamente y con el objetivo de evitar radiación ionizante, nuestra recomendación consiste en la observación hospitalaria con repetición de la ecografía en 12-24 horas. Reservaríamos la TC para pacientes puntuales con sospecha de apendicitis complicada o con un mayor tiempo de evolución, lo que parece asociarse a complicación.

En nuestra muestra resulta seguro que en aquellos pacientes con sospecha clínica baja o moderada (Score de Alvarado < 7 puntos) y sin signos indirectos en la ecografía, pueda optarse por el alta domiciliaria explicando signos de alarma para la reconsulta. Es preciso matizar que especialmente en aquellos pacientes con sospecha moderada (Score de Alvarado 4-6 puntos) el manejo expectante debería valorarse ser llevado a cabo bajo observación hospitalaria en función del criterio del clínico y/o las características del paciente (259). Algoritmos similares han sido formulados previamente con más variables añadidas, como el valor de proteína C-reactiva o la persistencia de dolor en FID (248).

9.2 MANEJO DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE APENDICITIS AGUDA

Un tema controvertido en la actualidad es el manejo terapéutico de los pacientes. En nuestra muestra, el 100% de los pacientes con sospecha de apendicitis aguda fue sometido a apendicectomía. Ninguno de ellos fue tratado mediante manejo conservador con antibioterapia intravenosa. Esta decisión está tomada por el cirujano responsable, quien tomaba datos de historia, exploración, analítica y prueba de imagen para realizar la intervención quirúrgica, en caso de considerar elevada la sospecha de apendicitis aguda. En caso contrario, el paciente era dado de alta a domicilio sin más tratamiento que analgesia.

Sin embargo, el último consenso de la World Society of Emergency Surgery (WSES), publicado por Di Saverio *et al.* en 2020, establece la antibioterapia intravenosa sin cirugía como primera línea de tratamiento en las apendicitis agudas no complicadas (101). Numerosas revisiones sistemáticas se han realizado en los últimos años sobre los estudios que comparan ambos tratamientos (230,260,261).

La última revisión de Cochrane publicada en el año 2024, si bien es cierto que subraya una evidencia aún baja en este campo, establece que entre un 24% y un 38% de estos pacientes acaban precisando cirugía en el primer año del diagnóstico (262). Bajo su criterio, no es posible actualmente tomar más conclusiones. Por ejemplo, respecto al tiempo de estancia hospitalaria, solamente se reduciría en 0,5 días en el grupo apendicectomizado, al igual que publica Zagales *et al.* en su metaanálisis. Parece cuanto menos discutible que este valor sea clínicamente relevante. Tampoco existe consenso sobre si la tasa de complicaciones es mayor en alguno de los dos grupos (260).

No obstante, existiendo ambas opciones y no habiendo un beneficio claro de una u otra, nuestra consideración es que debería seleccionarse adecuadamente a los pacientes a los que ofrecer tratamiento conservador y consensuar con el paciente y sus familiares o tutores la mejor estrategia de tratamiento.

9.3 INFLUENCIA DEL SEXO BIOLÓGICO

Uno de los objetivos secundarios de este trabajo era evaluar la influencia del sexo biológico en el manejo de estos pacientes. Algunos trabajos han mostrado diferencias entre sexos tanto en la prevalencia de la enfermedad como en el rendimiento de las pruebas de imagen o de la cirugía (54,55,146,263).

En nuestra muestra no objetivamos diferencias significativas en las características de presentación de la enfermedad ni en el rendimiento del Score de Alvarado o del PAS. Esto es concordante con la literatura existente, donde no parece haberse encontrado tampoco ningún patrón clínico asociado a ningún sexo en particular (54). Aunque se ha intentado buscar un score con mayor rendimiento en alguno de los dos sexos en adultos, no se ha observado ninguna diferencia en la población pediátrica (264). No obstante, la escala pARC sí tiene en cuenta que la prevalencia de apendicitis aguda en población pediátrica es mayor en el sexo masculino, sin conocer exactamente el por qué. De hecho, Kharbanda *et al.* sí que decidieron incorporarlo en su calculadora de riesgo de apendicitis (146).

No hubo diferencias entre sexos en el porcentaje de pacientes con prueba de imagen realizada. No obstante, las mujeres fueron sometidas a un mayor número de ecografías y se consiguió visualizar el apéndice en un menor número de ellas, aunque no de forma significativa. Esta diferencia en la falta de visualización del apéndice sí que fue significativa en otras cohortes, como la de Malia *et al.* (55). Salö *et al.* también objetivaron un mayor número de ecografías realizadas en mujeres de forma significativa (54). Aunque nuestros datos no permiten explicar las causas de este mayor número de pruebas de imagen y menor rendimiento en la población femenina, es probable que el hecho de que la patología ovárica pueda generar una clínica similar a la apendicitis aguda sea un factor causal importante.

La tasa de apendicectomías negativas o “apendicitis blancas” se duplicó en mujeres con respecto a los varones de nuestra población, de forma estadísticamente significativa. La mayoría de estudios que analizan las diferencias entre sexos, recalcan una mayor tasa de “apendicitis blancas” en población femenina, incluido el de Bachur *et al.* con casi 9 millones de visitas analizadas (263). En dicho estudio, las niñas mayores de 10 años demostraron estar sometidas a un mayor número de apendicectomías innecesarias. En nuestra muestra un 38,8% de pacientes con baja sospecha clínica (Score de Alvarado ≤ 3 puntos) fueron sometidos a ecografía. Teniendo en cuenta el menor rendimiento, ya comentado, de la ecografía en mujeres, podría suponer una explicación a esta mayor proporción de apendicectomías negativas.

En nuestra muestra no hemos observado las diferencias entre apendicitis complicadas y no complicadas en ambos sexos descritas en otras series (54,265). En cualquier caso, es probable que el pequeño número total de pacientes con apendicitis complicadas sea la causa de esta discordancia con la literatura existente.

Es difícil determinar si estos hallazgos referentes a las diferencias entre sexos son lo suficientemente relevantes como para tenerse en consideración por pediatras y cirujanos en la toma de decisiones. Podría valorarse prolongar la observación de la paciente o repetir nuevas pruebas de imagen antes de indicar una cirugía que pueda ser negativa en la población femenina, especialmente si la sospecha clínica inicial es baja o moderada y no hay signos de complicación en la ecografía.

9.4 RENDIMIENTO DE LOS BIOMARCADORES

En los últimos años se están llevando a cabo multitud de estudios que analizan los biomarcadores clásicos (leucocitos totales, neutrófilos totales, proteína C-reactiva, etc.), biomarcadores nuevos y la combinación entre ellos mismos y con ítems clínicos para el diagnóstico de la apendicitis aguda (87,146,159). Pese a la abundancia de estudios a este respecto, no se ha encontrado ningún biomarcador o combinación de ellos claramente superior al resto (104). De hecho, estudios como el de Simon *et al.* muestran que la valoración clínica por personal debidamente formado tiene un rendimiento diagnóstico adecuado, sin necesidad de realizar una analítica sanguínea, en dolores abdominales con bajo riesgo de apendicitis (266).

Los parámetros analíticos son de utilidad en cuanto a la decisión posterior sobre la evaluación por Cirugía o la solicitud de una prueba de imagen. En nuestro análisis no hemos encontrado que ningún biomarcador presente un rendimiento estadísticamente superior a otros para diagnosticar o descartar apendicitis aguda. Los leucocitos y los neutrófilos presentaron el mayor valor de área bajo la curva (AUC) con 0,81 y 0,82, respectivamente. Son valores elevados, pero no suficientes como para plantearse su uso como única herramienta diagnóstica. El índice de inmunidad-inflamación sistémica y el ratio neutrófilo-linfocito, ambos con un AUC de 0,79, y la PCR, con 0,71, tampoco ofrecen ventajas respecto a los previos en este caso. Algunos autores describen una mejora en el rendimiento del hemograma cuando a este se suma la PCR, especialmente en apendicitis complicadas (101).

Si hay un punto del proceso diagnóstico donde los biomarcadores podrían resultar especialmente útiles es en las fases iniciales de apendicitis no complicadas. En estos casos podrían evitar la realización de una prueba de imagen o la derivación a Cirugía. En este sentido, en nuestra muestra hemos encontrado valores predictivos negativos superiores al 95% en todos ellos, y superiores al 98% en todos salvo la proteína C-reactiva. Nuestros resultados son similares a los de estudios previos que han evaluado también el VPN de diferentes biomarcadores en la apendicitis aguda. En la mayoría de ellos se han obtenido valores elevados como para recomendar su uso aunque tampoco ninguno se ha demostrado superior a los otros (105,121,267). Sin embargo, su utilidad plantea más dudas en las apendicitis complicadas, en las que la exploración abdominal suele ser más patológica, pues asocian generalmente defensa abdominal y peritonismo. Dado que las pruebas de imagen tienen un rendimiento diagnóstico superior a los biomarcadores, seguramente en estas situaciones clínicas se tomen decisiones en función de sus hallazgos. Sí que es posible, en cualquier caso, que presentando una PCR elevada y existiendo una sospecha de complicación, se pudiesen acortar tiempos hasta la cirugía.

Aunque nuestro estudio no incorporaba un análisis coste-beneficio con un diseño adecuado, la interpretación de nuestros resultados invita a pensar que no hay motivo para añadir otras determinaciones analíticas al clásico hemograma en el manejo de las sospechas de apendicitis agudas en pacientes pediátricos. Esto se debe a que el mayor VPN lo han mostrado los recuentos

de leucocitos y neutrófilos totales en sangre, cuya lectura e interpretación es más sencilla que las del índice N/L y el SII al no requerir cálculos intermedios, y su coste económico es menor que el de la PCR.

En definitiva, aunque existen resultados prometedores con algunos biomarcadores, no se ha demostrado ninguno claramente superior en apendicitis agudas no complicadas. Es aquí donde habría que poner el foco, debido a que en apendicitis complicadas la clínica es más clara y las pruebas de imagen más útiles que la propia analítica. Además, deben buscarse biomarcadores accesibles y costo-efectivos para que su aplicación sea universal.

9.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existen algunas limitaciones en este trabajo que deben tenerse en consideración. La primera de ellas es que se trata de un estudio unicéntrico, por lo que nuestros resultados y recomendaciones podrían no ser reproducibles en otras unidades de urgencias pediátricas. Además, podría darse el caso de que el paciente hubiera consultado tras la primera visita en otro hospital, público o privado. Dado que los informes fueron obtenidos de la base de datos compartida entre los dos hospitales públicos, donde se encuentra la única unidad pública de Cirugía Pediátrica de Valladolid, podemos tener la certeza de que ningún paciente reconsultó en el otro hospital público. Sí que es posible que hubiese sido operado en un hospital privado. No obstante, de haber algún paciente en esta situación, creemos que no representaría un porcentaje relevante de la muestra. Tampoco es posible descartar que alguno de los pacientes dados de alta por el pediatra o por el cirujano tuviera una apendicitis aguda que se autolimitara en domicilio. Aunque esta última posibilidad sí que parece altamente improbable, dado el curso habitual de la enfermedad y que de forma rutinaria no se prescribe tratamiento antibiótico domiciliario en nuestro medio.

Un riesgo inherente a cualquier estudio retrospectivo es la probable pérdida de pacientes durante el proceso de recogida de datos. En nuestro caso, partimos de una muestra muy amplia, y solamente un 5,9% de los pacientes inicialmente seleccionados fueron excluidos por no encontrarse el informe en la base de datos o ser este ilegible. Tampoco se estandarizó una recogida de datos en los informes de alta ni en los informes radiológicos, lo que pudo dificultar la realización de la base de datos. De hecho, una limitación mayor a tener en cuenta en este estudio es que el cálculo del Score de Alvarado se llevó a cabo de forma retrospectiva, lo que conllevó la exclusión de un 2,7% de la muestra inicialmente seleccionada. Por consenso entre el equipo investigador, se estableció que aquellos signos y síntomas que no se incluían en el informe se considerarían como ausentes o negativos. Esto se decidió así dado que es lo que habitualmente sucede en la práctica clínica, pero es imposible descartar que en algún paciente estuvieran presentes y no se reflejaran en el informe. No obstante, consideramos que el amplio tamaño muestral, y la concordancia entre nuestros resultados y los de otras series publicadas, permite pensar que los resultados no estarían sesgados por la existencia de algún paciente en esta situación. Los apéndices parcialmente visualizados se categorizaron como no visualizados con el objetivo de facilitar su análisis.

La que seguramente sea la limitación más importante de este trabajo es el hecho de que un diseño retrospectivo implica no poder conocer el grado de sospecha clínica del médico. Según el protocolo de manejo del abdomen agudo en nuestro hospital, se realiza una analítica sanguínea inicialmente a cada paciente con sospecha clínica. Posteriormente, quedaría a criterio del facultativo la solicitud de pruebas de imagen y la derivación a Cirugía Pediátrica. Por este motivo, se incluyeron los pacientes cuyo síntoma principal en triage fuese “dolor abdominal” y en los que se había llevado a cabo una analítica con hemograma. Los pacientes menores de 3 años fueron excluidos, dado que la apendicitis aguda es un diagnóstico inusual en esta franja de edad, siendo las infecciones gastrointestinales la causa más frecuente de dolor abdominal.

Los investigadores éramos conscientes del posible sesgo de inclusión que supone este criterio de inclusión *por aproximación*. No obstante, aunque no puede descartarse del todo, el hecho de que nuestra muestra presente una prevalencia de apendicitis aguda similar a otros estudios prospectivos llevados a cabo nos hace pensar que los criterios de inclusión establecidos fueron adecuados para seleccionar una cohorte de estudio apropiada.

Otra limitación es el hecho de no haberse calculado un tamaño muestral *a priori*. Se seleccionó una muestra de conveniencia, estableciendo el periodo de estudio desde la fecha en la que la historia clínica digital se implementó en el hospital. La dificultad para recuperar la información de los pacientes atendidos antes de esta fecha propició que el número de apendicitis incluidas fuese bajo, y que algunos signos indirectos ecográficos solamente se encontrasen en pocos pacientes, resultando en intervalos de confianza amplios.

A nivel estadístico, otra limitación del trabajo fue que no se establecieron umbrales de probabilidad *a priori* para definir la sensibilidad o la especificidad, aunque guías como la TRIPOD sugieren llevarlo a cabo (268). Con el tipo de estudio planteado no es posible, por lo que se debería realizar en un futuro un estudio prospectivo, y seguramente multicéntrico, para validar el modelo predictivo derivado del mismo. Además, la poca prevalencia de apendicitis en pacientes con Score de Alvarado bajo, podría haber sobrestimado los valores de valor predictivo negativo.

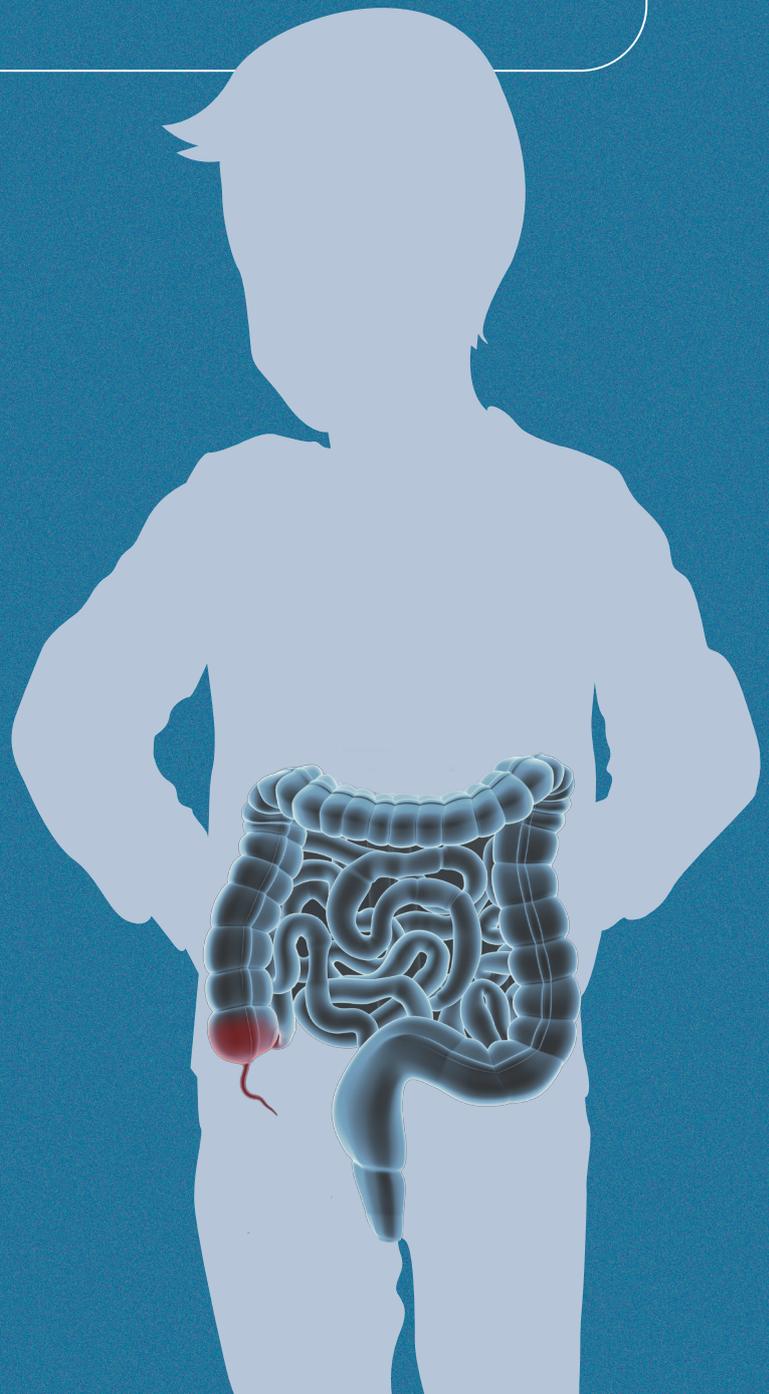
Otra limitación del análisis estadístico fue debida a que existen ciertos episodios que cuentan con varias visitas y, por ello, con varias ecografías realizadas en un mismo episodio. Por lo tanto, no puede excluirse completamente la colinealidad entre algunas variables. Sin embargo, de entre los 496 episodios en los que no se consiguió visualizar el apéndice, solamente en 15 de ellos el paciente fue ecografiado en 2 ocasiones sin conseguir visualizar el apéndice. Así pues, aunque pudiera existir cierto grado de colinealidad entre las variables, es poco probable que haya contribuido de forma significativa a sobrestimar los resultados.

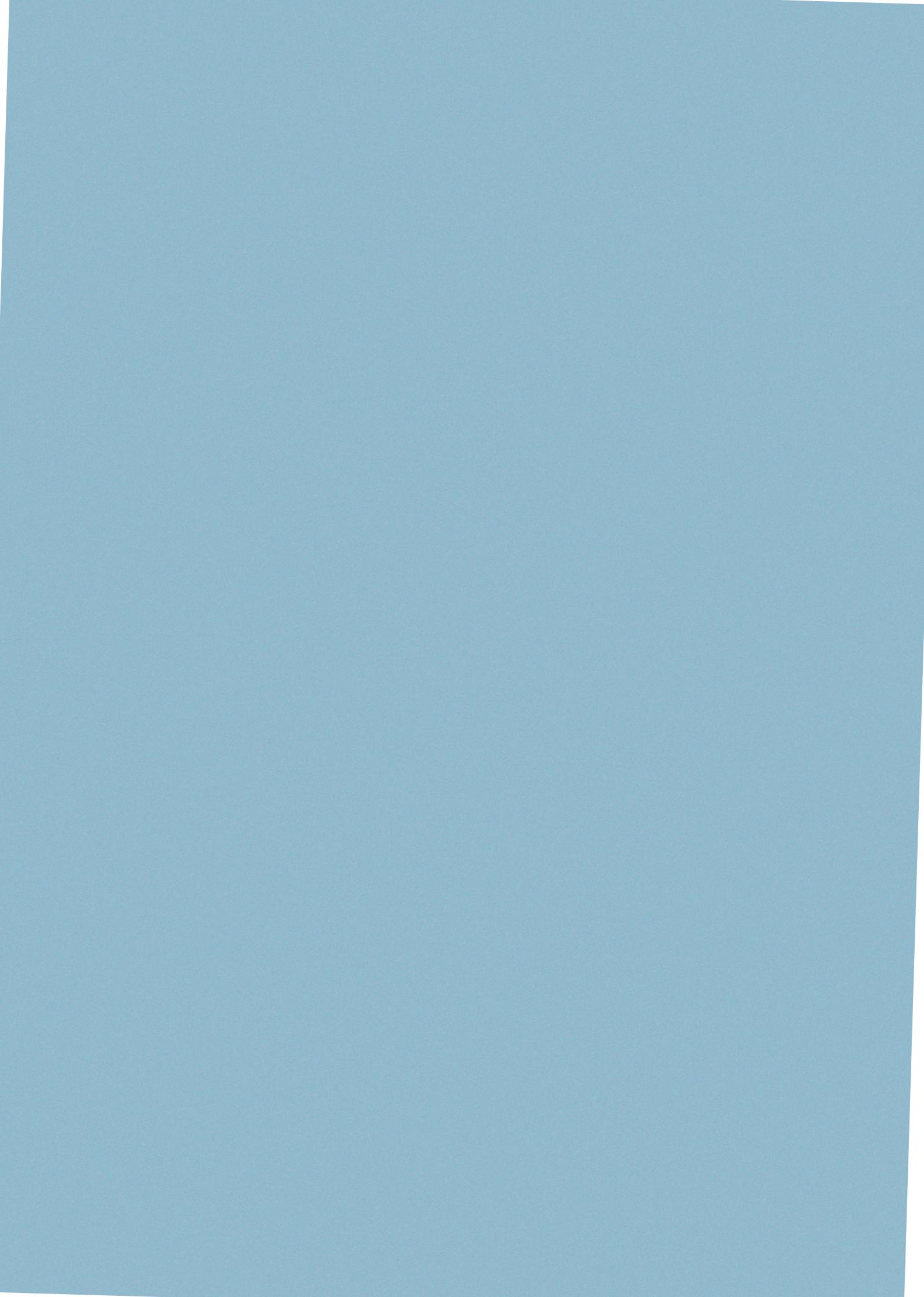
Otro punto a tener en cuenta es que no se identificó al radiólogo que llevó a cabo la ecografía, por lo que no pudo introducirse la variabilidad interobservador como un factor de confusión en el análisis multivariante. No obstante, esta variabilidad inherente a una prueba observador-dependiente sería similar a la que ocurre en la práctica clínica individual, por lo que no creemos que ponga en riesgo la fiabilidad de los resultados. Lo que no se realizaron son ecografías a pie de cama por personal no radiólogo, ya que aunque existen resultados prometedores en este aspecto, no se contaba con personal debidamente formado (269).

Además, debido a la edad de las pacientes, no se llevaron a cabo ecografías vaginales en ningún caso siendo todas ellas realizadas vía abdominal. Esto supone un menor rendimiento de la prueba en la evaluación de patología ginecológica. Si bien, es el proceder habitual a esta edad para la evaluación inicial de esta patología en nuestro medio.

En cuanto a los biomarcadores, y por el hecho de incluir a los pacientes con hemograma realizado, conocemos los leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas de todos los pacientes de la muestra. Sin embargo, la muestra de proteína C-reactiva y, especialmente, de procalcitonina, es más reducida. Esto se debe a que PCR y PCT eran solicitadas a criterio médico. No obstante, el número de pacientes apendicectomizados con diagnóstico anatomopatológico de apendicitis flemonosa o con apéndice normal fue lo suficientemente grande para observar que los niveles de procalcitonina no se modificaban entre ambos grupos.

10. CONCLUSIONES

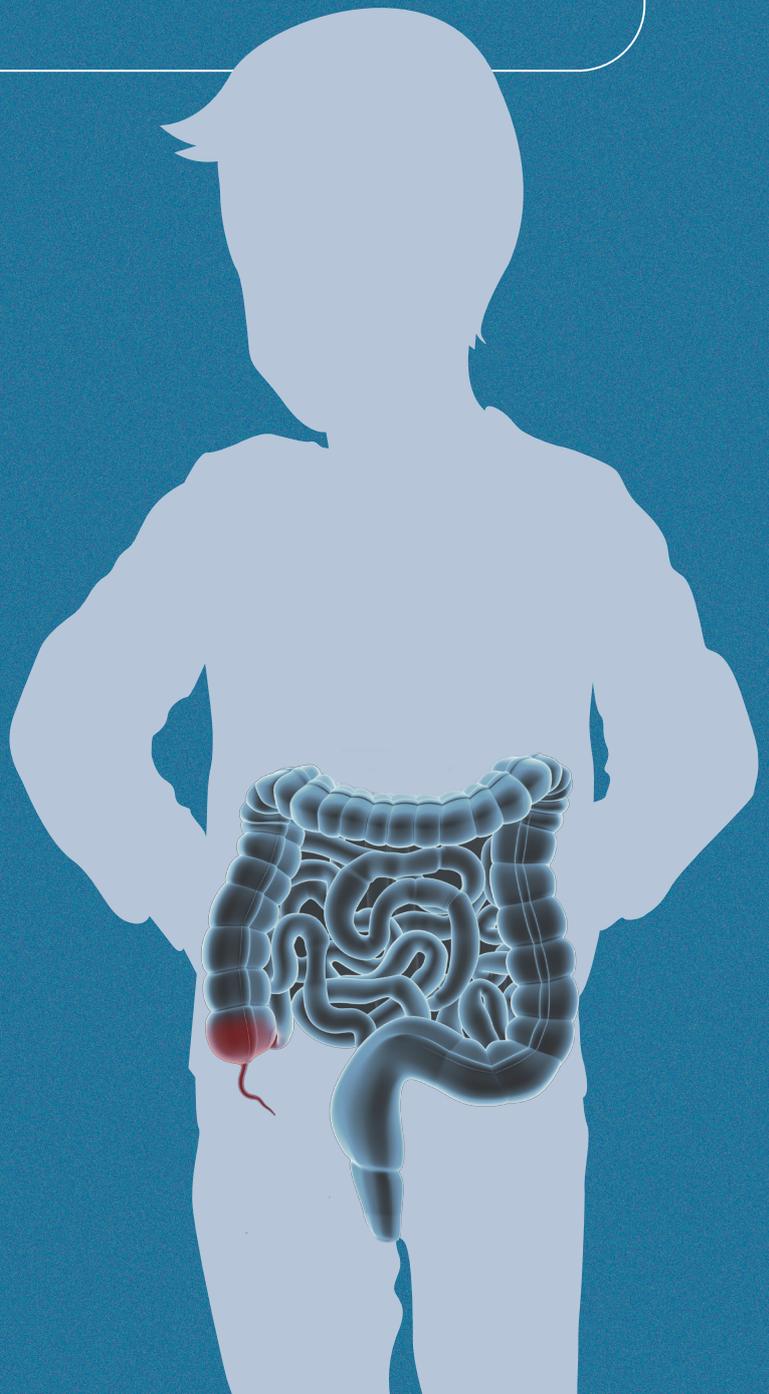


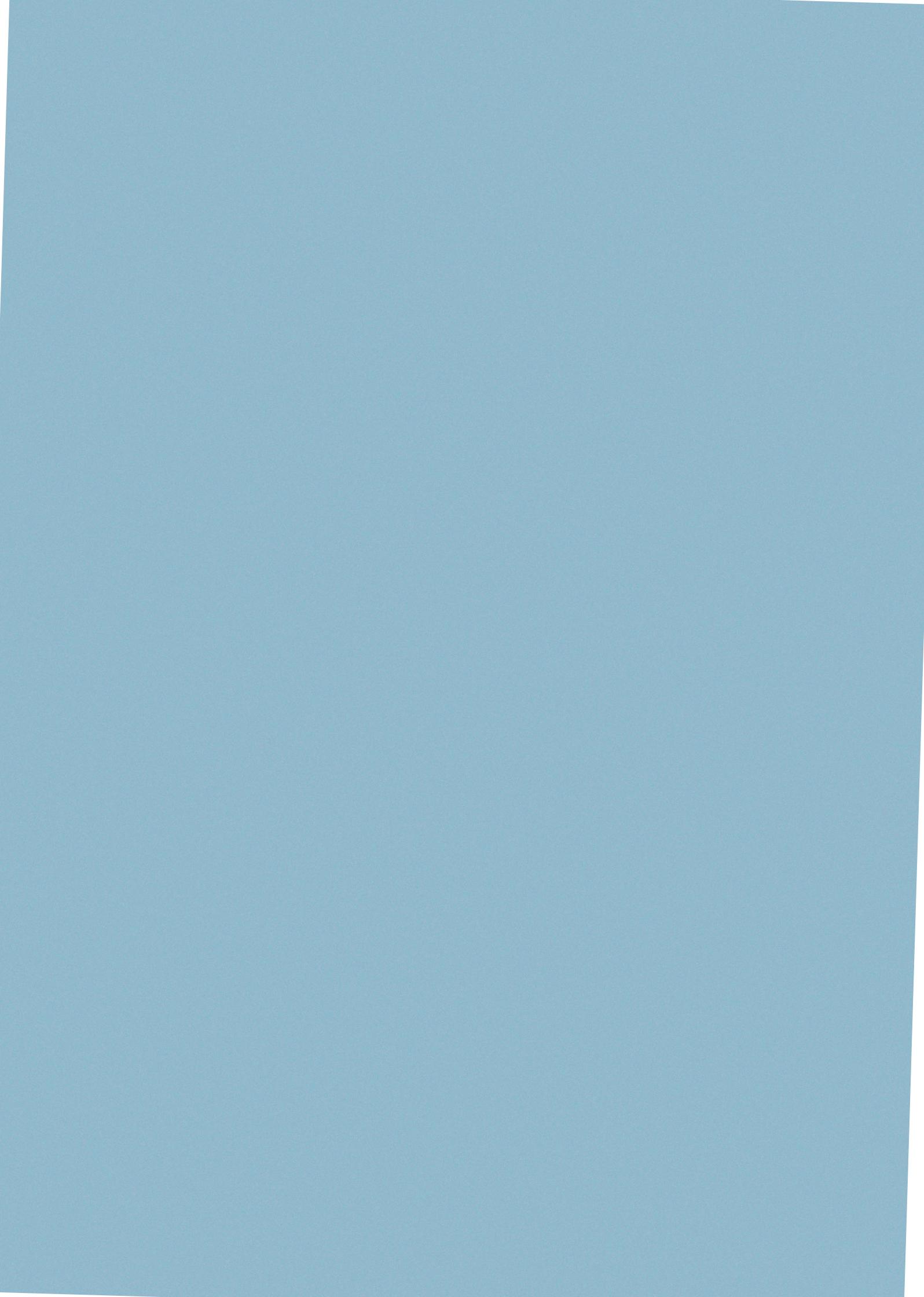


10. CONCLUSIONES

1. Los pacientes pediátricos con sospecha de apendicitis aguda y un Score de Alvarado menor o igual a 7 puntos, en los cuales el apéndice no se visualiza en la ecografía pero que en ella no presentan líquido libre abdominal ni inflamación de grasa adyacente tienen un bajo riesgo de apendicitis aguda, y podrían ser manejados de forma expectante.
2. Las características clínicas y analíticas de los pacientes con sospecha de apendicitis aguda en nuestra población, así como la prevalencia del diagnóstico definitivo, no difieren de las publicadas en la literatura.
3. Pese a que hay guías clínicas que lo sugieren como una opción válida en Pediatría, el manejo conservador de las apendicitis agudas, con antibioterapia y sin cirugía, no fue una opción utilizada en los pacientes de nuestra muestra.
4. Las mujeres en edad pediátrica con sospecha de apendicitis aguda son sometidas a un mayor número de ecografías y presentan una tasa mayor de “apendicitis blancas” o apendicectomías negativas.
5. De los diferentes biomarcadores estudiados (leucocitos totales, neutrófilos totales, proteína C-reactiva, ratio neutrófilo-linfocito e índice de inmunidad-inflamación sistémica), ninguno ha demostrado un rendimiento diagnóstico superior al resto en las fases iniciales de las apendicitis agudas.

11. BIBLIOGRAFÍA





11. BIBLIOGRAFÍA

1. Reust CE, Williams A. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2016;93(10):830-7.
2. Scholer SJ, Pituch K, Orr DP, Dittus RS. Clinical outcomes of children with acute abdominal pain. *Pediatrics*. 1996;98(4 Pt 1):680-5.
3. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982.
4. Raymond M, Marsicovetere P, DeShaney K. Diagnosing and managing acute abdominal pain in children. *J Am Acad Physician Assist*. 2022;35(1):16-20.
5. Patterson JW, Kashyap S, Dominique E. Acute Abdomen. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459328/>
6. Bhatnagar S, Bhatnagar V, Bhatia V. Acute abdomen. En: Choudhary P, Bagga A, Chugh K, Ramji S, editores. *Principles of pediatric and neonatal emergencies*. 3ª edición. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2011. p. 645-54.
7. Rabah R. Pathology of the appendix in children: An institutional experience and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2007;37(1):15-20.
8. Martínez A, Herranz Aguirre M. Apendicitis aguda. En: Benito J, Luaces C, Mintegi S, Pou J, editores. *Tratado de Urgencias en Pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 717-27.
9. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98(1):25-33.
10. 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*. 1969;26(3):153-66.
11. Pham XBD, Sullins VF, Kim DY, Range B, Kaji AH, de Virgilio CM, et al. Factors predictive of complicated appendicitis in children. *J Surg Res*. 2016;206(1):62-6.
12. Olivia Rodríguez-Pastor S, Pedrero Segura E, García Requena E. Estado actual del dolor abdominal agudo en urgencias de pediatría. *Rev Esp Pediatr*. 2015;71(5):272-80.
13. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. *Gastrointestinal Emergencies*. 1996;14(4):653-71.
14. Vitetta L, Chen J, Clarke S. The vermiform appendix: An immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clin Sci*. 2019;133(1):1-8.
15. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(1):1-9.

16. Kyriazis AA, Esterly JR. Development of lymphoid tissues in the human embryo and early fetus. *Arch Pathol.* 1970;90(4):348-53.
17. Moore K, Dalley A, Agur A. *Clinically Oriented Anatomy.* 7ª edición. Moore K, Dalley A, Agur A, editores. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 249 p.
18. Ray S, Gupta UK, Prakash G, Kumar S. Clinicopathological Profile of Appendicular Disease in Children: A Tertiary Health Care Center Study. *Cureus.* 2023;15(9).
19. Di Buono G, Buscemi S, Galia M, Maienza E, Amato G, Bonventre G, et al. Acute appendicitis and situs viscerum inversus: radiological and surgical approach-a systematic review. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):85.
20. Misdraji J, Graeme-Cook FM. Miscellaneous conditions of the appendix. *Semin Diagn Pathol.* 2004;21(2):151-63.
21. O'Connor CE, Reed WP. In vivo location of the human vermiform appendix. *Clin Anat.* 1994;7(3):139-42.
22. Ung C, Chang ST, Brooke Jeffrey R, Patel BN, Olcott EW. Sonography of the normal appendix: Its varied appearance and techniques to improve its visualization. *Ultrasound Q.* 2013;29(4):333-41.
23. 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.
24. Arnbjornsson E, Bengmark S. Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis. *Acta Chir Scand.* 1983;149(8):789-91.
25. Bonilla L, Gálvez C, Medrano L, Benito J. Impact of COVID-19 on the presentation and course of acute appendicitis in paediatrics. *An Pediatr.* 2021;94(4):245-51.
26. Lamps LW. Appendicitis and infections of the appendix. *Semin Diagn Pathol.* 2004;21(2):86-97.
27. Lamps LW. Infectious Causes of Appendicitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(4):995-1018.
28. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE, Downes J, Summanen P, Talan DA, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis - Revisited. *Ann Surg.* 1990;211(2):165-71.
29. Vázquez Estévez J, Sánchez Galán A. Urgencias quirúrgicas en cirugía pediátrica. En: Pérez Díaz M, Ceballos Esparragón J, editores. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía de Urgencias. Volumen II.* Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2019. p. 229-34.
30. Jumah S, Wester T. Non-operative management of acute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):11.
31. Swischuk LE, Chung DH, Hawkins HK, Jadhav SP, Radhakrishnan R. Non-fecalith-induced appendicitis: etiology, imaging, and pathology. *Emerg Radiol.* 2015;22(6):643-9.
32. Dzabic M, Boström L, Rahbar A. High prevalence of an active cytomegalovirus infection in the appendix of immunocompetent patients with acute appendicitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(2):236-41.
33. Toumi Z, Chan A, Hadfield MB, Hulton NR. Systematic review of blunt abdominal trauma as a cause of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(6):477-82.

34. Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC. Superficial mucosal ulceration and the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg.* 1971;122(3):378-80.
35. Stangl PC, Herbst F, Birner P, Oberhuber G. Crohn's disease of the appendix. *Virchows Arch.* 2002;440(4):397-403.
36. Teixeira FJR, Couto Netto SD, Akaishi EH, Utiyama EM, Menegozzo CAM, Rocha MC. Acute appendicitis, inflammatory appendiceal mass and the risk of a hidden malignant tumor: a systematic review of the literature. *World J Emerg Surg.* 2017;12:12.
37. Sin IC, Ling ET, Prentice RS. Burkitt's lymphoma of the appendix: Report of two cases. *Hum Pathol.* 1980;11(5):465-70.
38. Uwaezuoke S, Udoye E, Etebu E. Endometriosis of the Appendix Presenting as Acute Appendicitis: A Case Report and Literature Review. *Ethiop J Health Sci.* 2013;23(1):69-72.
39. Traeger L, Kundu N, Kiu A. Midgut volvulus imitating acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2021;91(4):E247-8.
40. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van Den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The link between the appendix and ulcerative colitis: Clinical relevance and potential immunological mechanisms. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):163-9.
41. Abdullgaffar B. Diverticulosis and diverticulitis of the appendix. *Int J Surg Pathol.* 2009;17(3):231-7.
42. Proctor DW, Goodall R, Borsky K, Salciccioli JD, Marshall DC, Shanmugarajah K, et al. Trends in the mortality, incidence and disability-adjusted life-years of appendicitis in EU15+ countries: an observational study of the Global Burden of Disease Database, 1990-2019. *Int J Surg.* 2023;109(9):2608-13.
43. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg.* 2012;10(3):115-9.
44. Davies GM, Dasbach EJ, Teutsch S. The Burden of Appendicitis-Related Hospitalizations in the United States in 1997. *Surg Infect (Larchmt).* 2004;5(2):160-5.
45. Fitz R. On perforating inflammation of the vermiform appendix with special reference to its early diagnosis and treatment. *N Engl J Med.* 1935;213(6):245-8.
46. Wysocki AP, Allen J, Rey-Conde T, North JB. Mortality from acute appendicitis is associated with complex disease and co-morbidity. *ANZ J Surg.* 2015;85(7-8):521-4.
47. Miscia ME, Lauriti G, Di Renzo D, Cascini V, Lisi G. Management and outcomes of acute appendicitis in children during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2024;40(1):11.
48. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does This Child Have Appendicitis? *JAMA.* 2007;298(4):438-51.
49. García Camiño E, Campillo López F, Delgado Díez B, Ballesteros Moya E, Calle Gómez A, Martín Sánchez J. Appendicitis in children under four years. Identifying signs, symptoms, laboratory and imaging parameters for an early diagnosis. *Rev Peidatria Aten Primaria.* 2014;16:213-8.

50. Karaman A, Çavuşoğlu YH, Karaman I, Çakmak O. Seven cases of neonatal appendicitis with a review of the English language literature of the last century. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(11):707-9.
51. Sakellaris G, Tilemis S, Charissis G. Acute appendicitis in preschool-age children. *Eur J Pediatr.* 2005;164(2):80-3.
52. He K, Cramm SL, Rangel SJ. Contemporary Epidemiology of and Risk Factors Associated with Removal of a Pathologically Normal Appendix in Children with Suspected Appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2023;58(9):1613-7.
53. Lee SL, Stark R, Yaghoubian A, Shekherdimian S, Kaji A. Does age affect the outcomes and management of pediatric appendicitis? *J Pediatr Surg.* 2011;46:2342-5.
54. Salö M, Ohlsson B, Arnbjörnsson E, Stenström P. Appendicitis in children from a gender perspective. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(9):845-53.
55. Malia L, Sturm JJ, Smith SR, Brown RT, Campbell B, Chicaiza H. Diagnostic accuracy of laboratory and ultrasound findings in patients with a non-visualized appendix. *Am J Emerg Med.* 2019;37(5):879-83.
56. Gray DT, Mizrahi T. Trends in Appendicitis and Perforated Appendicitis Prevalence in Children in the United States, 2001-2015. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2023484.
57. Guagliardo MF, Teach SJ, Huang ZJ, Chamberlain JM, Joseph JG. Racial and Ethnic Disparities in Pediatric Appendicitis Rupture Rate. *Acad Emerg Med.* 2003;10(11):1218-27.
58. Caperell K, Pitetti R, Cross KP. Race and Acute Abdominal Pain in a Pediatric Emergency Department. *Pediatrics.* 2013;131(6):1098-106.
59. Lee SL, Shekherdimian S, Chiu VY. Effect of Race and Socioeconomic Status in the Treatment of Appendicitis in Patients With Equal Health Care Access. *Arch Surg.* 2011;146(2):156-61.
60. Goyal MK, Chamberlain JM, Webb M, Grundmeier RW, Johnson TJ, Lorch SA, et al. Racial and ethnic disparities in the delayed diagnosis of appendicitis among children. *Acad Emerg Med.* 2021;28(9):949-56.
61. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Ann Surg.* 2017;266(2):237-41.
62. Arnbjörnsson E. Acute Appendicitis and Dietary Fiber. *Arch Surg.* 1983;118(7):868-70.
63. 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):910-25.
64. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: Emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med.* 2000;36(1):39-51.
65. Kulvatunyou N, Zimmerman SA, Joseph B, Friese RS, Gries L, O'Keeffe T, et al. Risk Factors for Perforated Appendicitis in the Acute Care Surgery Era—Minimizing the Patient's Delayed Presentation Factor. *J Surg Res.* 2019;238:113-8.

66. Balachandran B, Singhi S, Lal S. Emergency management of acute abdomen in children. *Indian J Pediatr.* 2013;80(3):226-34.
67. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric Acute Appendicitis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2017;24(5):523-51.
68. Poole G V. Anatomic basis for delayed diagnosis of appendicitis. *South Med J.* 1990;83(7):771-3.
69. Kitaoka H, Chikai H, Watanabe K, Ida H, Kumagai T. Diagnostic performance of the classic symptom «abdominal pain before vomiting» for pediatric acute appendicitis. *Pediatr Neonatol.* 2024;65(1):17-22.
70. Takada T, Inokuchi R, Kim H, Sasaki S, Terada K, Yokota H, et al. Is “pain before vomiting” useful?: Diagnostic performance of the classic patient history item in acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2021;41:84-9.
71. Horwitz JR, Gursoy M, Jaksic T, Lally KP. Importance of diarrhea as a presenting symptom of appendicitis in very young children. *Am J Surg.* 1997;173(2):80-2.
72. Alonso Cadenas J, de la Torre Espí M. Diagnóstico y tratamiento del dolor abdominal agudo (abdomen agudo) en Urgencias. En: Garrido García E, editor. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Urgencias de pediatría de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)*. 4ª edición. Ergon; 2024. Disponible en: https://seup.org/wp-content/uploads/2024/04/16_Dolor_abdominal_4ed.pdf . Última consulta: 30/12/2024
73. Michelson KA, Reeves SD, Grubenhoff JA, Cruz AT, Chaudhari PP, Dart AH, et al. Clinical Features and Preventability of Delayed Diagnosis of Pediatric Appendicitis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2122248.
74. Raposo Rodríguez L, Anes González G, García Hernández JB, Torga Sánchez S. Utilidad de la ecografía en niños con dolor en la fosa ilíaca derecha. *Radiología.* 2012;54(2):137-48.
75. Becker T, Kharbanda A, Bachur R. Atypical Clinical Features of Pediatric Appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2007;14(2):124-9.
76. Nakashima T, Miyamoto K, Shimokawa T, Kato S, Hayakawa M. The Association Between Sequential Organ Failure Assessment Scores and Mortality in Patients With Sepsis During the First Week: The JSEPTIC DIC Study. *J Intensive Care Med.* 2020;35(7):656-62.
77. Velasco R, Gomez B, Labiano I, Mier A, Ugedo A, Benito J, et al. Performance of febrile infant algorithms by duration of fever. *Pediatrics.* 2024;153(5):e2023064342.
78. Green R, Bulloch B, Kabani A, Hancock BJ, Tenenbein M. Early Analgesia for Children With Acute Abdominal Pain. *Pediatrics.* 2005;116(4):978-83.
79. Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP, Shaw KN, Ackerman AD, Chun TH, et al. Relief of Pain and Anxiety in Pediatric Patients in Emergency Medical Systems. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1391-405.

80. Leung AK, Sigalet DL. Acute Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician*. 2003;67(11):2321-6.
81. Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong AL. Neonatal acute appendicitis: A proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg*. 2011;46(11):2060-4.
82. Golledge J, Toms AP, Franklin IJ, Scriven MW, Galland RB. Assessment of peritonism in appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78(1):11-4.
83. Prosenz J, Hirtler L. Rovsing sign revisited - Effects of an erroneous translation on medical teaching and research. *J Surg Educ*. 2014;71(5):738-42.
84. Hardin DM. Acute appendicitis: Review and update. *Am Fam Physician*. 1999;60(7):2027-34.
85. Colvin JM, Bachur R, Kharbanda A. The presentation of appendicitis in preadolescent children. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(12):849-55.
86. Takada T, Nishiwaki H, Yamamoto Y, Noguchi Y, Fukuma S, Yamazaki S, et al. The Role of Digital Rectal Examination for Diagnosis of Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136996.
87. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*. 2002;37(6):877-81.
88. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15(5):557-64.
89. Fawcner-Corbett D, Hayward G, Alkhmees M, Van Den Bruel A, Ordóñez-Mena JM, Holtman GA. Diagnostic accuracy of blood tests of inflammation in paediatric appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(11):e056854.
90. Bates MF, Khander A, Steigman SA, Tracy TF, Luks FI. Use of white blood cell count and negative appendectomy rate. *Pediatrics*. 2014;133(1):e39-44.
91. Gil-Vargas M, Cruz-Peña I, Saavedra-Pacheco MS. Sensitivity and specificity of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pediatric patients with acute complicated appendicitis. *Cir Cir*. 2022;90(2):223-8.
92. Eun S, Ho IG, Bae GE, Kim H, Koo CM, Kim MK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of pediatric acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(22):7097-107.
93. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
94. Siki FÖ, Sarıkaya M, Gunduz M, Sekmenli T, Korez MK, Ciftci I. Evaluation of the systemic immune inflammation index and the systemic inflammatory response index as new markers for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Ann Saudi Med*. 2023;43(5):329-38.
95. Tekeli A, Çalışkan MB, Bahadır GB, Erdemir ÖK. Evaluation of systemic immune-inflammation index efficacy in predicting complicated appendicitis in pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023;29(5):566-73.

96. Şener K, Çakır A, Kılavuz H, Altuğ E, Güven R. Diagnostic value of systemic immune inflammation index in acute appendicitis. *Rev Assoc Med Bras.* 2023;69(2):291-6.
97. Pérez-Soto RH, Ponce de León-Ballesteros G, Álvarez-Bautista F, Trolle-Silva AM, Medina-Franco H. Thrombocytosis and Hyponatremia as Predictors of Complicated Acute Appendicitis. *Predictors of Appendicitis. J Surg Res.* 2021;261:369-75.
98. Nissen M, Tröbs RB. The lymphocyte-to-monocyte ratio may distinguish complicated from non-complicated pediatric appendicitis: A retrospective study and literature review. *Pediatr Neonatol.* 2022;63(2):146-53.
99. Greer D, Bennett P, Wagstaff B, Croaker D. Lymphopaenia in the diagnosis of paediatric appendicitis: a false sense of security? *ANZ J Surg.* 2019;89(9):1122-5.
100. Zhou J, Xu W, Wang J, Fan Z. Related Markers for the Precision Diagnosis of Complex Appendicitis in Children. *Front Pharmacol.* 2022;13:865303.
101. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27.
102. Zani A, Teague WJ, Clarke SA, Haddad MJ, Khurana S, Tsang T, et al. Can common serum biomarkers predict complicated appendicitis in children? *Pediatr Surg Int.* 2017;33(7):799-805.
103. Yang J, Liu C, He Y, Cai Z. Laboratory Markers in the Prediction of Acute Perforated Appendicitis in Children. *Emerg Med Int.* 2019;2019:4608053.
104. 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):1022-31.
105. Withers AS, Grieve A, Loveland JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients. *South African J Surg.* 2019;57(4):40.
106. Sarsu SB, Sarac F. Diagnostic Value of White Blood Cell and C-Reactive Protein in Pediatric Appendicitis. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
107. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin in Well-Appearing Young Febrile Infants. *Pediatrics.* 2012;130(5):815-22.
108. Cui W, Liu H, Ni H, Qin X, Zhu L. Diagnostic accuracy of procalcitonin for overall and complicated acute appendicitis in children: a meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):78.
109. Şahin C, Güler EM, Karaman Ayyıldız HN, Akış Yıldız Z, Arpacık M, İlçe Z. The role of IL-6, thiol-disulfide homeostasis, and inflammatory biomarkers in the prediction of acute appendicitis in children: a controlled study. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):75.
110. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Elbeğ Ş, Moralioglu S, Demirtola A, et al. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(8):723-31.
111. Wu Z, Zhao L, Liu Y, Qian S, Wu L, Liu X. Fibrinogen as a Marker of Overall and Complicated Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2022;280:19-26.

112. Anand S, Krishnan N, Birley JR, Tintor G, Bajpai M, Pogorelić Z. Hyponatremia—A New Diagnostic Marker for Complicated Acute Appendicitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*. 2022;9(7):1070.
113. Yamazaki S, Shimodaira Y, Kobayashi A, Takata M, Hayashibara K, Sakon M, et al. Predictive factors of perforated appendicitis: Impact of the C-reactive protein level. *Surg Open Sci*. 2021;6:1-4.
114. Kaiser M, Schroeckenfuchs M, Castellani C, Warncke G, Till H, Singer G. The diagnostic value of hepcidin to predict the presence and severity of appendicitis in children. *J Surg Res*. 2018;222:102-7.
115. Huang WY, Chen CY, Chang YJ, Lee EP, Wu HP. Serum Soluble CD40 Ligand in Predicting Simple Appendicitis and Complicated Appendicitis at Different Time Points in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:676370.
116. Stankovic N, Surbatovic M, Stanojevic I, Simić R, Djuricic S, Milickovic M, et al. Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):125.
117. Arredondo Montero J, Bardají Pascual C, Antona G, Bronte Anaut M, López-Andrés N, Martín-Calvo N. Diagnostic performance of calprotectin and APPY-1 test in pediatric acute appendicitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023;49(2):763-73.
118. Anand S, Pakkasjärvi N, Bajpai M, Krishnan N, Goswami C, Suominen JS, et al. Utility of Pentraxin-3 as a biomarker for diagnosis of acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2022;38(8):1105-12.
119. Salö M, Roth B, Stenström P, Arnbjörnsson E, Ohlsson B. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(8):795-804.
120. Benito J, Acedo Y, Medrano L, Barcena E, Garay RP, Arri EA. Usefulness of new and traditional serum biomarkers in children with suspected appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2016;34(5):871-6.
121. Sikander B, Rosenberg J, Fonnes S. Individual biomarkers in the blood are not yet applicable in diagnosing complicated appendicitis: A scoping review. *Am J Emerg Med*. 2023;67:100-7.
122. Hodge S V, Mickiewicz B, Lau M, Jenne CN, Thompson GC. Novel molecular biomarkers and diagnosis of acute appendicitis in children. *Biomark Med*. 2021;15(12):1055-65.
123. Thompson GC, Morrison E, Ross M, Liu H, Vanderkooi OG, Eccles R. The use of routine blood cultures in pediatric appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(12):e160-3.
124. Stephenson KJ, Shewmake CN, Spray BJ, Burford JM, Bonasso PC, Dassinger MS. The Sepsis Bundle Effect: An Evaluation of Culture Results and Utilization in Pediatric Appendicitis. *Am Surg*. 2023;89(11):4310-5.
125. Hernández-Bou S, Álvarez Álvarez C, Campo Fernández MN, García Herrero MA, Gené Giralto A, Giménez Pérez M, et al. Hemocultivos en urgencias pediátricas. Guía práctica de recomendaciones: indicaciones, técnica de extracción, procesamiento e interpretación. *An Pediatr*. 2016;84(5):294.e1-294.e9.

126. Fu J, Zhou X, Chen L, Lu S. Abdominal Ultrasound and Its Diagnostic Accuracy in Diagnosing Acute Appendicitis: A Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021;8:707160.
127. Bolia R. Diagnosing Appendicitis on the Basis of Clinical Prediction Rules: Are We There Yet? *Indian J Pediatr*. 2023;90(12):1173-4.
128. Craig S, Dalton S. Diagnosing appendicitis: What works, what does not and where to go from here? *J Paediatr Child Health*. 2016;52(2):168-73.
129. van Amstel P, Gorter RR, van der Lee JH, Cense HA, Bakx R, Heij HA. Ruling out Appendicitis in Children: Can We Use Clinical Prediction Rules? *J Gastrointest Surg*. 2019;23(10):2027-48.
130. Gupta S, Kolli VS, Da Costa K, Javed S, Ammar A, Rasheed A. A systematic review and meta-regression for validation of the Alvarado score as a tool for predicting acute appendicitis. *Ann Med Surg*. 2023;85(2):111-21.
131. Pogorelić Z, Rak S, Mrklič I, Jurić I. Prospective validation of Alvarado score and pediatric appendicitis score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(3):164-8.
132. Ebell MH, Shinholser J. What are the most clinically useful cutoffs for the Alvarado and Pediatric Appendicitis Scores? A systematic review. *Ann Emerg Med*. 2014;64(4):365-372. e2.
133. McKay R, Shepherd J. The use of the clinical scoring system by Alvarado in the decision to perform computed tomography for acute appendicitis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2007;25(5):489-93.
134. Mán E, Szilágyi A, Simonka Z, Rárosi F, Pető Z, Lázár G. Validation of the modified Alvarado score on patients attending A&E units with suspected appendicitis. *BMC Emerg Med*. 2023;23(1):87.
135. Prada Arias M, Salgado Barreira A, Montero Sánchez M, Fernández Eire P, García Saavedra S, Gómez Veiras J, et al. Apendicitis versus dolor abdominal agudo inespecífico: evaluación del Pediatric Appendicitis Score. *An Pediatr*. 2018;88(1):32-8.
136. Goldman RD, Carter S, Stephens D, Antoon R, Mounstephen W, Langer JC. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *J Pediatr*. 2008;153(2):278-82.
137. Bhatt M, Joseph L, Ducharme FM, Dougherty G, McGillivray D. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian Pediatric Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2009;16(7):591-6.
138. Fujii T, Tanaka A, Katami H, Shimono R. Applying the Pediatric Appendicitis Score to predict complicated appendicitis in children. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14918.
139. Fujii T, Tanaka A, Katami H, Shimono R. Usefulness of the pediatric appendicitis score for assessing the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Int*. 2020;62(1):70-3.
140. Escribá A, Gamell AM, Fernández Y, Quintillá JM, Cubells CL. Prospective Validation of Two Systems of Classification for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Pediatr Emerg*. 2011;27(3):165-9.

141. Zúñiga RV, Arribas JLF, Montes SP, Fernandez MNC, Abad CG, Martin LG, et al. Application of pediatric appendicitis score on the emergency department of a secondary level hospital. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(6):489-92.
142. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(1):95-104.
143. Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RG. A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics*. 2005;116(3):709-16.
144. Kharbanda AB, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, Mittal MK, et al. Validation and refinement of a prediction rule to identify children at low risk for acute appendicitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(10):901.
145. Gregory S, Kuntz K, Sainfort F, Kharbanda A. Cost-effectiveness of integrating a clinical decision rule and staged imaging protocol for diagnosis of appendicitis. *Value Heal*. 2016;19(1):28-35.
146. Kharbanda AB, Vazquez-Benitez G, Ballard DW, Vinson DR, Chettipally UK, Kene M V, et al. Development and validation of a novel pediatric appendicitis risk calculator (pARC). *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172699.
147. Cotton DM, Vinson DR, Vazquez-Benitez G, Warton EM, Reed ME, Chettipally UK, et al. Validation of the Pediatric Appendicitis Risk Calculator (pARC) in a Community Emergency Department Setting. *Ann Emerg Med*. 2019;74(4):471-80.
148. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: A tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg*. 2008;32(8):1843-9.
149. Vaziri M, Nafissi N, Jahangiri F, Nasiri M. Comparison of the appendicitis inflammatory response and Alvarado scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in children. *J Med Life*. 2021;14(1):75-80.
150. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE, STRAPPScore-Study-Group. Randomized clinical trial of Appendicitis Inflammatory Response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2017;104(11):1451-61.
151. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE. Validation of the Appendicitis Inflammatory Response (AIR) Score. *World J Surg*. 2021;45(7):2081-91.
152. Gudjonsdottir J, Marklund E, Hagander L, Salö M. Clinical Prediction Scores for Pediatric Appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2021;31(3):252-60.
153. Macco S, Vrouwenraets BC, de Castro SM. Evaluation of scoring systems in predicting acute appendicitis in children. *Surgery*. 2016;160(6):1599-604.
154. Rassi R, Muse F, Sánchez-Martínez J, Cuestas E. Diagnostic Value of Clinical Prediction Scores for Acute Appendicitis in Children Younger than 4 Years. *Eur J Pediatr Surg*. 2022;32(2):198-205.
155. Gorter RR, van den Boom AL, Heij HA, Kneepkens CMF, Hulsker CC, Tenhagen M, et al. A scoring system to predict the severity of appendicitis in children. *J Surg Res*. 2016;200(2):452-9.

156. Boettcher M, Günther P, Breil T. The Heidelberg Appendicitis Score Predicts Perforated Appendicitis in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(12):1115-9.
157. Altali K, Ruiz Artacho P, Trenchs V, Martínez Ortiz de Zárate M, Navarro C, Fernández C, et al. Escala INFURG-SEMES para el diagnóstico de apendicitis aguda en los pacientes de 2 a 20 años atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2017;29(4):231-6.
158. Lima M, Persichetti-Proietti D, Di Salvo N, Antonellini C, Libri M, Randi B, et al. The APpendicitis PEdiatric (APPE) score: a new diagnostic tool in suspected pediatric acute appendicitis. *Pediatr Medica Chir*. 2019;41(1):209.
159. Benito J, Fernandez S, Gendive M, Santiago P, Perez-Garay R, Arana-Arri E, et al. A new clinical score to identify children at low risk for appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):554-61.
160. Blok G, Burger H, van der Lei J, Berger M, Holtman G. Development and validation of a clinical prediction rule for acute appendicitis in children in primary care. *Eur J Gen Pract*. 2023;29(1):2233053.
161. Issaiy M, Zarei D, Saghadzadeh A. Artificial Intelligence and Acute Appendicitis: A Systematic Review of Diagnostic and Prognostic Models. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):59.
162. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging: Garcia EM, Camacho MA, Karolyi DR, Kim DH, Cash BD, Chang KJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Right Lower Quadrant Pain-Suspected Appendicitis. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S373-87.
163. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging: Kambadakone AR, Santillan CS, Kim DH, Fowler KJ, Birkholz JH, Camacho MA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Right Lower Quadrant Pain: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. 2022;19(11S):S445-61.
164. James B, Kelly B. The Abdominal Radiograph. *Ulster Med J*. 2013;82(3):179-87.
165. Debnath J, George RA, Ravikumar R. Imaging in acute appendicitis: What, when, and why? *Med J Armed Forces India*. 2017;73(1):74-9.
166. Al Ali M, Jabbour S, Alrajaby S. ACUTE ABDOMEN systemic sonographic approach to acute abdomen in emergency department: a case series. *Ultrasound J*. 2019;11(1):22.
167. Helbling R, Conficconi E, Wyttenbach M, Benetti C, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Acute Nonspecific Mesenteric Lymphadenitis: More Than «No Need for Surgery». *Biomed Res Int*. 2017;2017:9784565.
168. Coca Robinot D, Liébana De Rojas C, Aguirre Pascual E. Urgencias abdominales en pediatría. *Radiologia*. 2016;58 Suppl 2:80-91.
169. Monsonis B, Mandoul C, Millet I, Taourel P. Imaging of appendicitis: Tips and tricks. *Eur J Radiol*. 2020;130:109165.
170. Fu J, Zhou X, Chen L, Lu S. Abdominal Ultrasound and Its Diagnostic Accuracy in Diagnosing Acute Appendicitis: A Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021;8:707160.
171. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology*. 2006;241(1):83-94.

172. Mirza WA, Naveed MZ, Khandwala K. Utility and Accuracy of Primary and Secondary Ultrasonographic Signs for Diagnosing Acute Appendicitis in Pediatric Patients. *Cureus*. 2018;10(12):e3779.
173. Telesmanich ME, Orth RC, Zhang W, Lopez ME, Carpenter JL, Mahmood N, et al. Searching for certainty: findings predictive of appendicitis in equivocal ultrasound exams. *Pediatr Radiol*. 2016;46(11):1539-45.
174. Matthew Fields J, Davis J, Alsup C, Bates A, Au A, Adhikari S, et al. Accuracy of Point-of-care Ultrasonography for Diagnosing Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2017;24(9):1124-36.
175. Shahbazipar M, Seyedhosseini J, Vahidi E, Motahar Vahedi HS, Jahanshir A. Accuracy of ultrasound exam performed by emergency medicine versus radiology residents in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(4):272-6.
176. He K, Rangel SJ. Advances in the Diagnosis and Management of Appendicitis in Children. *Adv Surg*. 2021;55:9-33.
177. Khan U, Kitar M, Krichen I, Maazoun K, Ali Althobaiti R, Khalif M, et al. To determine validity of ultrasound in predicting acute appendicitis among children keeping histopathology as gold standard. *Ann Med Surg*. 2019;38:22-7.
178. Raja AS, Wright C, Sodickson AD, Zane RD, Schiff GD, Hanson R, et al. Negative appendectomy rate in the era of CT: An 18-year perspective. *Radiology*. 2010;256(2):460-5.
179. Mariadason JG, Wang WN, Wallack MK, Belmonte A, Matari H. Negative appendectomy rate as a quality metric in the management of appendicitis: Impact of computed tomography, Alvarado score and the definition of negative appendectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(6):395-401.
180. Dahabreh IJ, Adam GP, Halladay CW, Steele DW, Daiello LA, Wieland LS, et al. Diagnosis of Right Lower Quadrant Pain and Suspected Acute Appendicitis [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355441/>
181. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277-84.
182. Park JH, Salminen P, Tannaphai P, Lee KH. Low-Dose Abdominal CT for Evaluating Suspected Appendicitis in Adolescents and Young Adults: Review of Evidence. *Korean J Radiol*. 2022;23(5):517-28.
183. Yun SJ, Ryu CW, Choi NY, Kim HC, Oh JY, Yang DM. Comparison of Low- and Standard-Dose CT for the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):W198-207.
184. Parks NA, Schroepfel TJ. Update on Imaging for Acute Appendicitis. *Surg Clin North Am*. 2011;91(1):141-54.
185. Neville AM, Paulson EK. MDCT of acute appendicitis: Value of coronal reformations. *Abdom Imaging*. 2009;34(1):42-8.

186. Rud B, Vejborg T, Rappeport ED, Reitsma JB, Wille-Jørgensen P. Computed tomography for diagnosis of acute appendicitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD009977.
187. D'souza N, Hicks G, Beable R, Higginson A, Rud B. Magnetic resonance imaging (MRI) for diagnosis of acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(12):CD012028.
188. Warner J, Desoky S, Tiwari HA, Morello F, Gilbertson D, Udayasankar U. Unenhanced MRI of the Abdomen and Pelvis in the Comprehensive Evaluation of Acute Atraumatic Abdominal Pain in Children. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(5):1218-28.
189. Morin CE, Karakas P, Vorona G, Sreedher G, Brian JM, Chavhan GB, et al. The Society for Pediatric Radiology Magnetic Resonance Imaging and Emergency and Trauma Imaging Committees' consensus protocol recommendation for rapid MRI for evaluating suspected appendicitis in children. *Pediatr Radiol.* 2024;54(1):12-9.
190. Lam JY, Beaudry P, Simms BA, Brindle ME. Impact of implementing a fast-track protocol and standardized guideline for the management of pediatric appendicitis. *Can J Surg.* 2021;64(4):E364-70.
191. Robinson JR, Avritscher EBC, Gay JC, Willis ZI, Putnam LR, Anglemyer A, et al. Measuring the Value of a Clinical Practice Guideline for Children with Perforated Appendicitis. *Ann Surg.* 2017;266(1):195-200.
192. AlFraih Y, Robinson T, Stein N, Kam A, Flageole H. Quality Assurance and Performance Improvement Project for Suspected Appendicitis. *Pediatr Qual Saf.* 2020;5(3):e290.
193. Santillanes G, Simms S, Gausche-Hill M, Diament M, Putnam B, Renslo R, et al. Prospective evaluation of a clinical practice guideline for diagnosis of appendicitis in children. *Acad Emerg Med.* 2012;19(8):886-93.
194. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc.* 2016;30(11):4668-90.
195. Ingram MC, Harris CJ, Studer A, Martin S, Berman L, Alder A, et al. Distilling the Key Elements of Pediatric Appendicitis Clinical Practice Guidelines. *J Surg Res.* 2021;258:105-12.
196. Echevarria S, Rauf F, Hussain N, Zaka H, Ahsan N, Broomfield A, et al. Typical and Atypical Presentations of Appendicitis and Their Implications for Diagnosis and Treatment: A Literature Review. *Cureus.* 2023;15(4):e37024.
197. Sermonesi G, Tian BWCA, Vallicelli C, Abu-Zidan FM, Damaskos D, Kelly MD, et al. Cesena guidelines: WSES consensus statement on laparoscopic-first approach to general surgery emergencies and abdominal trauma. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):57.
198. Jaschinski T, Mosch CG, Eikermann M, Neugebauer EAM, Sauerland S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(11):CD001546.
199. Markar SR, Blackburn S, Cobb R, Karthikesalingam A, Evans J, Kinross J, et al. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Complicated and Uncomplicated Appendicitis in Children. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(10):1993-2004.

200. Dai L, Shuai J. Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(4):542-53.
201. Neogi S, Banerjee A, Panda SS, Ratan SK, Narang R. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2022;57(3):394-405.
202. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278-87.
203. Rehman H, Rao AM, Ahmed I. Single incision versus conventional multi-incision appendectomy for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(7):CD009022.
204. Cirocchi R, Cianci MC, Amato L, Properzi L, Buononato M, Di Rienzo VM, et al. Laparoscopic appendectomy with single port vs conventional access: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Surg Endosc*. 2024;38(4):1667-1684.
205. Zhang Z, Wang Y, Liu R, Zhao L, Liu H, Zhang J, et al. Systematic review and meta-analysis of single-incision versus conventional laparoscopic appendectomy in children. *J Pediatr Surg*. 2015;50(9):1600-9.
206. Zhao L, Liao Z, Feng S, Wu P, Chen G. Single-incision versus conventional laparoscopic appendectomy in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(4):347-53.
207. Feinberg EJ, O'Connor DJ, Feinberg ML, Vemulapalli P, Camacho D. Single-incision laparoscopic appendectomy: An early experience. *Am Surg*. 2011;77(3):286-9.
208. Gignoux B, Blanchet MC, Lanz T, Vulliez A, Saffarini M, Bothorel H, et al. Should ambulatory appendectomy become the standard treatment for acute appendicitis? *World J Emerg Surg*. 2018;13(1):28.
209. Tlacuilo-Parra A, López-Valenzuela SP, Ambriz-González G, Guevara-Gutiérrez E. Seguridad y eficacia del modelo de atención fast-track vs. atención convencional en apendicitis no complicada del paciente pediátrico. *Cir Cir*. 2018;86(5):412-6.
210. Cameron DB, Williams R, Geng Y, Gosain A, Arnold MA, Guner YS, et al. Time to appendectomy for acute appendicitis: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2018;53(3):396-405.
211. 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):933-45.
212. Fair BA, Kubasiak JC, Janssen I, Myers JA, Millikan KW, Deziel DJ, et al. The impact of operative timing on outcomes of appendicitis: a National Surgical Quality Improvement Project analysis. *Am J Surg*. 2015;209(3):498-502.
213. Saluja S, Sun T, Mao J, Steigman SA, Oh PS, Yeo HL, et al. Early versus late surgical management of complicated appendicitis in children: A statewide database analysis with one-year follow-up. *J Pediatr Surg*. 2018;53(7):1339-44.
214. Cheng Y, Xiong X, Lu J, Wu S, Zhou R, Cheng N. Early versus delayed appendectomy for appendiceal phlegmon or abscess. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6):CD011670.

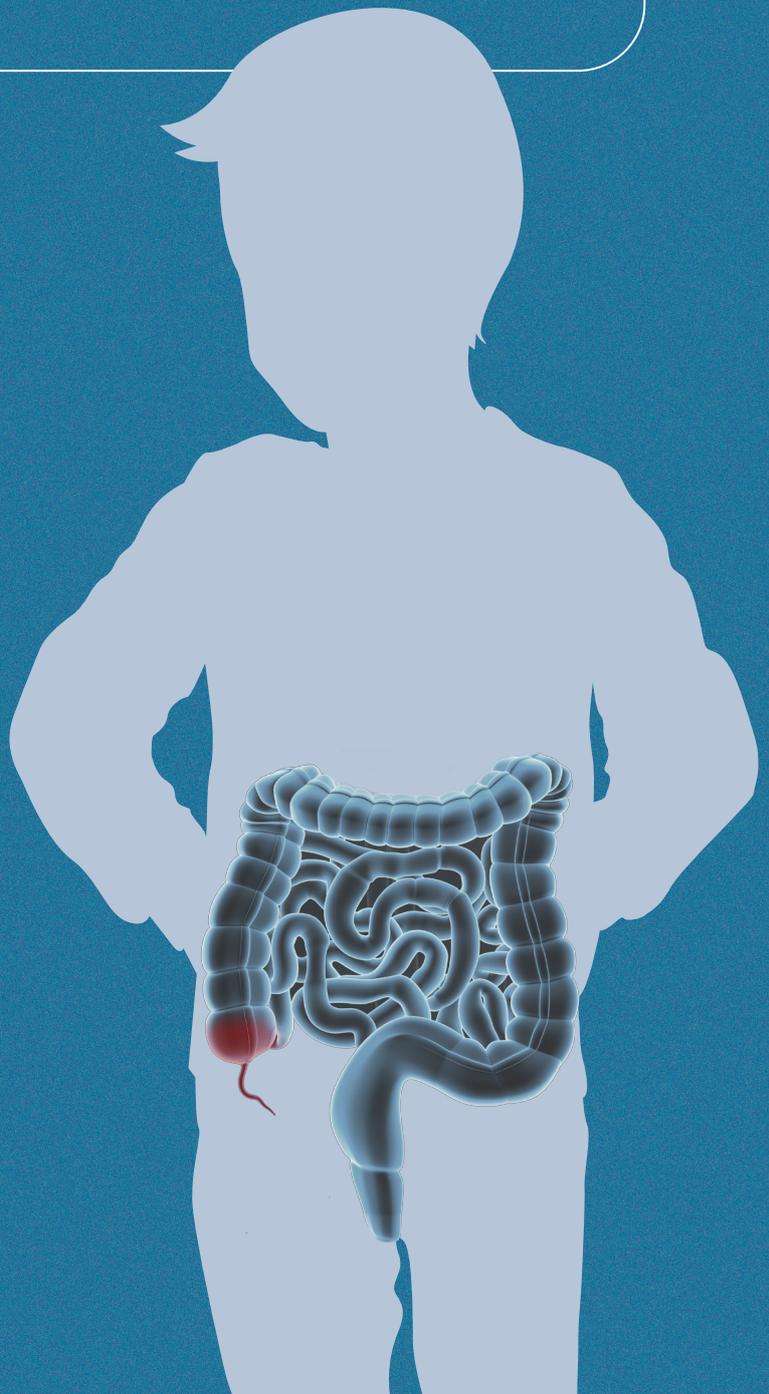
215. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(3):CD001439.
216. 2010 American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee: Lee SL, Islam S, Cassidy LD, Abdullah F, Arca MJ. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee Systematic Review. *J Pediatr Surg.* 2010;45(11):2181-5.
217. Healy DA, Doyle D, Moynagh E, Maguire M, Ahmed I, Ahmed AS, et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Influence of Surgeon Specialization on Outcomes Following Appendectomy in Children. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):e1352.
218. Bašković M, Zaninović L, Čizmić A, Žganjer M. Stump appendicitis in children: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):199.
219. Song MY, Ullah S, Yang HY, Ahmed MR, Saleh AA, Liu BR. Long-term effects of appendectomy in humans: is it the optimal management of appendicitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(6):657-64.
220. Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary? *Surg Infect (Larchmt).* 2008;9(4):481-8.
221. Andersson RE, Agiorgiti M, Bendtsen M. Spontaneous Resolution of Uncomplicated Appendicitis may Explain Increase in Proportion of Complicated Appendicitis During Covid-19 Pandemic: a Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2023;47(8):1901-16.
222. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, Lai A, Feroci F, Luridiana G, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon.* 2017;15(5):303-14.
223. Yadao S, Lamture Y, Huse S. Uses of Antibiotics Alone in Case of Uncomplicated Appendicitis. *Cureus.* 2022;14(8):e28488.
224. Wang CH, Yang CC, Hsu WT, Qian F, Ding J, Wu HP, et al. Optimal initial antibiotic regimen for the treatment of acute appendicitis: a systematic review and network meta-analysis with surgical intervention as the common comparator. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(7):1666-75.
225. Knaapen M, van der Lee JH, Heij HA, van Heurn ELW, Bakx R, Gorter RR. Clinical recovery in children with uncomplicated appendicitis undergoing non-operative treatment: secondary analysis of a prospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):235-42.
226. Hall NJ, Sherratt FC, Eaton S, Walker E, Chorozioglou M, Beasant L, et al. Patient-centred outcomes following non-operative treatment or appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in children. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1):e001673.
227. Gorter RR, Van Der Lee JH, Cense HA, Kneepkens CMF, Wijnen MHWA, In 'T Hof KH, et al. Initial antibiotic treatment for acute simple appendicitis in children is safe: Short-term results from a multicenter, prospective cohort study. *Surgery.* 2015;157(5):916-23.

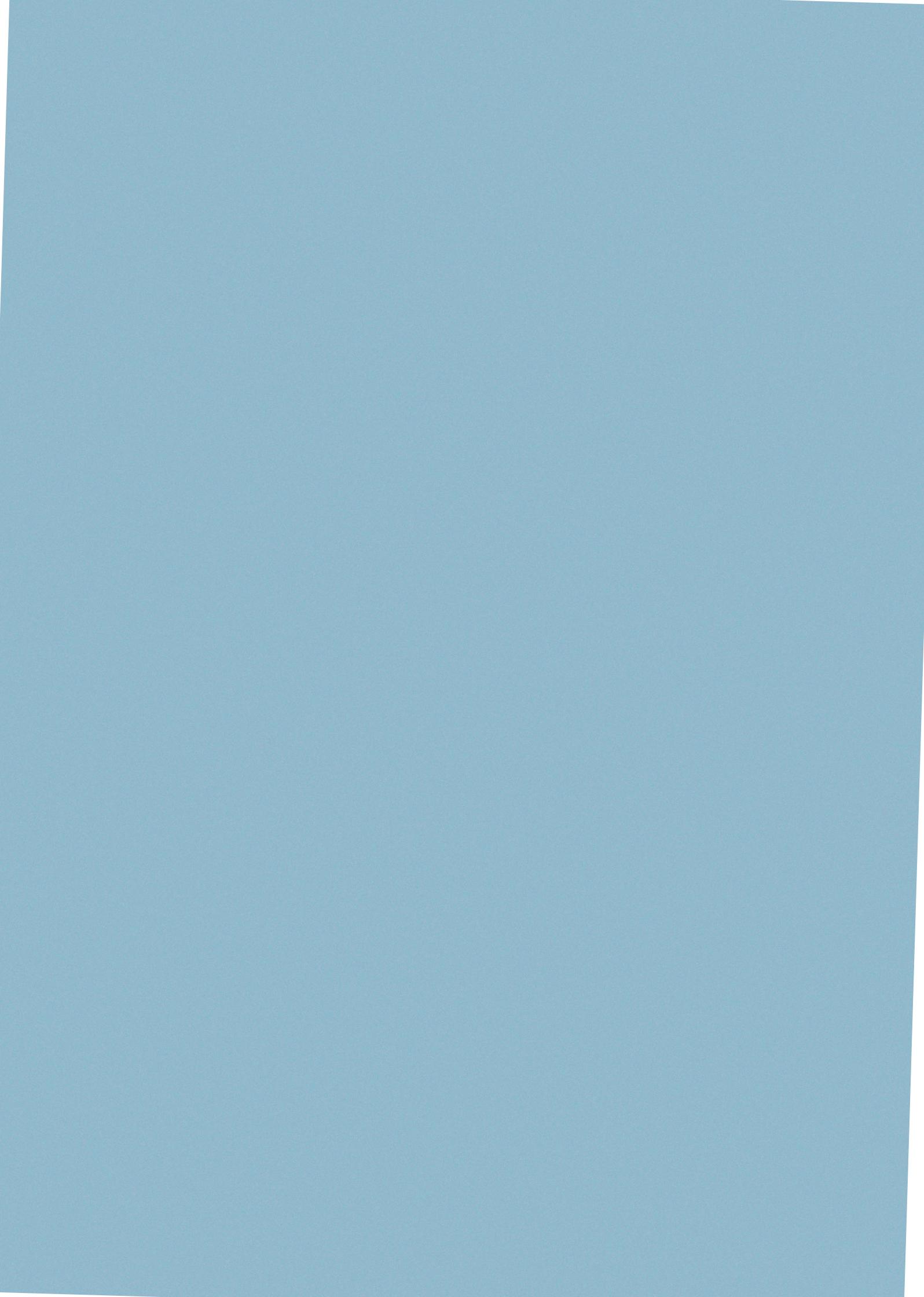
228. Minneci PC, Hade EM, Lawrence AE, Sebastião Y V, Saito JM, Mak GZ, et al. Association of Nonoperative Management Using Antibiotic Therapy vs Laparoscopic Appendectomy With Treatment Success and Disability Days in Children With Uncomplicated Appendicitis. *JAMA*. 2020;324(6):581-93.
229. de Almeida Leite RM, Seo DJ, Gomez-Eslava B, Hossain S, Lesegetrain A, De Souza AV, et al. Nonoperative vs Operative Management of Uncomplicated Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2022;157(9):828-34.
230. Mosuka EM, Thilakarathne KN, Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, et al. A Systematic Review Comparing Nonoperative Management to Appendectomy for Uncomplicated Appendicitis in Children. *Cureus*. 2021;13(10):e18901.
231. Prechal D, Damirov F, Grilli M, Ronellenfitsch U. Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(6):963-71.
232. Vaos G, Dimopoulou A, Gkioka E, Zavras N. Immediate surgery or conservative treatment for complicated acute appendicitis in children? A meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2019;54(7):1365-71.
233. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, et al. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1907-19.
234. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, et al. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(12):1259-65.
235. Huang L, Yin Y, Yang L, Wang C, Li Y, Zhou Z. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):426-34.
236. Mahida JB, Lodwick DL, Nacion KM, Sulkowski JP, Leonhart KL, Cooper JN, et al. High failure rate of nonoperative management of acute appendicitis with an appendicolith in children. *J Pediatr Surg*. 2016;51(6):908-11.
237. Svensson JF, Patkova B, Almström M, Najji H, Hall NJ, Eaton S, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015;261(1):67-71.
238. Minneci PC, Hade EM, Gil LA, Metzger GA, Saito JM, Mak GZ, et al. Demographic and Clinical Characteristics Associated With the Failure of Nonoperative Management of Uncomplicated Appendicitis in Children: Secondary Analysis of a Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e229712.
239. Kessler U, Mosbahi S, Walker B, Hau EM, Cotton M, Peiry B, et al. Conservative treatment versus surgery for uncomplicated appendicitis in children: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2017;102(12):1118-24.
240. Kang J, Zhang W, Zeng L, Lin Y, Wu J, Zhang N, et al. The modified endoscopic retrograde appendicitis therapy versus antibiotic therapy alone for acute uncomplicated appendicitis in children. *Surg Endosc*. 2021;35(11):6291-9.

241. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery*. 2010;147(6):818-29.
242. Gonzalez DO, Deans KJ, Minneci PC. Role of non-operative management in pediatric appendicitis. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(4):204-7.
243. Roach JP, Partrick DA, Bruny JL, Allshouse MJ, Karrer FM, Ziegler MM. Complicated appendicitis in children: a clear role for drainage and delayed appendectomy. *Am J Surg*. 2007;194(6):769-73.
244. Duggan EM, Marshall AP, Weaver KL, Peter SD, Tice J, Wang L, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of published randomized clinical trials comparing early versus interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(7):649-55.
245. Castro D, Yang J, Patel P, Sauerbrei E, Hopman W, Kolar M, et al. Factors affecting perception of the normal pediatric appendix on sonography. *Ultrasound J*. 2019;11(1):33.
246. Harel S, Mallon M, Langston J, Blutstein R, Kassutto Z, Gaughan J. Factors contributing to nonvisualization of the appendix on ultrasound in children with suspected appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. 2022;38(2):e678-82.
247. Debnath P, Trout AT, Ayyala RS. Partial visualization of appendix on ultrasound: What does it mean in the child with suspected appendicitis? *Clin Imaging*. 2024;111:110187.
248. Sola R, Wormer BA, Anderson WE, Schmelzer TM, Cospers GH. Predictors and outcomes of nondiagnostic ultrasound for acute appendicitis in children. *Am Surg*. 2017;83(12):1357-62.
249. Williamson K, Sherman JM, Fishbein JS, Rucker J. Outcomes for Children with a Nonvisualized Appendix on Ultrasound. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(8):e456-60.
250. Larson DB, Trout AT, Fierke SR, Towbin AJ. Improvement in diagnostic accuracy of ultrasound of the pediatric appendix through the use of equivocal interpretive categories. *Am J Roentgenol*. 2015;204(4):849-56.
251. Yabunaka K, Katsuda T, Sanada S, Fukutomi T. Sonographic appearance of the normal appendix in adults. *J Ultrasound Med*. 2007;26(1):37-43.
252. Nah SA, Ong SS, Lim WX, Amuddhu SK, Tang PH, Low Y. Clinical Relevance of the Nonvisualized Appendix on Ultrasonography of the Abdomen in Children. *J Pediatr*. 2017;182:164-169. e1.
253. Zouari M, Issaoui A, Hbaieb M, Belhajmansour M, Meddeb S, Dhaou MB, et al. Predictive Factors of Acute Appendicitis in Children With Non-Visualized Appendix on Ultrasound: A Prospective Cohort Study. *Surg Infect*. 2024;25(1):26-31.
254. Bravo M, Palnizky-Soffer G, Man C, Moineddin R, Singer-Harel D, Zani A, et al. Identification of children with a nondiagnostic ultrasound at a low appendicitis risk using a pediatric Appendicitis Risk Calculator. *Acad Emerg Med*. 2024;31(12):1256-63.
255. Cohen B, Bowling J, Midulla P, Shlasko E, Lester N, Rosenberg H, et al. The non-diagnostic ultrasound in appendicitis: Is a non-visualized appendix the same as a negative study? *J Pediatr Surg*. 2015;50(6):923-7.

256. Binkovitz LA, Unsdorfer KML, Thapa P, Kolbe AB, Hull NC, Zingula SN, et al. Pediatric appendiceal ultrasound: accuracy, determinacy and clinical outcomes. *Pediatr Radiol.* 2015;45(13):1934-44.
257. Stewart JK, Olcott EW, Jeffrey BR. Sonography for appendicitis: nonvisualization of the appendix is an indication for active clinical observation rather than direct referral for computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 2012;40(8):455-61.
258. Badlis M, Amari K, Alkheshi M, Alolaby K, Alsaïd B. Ultrasound and computed tomography in differentiating between simple and complicated appendicitis in pediatric patients. *Pediatr Surg Int.* 2024;40(1):299.
259. Schuh S, Chan K, Langer JC, Kulik D, Preto-Zamperlini M, Aswad N Al, et al. Properties of Serial Ultrasound Clinical Diagnostic Pathway in Suspected Appendicitis and Related Computed Tomography Use. *Acad Emerg Med.* 2015;22(4):406-14.
260. Zagales I, Sauder M, Selvakumar S, Spardy J, Santos RG, Cruz J, et al. Comparing Outcomes of Appendectomy Versus Non-operative Antibiotic Therapy for Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am Surg.* 2023;89(6):2644-55.
261. Lamm R, Kumar SS, Collings AT, Haskins IN, Abou-Setta A, Narula N, et al. Diagnosis and treatment of appendicitis: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2023;37(12):8933-90.
262. Doleman B, Fonnes S, Lund JN, Boyd-Carson H, Javanmard-Emamghissi H, Moug S, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;2024(4):CD015038.
263. Bachur RG, Hennelly K, Callahan MJ, Chen C, Monuteaux MC. Diagnostic Imaging and Negative Appendectomy Rates in Children: Effects of Age and Gender. *Pediatrics.* 2012;129(5):877-84.
264. Şenocak R, Kaymak Ş. Diagnostic accuracy of ultrasonography and scoring systems: The effects on the negative appendectomy rate and gender. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(2):306-13.
265. Augustin T, Cagir B, Vandermeer TJ. Characteristics of Perforated Appendicitis: Effect of Delay Is Confounded by Age and Gender. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1223-31.
266. Simon LE, Kene M V, Warton EM, Rauchwerger AS, Vinson DR, Reed ME, et al. Diagnostic Performance of Emergency Physician Gestalt for Predicting Acute Appendicitis in Patients Age 5 to 20 Years. *Acad Emerg Med.* 2020;27(9):821-31.
267. Monsalve S, Ellwanger A, Montedonico S. White blood cell count and C-reactive protein together remain useful for diagnosis and staging of acute appendicitis in children. *South African Med J.* 2017;107(9):773-6.
268. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ.* 2015;350:g7594.
269. Nicole M, Desjardins MP, Gravel J. Bedside Sonography Performed by Emergency Physicians to Detect Appendicitis in Children. *Acad Emerg Med.* 2018;25(9):1035-41.

12. ANEXOS





12. ANEXOS

12.1 AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL ÁREA DE SALUD VALLADOLID OESTE

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)
ÁREA DE SALUD VALLADOLID OESTE**

D. MANUEL GONZALEZ SAGRADO, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación, con **Ref.: 22-PI106**, presentado a la Convocatoria de proyectos de Investigación en Biomedicina, Gestión Sanitaria y Atención Sociosanitaria a desarrollar en los Centros de la Gerencia Regional de Salud en 2023.

Título: Rendimiento de los signos indirectos en la ecografía abdominal para el diagnóstico de apendicitis aguda en el paciente pediátrico.

- Protocolo (Memoria Proyecto-Convocatoria 2022) versión 1.0

Y considera que:

- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para la información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Río Hortega por **D. Juan Ventura Pernía Sánchez** como Investigador Principal.

**12.2 ARTÍCULO "PREDICTIVE VALUES OF INDIRECT
ULTRASOUND SIGNS FOR LOW RISK OF ACUTE
APPENDICITIS IN PAEDIATRIC PATIENTS WITHOUT
VISUALISATION OF THE APPENDIX ON ULTRASOUND"
PUBLICADO EN EMERGENCY MEDICINE JOURNAL**

Predictive values of indirect ultrasound signs for low risk of acute appendicitis in paediatric patients without visualisation of the appendix on ultrasound

Juan Pernía,¹ Teresa Cancho,¹ Inés Segovia,¹ Pilar de Ponga,² Elena Granda ,¹ Roberto Velasco ^{3,4}

Handling editor DARRYL WOOD

¹Pediatrics Department, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain

²Servicio Cántabro de Salud, Santander, Cantabria, Spain

³Pediatric Emergency Unit, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Catalunya, Spain

⁴Paediatrics & Child Health, University College Cork, Cork, Ireland

Correspondence to

Dr Roberto Velasco, Minority Diseases, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, Sabadell, Catalunya, Spain; robertovelascocozuniga@gmail.com

Received 28 June 2023
Accepted 30 April 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2024. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Pernía J, Cancho T, Segovia I, et al. *Emerg Med J* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/emmermed-2023-213466

ABSTRACT

Background and objectives The ability to rule appendicitis in or out using ultrasound is limited by studies where the appendix is not visualised. We determined whether the absence of indirect ultrasound signs can rule out appendicitis in children undergoing a radiology-performed ultrasound in which the appendix is not visualised

Methods This was a single-centre retrospective observational study of patients aged 3–13 with a clinical suspicion of acute appendicitis evaluated in a Paediatric Emergency Department in Spain from 1 January 2013 to 31 December 2019. For those patients who had formal ultrasound, direct and indirect findings of ultrasound were abstracted from the ultrasound report. The surgical pathology report was established as the gold standard in patients who underwent an appendectomy. In those who did not, appendicitis was considered not to be present if there was no evidence in their charts that they had undergone an appendectomy or conservative therapy for appendicitis during the episode. The main outcome variable was the diagnosis of acute appendicitis. For patients undergoing ultrasound, the independent association of each indirect ultrasound sign with the diagnosis of appendicitis in patients without a visualised appendix was analysed using logistic regression.

Results We included 1756 encounters from 1609 different episodes. Median age at the first visit of each episode was 10.1 years (IQR, 7.7–11.9) and 921 (57.2%) patients were men. There were 730 (41.6%) encounters with an Alvarado score ≤ 3 , 695 (39.6%) with a score 4–6 and 331 (18.9%) with a score ≥ 7 . Appendicitis was diagnosed in 293 (17.8%) episodes. Ultrasonography was performed in 1115 (61.6%) encounters, with a visualised appendix in 592 (53.1%). The ultrasound findings independently associated with appendicitis in patients without a visualised appendix were the presence of free intra-abdominal fluid in a small quantity (OR:5.0 (95% CI 1.7 to 14.6)) or in an abundant quantity (OR:30.9 (95% CI 3.8 to 252.7)) and inflammation of the peri-appendiceal fat (OR:7.2 (95% CI 1.4 to 38.0)). The absence of free fluid and inflammation of the peri-appendiceal fat ruled out acute appendicitis in patients with an Alvarado score < 7 with a sensitivity of 84.6% (95% CI 57.8 to 95.7) and a negative predictive value of 99.4% (95% CI 97.8 to 99.8).

Conclusions Patients with an Alvarado score < 7 and without a visualised appendix on ultrasound but who lack free fluid and inflammation of the peri-appendiceal fat are at very low risk of acute appendicitis.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ The appendix is not visualised in 10% of abdominal ultrasounds, leading to a delay in the diagnosis of appendicitis and requiring the use of ionising tests, such as an abdominal CT.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ In this retrospective study of paediatric patient undergoing ultrasound for appendicitis in whom the appendix is not visualised, we found that the absence of free fluid or inflammation of the peri-appendiceal fat in low and intermediate risk patients (based on Alvarado score) makes the diagnosis of acute appendicitis very unlikely.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ Our results suggest that a more conservative approach may be appropriate for managing low and intermediate risk patients who have suspected appendicitis without a visualised appendix on ultrasound, particularly if they do not exhibit indirect signs on ultrasound. Extending their stay at the emergency department and performing ionising tests, such as abdominal CT, could be avoided for such patients.

INTRODUCTION

Appendicitis is the most common surgical emergency in children.^{1,2} It is often difficult to diagnose in its earlier stages. A delay in diagnosis may result in complications including abscesses, peritonitis or even the patient's death; however, it is important to avoid unnecessary surgery, with its inherent morbidity and mortality.³

The diagnosis of appendicitis is suspected based on the clinical history and physical examination. The performance of clinical gestalt to rule out appendicitis has shown to be good, with a negative predictive value (NPV) as high as 98.9%, mainly in patients where the physician's gestalt probability is low ($< 1\%$).⁴ However, emergency physicians often act conservatively, even when their clinical suspicion is low.⁴ Also, clinical findings are sometimes inconclusive, making it challenging to exclude appendicitis. To address this situation, clinicians frequently perform blood tests, where

Original research

various biomarkers, such as white blood cell count, absolute neutrophil count, C reactive protein, procalcitonin or calprotectin, have shown different levels of accuracy.⁵ However, the definitive diagnosis at the ED is made by imaging. Imaging tests using ionising radiation such as an abdominal CT have gradually been replaced by abdominal ultrasound, which is less harmful.^{6–8} Hence, ultrasound is now the recommended first-line imaging in children with suspected appendicitis.⁹

In paediatric patients, the overall sensitivity (Sn) of ultrasound for detecting appendicitis ranges from 74% to 100% and from 88% to 99% in the case of specificity (Sp).^{7 10 11} Findings suggestive of appendicitis on ultrasound include a non-compressible tubular structure in the right lower quadrant, wall thickness >2 mm, an overall diameter >6 mm, free fluid in the right lower quadrant or thickening of the mesentery.^{5 12 13} Moreover, recent studies show that emergency physicians who receive adequate training are capable of performing abdominal ultrasound with reasonable diagnostic accuracy for appendicitis in children.¹⁴

Unfortunately, ultrasound has the disadvantage of being operator dependent. In addition, patient characteristics such as obesity or unusual anatomical location of the appendix (eg, retrocecal) can make the visualisation of the appendix challenging. Thus, ultrasound fails to visualise the appendix in around 10% of patients.^{5 15} In such cases, guidance for a second-line imaging technique is based on local availability and expertise, as there is no strong evidence to support a better diagnostic pathway.⁹ One option might be a wait-and-see approach,¹⁶ or performing another imaging test, such as an abdominal CT scan.⁷ However, some authors have shown that in cases where the appendix is not visualised, indirect ultrasound findings, such as the inflammation of the peri-appendiceal fat or the presence of peri-appendiceal fluid, can be associated with the diagnosis of acute appendicitis.¹⁷ The aim of our study was to assess whether the absence of such indirect ultrasound signs could reliably rule out the diagnosis of acute appendicitis in children with abdominal pain in whom the appendix is not visualised on ultrasound. As a secondary objective, we sought to derive a predictive model to identify those patients at low risk of appendicitis when the appendix is not visualised on ultrasound.

METHODS

We conducted a single-centre retrospective observational study, including all patients aged between 3 and 13 years of age who attended the Paediatric Emergency Department (ED) of Río Hortega University Hospital (Valladolid, Spain) from 1 January 2013 to 31 December 2019 with a clinical suspicion of acute appendicitis. 1 January 2013 was chosen as the start date of the study because 2013 was the year in which the electronic medical record was introduced in our hospital, and reviewing charts prior to that date would have had a high risk of missing patients.

Setting

Our ED is a dedicated Paediatric ED with Pediatric Emergency Medicine (PEM) staff in a teaching hospital. Approximately 30 000 patients up to 14 years of age are seen at our ED per year. In accordance with the clinical pathway at our hospital, if the paediatrician suspects acute appendicitis, the patient will first undergo a blood test. When its results are consistent with this diagnosis (mainly leukocytosis or neutrophilia), an abdominal ultrasound is requested from the radiology department. This ultrasound is performed by a board-certified radiologist or a resident physician of radiology, supervised by a radiologist during their first year of residency. Visualisation of an appendix

with a diameter ≥ 7 mm is considered pathological. Since our hospital does not have paediatric surgery, patients requiring surgical assessment are transferred to our referral hospital, the Hospital Clínico de Valladolid.

Participants

As a proxy for suspected appendicitis, we included those patients who were triaged for ‘abdominal pain’ and who had at least one blood test obtained, regardless of its result. We excluded patients who fulfilled ANY of the following criteria: (a) discharge reports were not found in the hospital’s database or the information was not readable, (b) patients with a previous appendectomy or (c) patients finally diagnosed in that episode with a surgical process other than acute appendicitis. In addition, as we intended to calculate the Alvarado score retrospectively, patients who had missing items for the score were excluded.

Since acute appendicitis is often not diagnosed during the first hospital visit,¹⁸ in this study, we defined ‘encounters’, as each visit of the patient to the ED, and ‘episodes’ as the period from the onset of symptoms until surgery in cases of appendicitis or until the disappearance of symptoms in patients without acute appendicitis. Encounters that met any of the following criteria were considered to belong to the same episode: (a) consecutive encounters occurring within 7 days of the previous encounter or (b) consecutive encounters where more than 7 days had elapsed, but the patient’s clinical chart indicated continuous symptoms throughout the period.

Data collection and variables

In order to stratify the patients’ risk for appendicitis, for those with sufficient information, we retrospectively calculated the Alvarado score as this score is not routinely calculated by the staff. We considered patients with a score ≤ 3 as having a low risk of appendicitis, patients between 4 and 6 as having an intermediate risk and ≥ 7 as having a high risk of acute appendicitis.¹⁹

Six researchers reviewed both the discharge reports of all patients and the radiological reports of those on whom ultrasound had been performed. They extracted the patient’s demographic data, the symptoms described by the patient, the duration of the symptoms, physical examination findings and blood test results. The presence or absence of the following findings was abstracted from the radiology reports: peri-appendiceal fat inflammation as indicated by increased echogenicity of the peri-appendiceal fat, peri-appendiceal fluid (little or profuse), the presence of an appendicular phlegmon, the presence of adenopathy, the maximum diameter of any nodes and whether the radiologist considered them to be reactive. Maximum appendiceal diameter, when observed, was also recorded.

The surgical pathology report was established as the gold standard in patients who underwent an appendectomy. In patients who did not undergo surgery, medical charts from both Río Hortega and Clínico hospitals were reviewed. If there was no record of having had an appendectomy within 7 days of the last encounter of that episode, that patient was considered not to have suffered from appendicitis (conservative therapy for appendicitis using antibiotics was not done during this period.)

Since each patient was reviewed by a single researcher, no interobserver agreement analysis was performed. However, the researchers received brief training to achieve as much homogeneity as possible in the data extraction process.

Outcomes

The main outcome variable was the diagnosis of acute appendicitis.

Analysis

The relationship of each of the indirect ultrasound signs with the diagnosis of appendicitis was first analysed by univariate analysis. The χ^2 test was used for categorical variables and Student's t-test for continuous variables. To determine the independent association of each of these signs with appendicitis, logistic regression was used. For this purpose, a first model was built including the variables with a p value <0.1 in the univariate analysis, in addition to the variables considered *a priori* as confounding factors (age, sex, duration of symptomatology and Alvarado score), which were included independently of their p value in the univariate analysis. Starting from this initial model, and using the backward stepwise method, the final prediction model was derived. Finally, the diagnostic values (Sn, Sp, NPV and positive predictive values and likelihood ratio) of the combination of indirect signs included in the model were analysed.

Patient and public involvement

No patients were involved.

RESULTS

We reviewed charts of 1940 encounters. We excluded 114 (5.9%) due to a missing or an illegible report, 3 (0.2%) who had a previous appendectomy and 14 (0.7%) who had a final surgical diagnosis other than appendicitis. Another 53 (2.7%) patients were excluded because not all the items of the Alvarado score were recorded. Therefore, 1756 (90.5%) encounters were included, corresponding to 1609 episodes of 1438 different patients.

Figure 1 shows the flowchart of patients. The median age of patients at the first visit of each episode was 10.1 years (IQR, 7.7–11.9), and 921 (57.2%) of the patients were men (table 1). The median Alvarado score was 4 (IQR, 2–6). The median was one visit per episode (IQR, 1–1). There were 105 (6.5%) episodes with two encounters, 19 (1.2%) with 3 and 1 (0.1%) episode with four encounters. Of the 1609 episodes, 342 (21.3%) patients were referred to paediatric surgery consultation. Among them, 308 (90.1%) underwent surgery. There were no patients with appendicitis managed conservatively with antibiotics and observation. The final diagnosis was a normal appendix in 19 (6.2%) episodes, phlegmonous appendicitis in 215 (69.8%), gangrenous appendicitis in 49 (15.9%), perforated appendicitis in 19 (6.2%) and peritonitis or abscess in 6 (2.0%).

Ultrasonography was performed in 1075 (61.2%) encounters. Ultrasound was requested more frequently in those patients with an Alvarado Score >3 (38.7% vs 77.2%; $p<0.01$). The appendix was visualised on 579 (53.9%) of ultrasounds (table 2). The appendix was less frequently visualised in patients with an Alvarado Score ≤ 3 than in those with a higher score (29.0% vs 62.8%; $p<0.01$). The prevalence of appendicitis was higher in patients in whom the appendix was visualised on ultrasound than in those in whom it was not (48.9% vs 5.0%; $p<0.01$).

Table 3 shows the association of each of the indirect signs on ultrasound with the final diagnosis of appendicitis regardless of whether the appendix was visualised or not. Among the 25 (5.0%) patients in whom the appendix was not visualised and were ultimately diagnosed with appendicitis, there were three patients who did not have any indirect signs on ultrasound.

Among the 471 patients without a visualised appendix and who did not have appendicitis, 202 (42.9%) had one or more indirect signs.

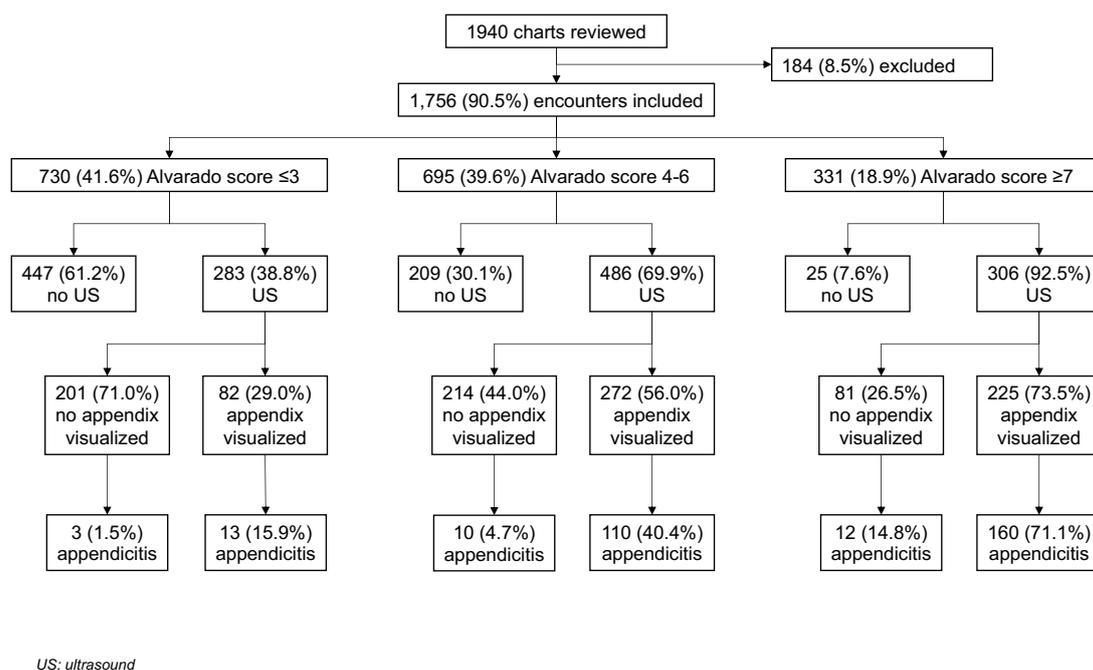


Figure 1 Flowchart of patients. US, ultrasound.

Original research

Table 1 Characteristics of the 1756 included encounters

	N (%)
Age (median, IQR) years	10.1 (7.7–11.9)
Sex—male	921 (57.2%)
Encounters	
One	1484 (92.2%)
Two	105 (6.5%)
Three or more	20 (1.3%)
Length of symptoms (median, IQR) hours	24 (7–48)
Symptoms	
Right lower quadrant pain	1068 (60.8%)
Migration of pain	424 (24.2%)
Nausea or vomiting	846 (48.2%)
Signs	
Hyporexia	386 (22.0%)
Fever	517 (29.4%)
Pain with cough or percussion	172 (9.8%)
Positive Blumberg sign*	811 (46.2%)
Positive iliopsoas sign	259 (14.8%)
Positive Rovsing sign†	60 (3.4%)
Alvarado score	
0–3	730 (41.6%)
4–6	695 (39.6%)
7–10	331 (18.9%)
Appendix visualised on ultrasound‡	579 (53.9%)
Diagnosed with appendicitis‡	311 (17.7%)
*Pain on removal of pressure rather than application of pressure to the abdomen.	
†Pain elicited in the right lower quadrant with palpation pressure in the left lower quadrant.	
‡Ultrasound obtained in 1075 encounters.	

A multivariate analysis was performed in those patients in whom the appendix was not visualised ($n=483$), using the backward stepwise strategy, including indirect ultrasound signs with a p value <0.1 in the univariate analysis included in table 3, and sex, age, duration of symptomatology and Alvarado score as confounding factors (table 4). After the analysis, a prediction model was built including those signs that showed an independent association with the diagnosis of appendicitis: the presence

Table 2 Findings of the 1075 performed ultrasonography

	Non-visualised appendix	Visualised appendix	P value
N	496 (46.1)	579 (53.9%)	–
Age (in years old)*	10.2 (7.6–11.9)	10.3 (7.9–12.1)	0.54
Male—sex	262 (52.8%)	338 (58.4%)	0.07
Appendix diameter (mm)*	–	7 (5–9)	–
Free fluid			<0.01
No	376 (75.8)	280 (48.4%)	
Little	112 (22.6%)	270 (46.6%)	
Profuse	8 (1.6%)	29 (5.0%)	
Adenopathies	165 (33.3%)	275 (47.5%)	<0.01
Diameter (mm)*	7.5 (6–10)	7 (5–10)	0.04
Reactive adenopathies	78 (15.7%)	167 (28.8%)	<0.01
Appendicular phlegmon	5 (1.0%)	24 (4.2%)	<0.01
Peri-appendiceal fat inflammation	12 (2.4%)	241 (41.6%)	<0.01
Data expressed as absolute frequencies and percentages.			
*Variable expressed in median and interquartile range.			

of free intra-abdominal fluid in a small quantity (OR 5.0 (95% CI 1.7 to 14.6)) or in an abundant quantity (OR 30.9 (95% CI 3.8 to 252.7)) and inflammation of the peri-appendiceal fat (OR 7.2 (95% CI 1.4 to 38.0)).

Table 5 shows the diagnostic values of the prediction model. The absence of free fluid and inflammation of the peri-appendiceal fat ruled out the diagnosis of acute appendicitis in patients with an Alvarado score <7 with an Sn of 84.6% (95% CI 57.8 to 95.7), an Sp of 80.6% (95% CI 76.4 to 84.2) and an NPV of 99.4% (95% CI 97.8 to 99.8).

There were six encounters in which neither the appendix nor free fluid or inflammation of the peri-appendiceal fat was visualised and in which the patient was finally diagnosed with acute appendicitis. All of the patients reported symptoms lasting 12 hours or less, and four had an Alvarado score ≥ 7 . Of the other two, one patient had abdominal pain lasting 12 hours and an Alvarado score of 4; an ultrasound was repeated 30 hours later in which the appendix was seen. The other one had been in pain for 3 hours and had an Alvarado score of 3; the ultrasound was repeated 20 hours later but again the appendix was not seen, and he underwent surgery. In both cases, the diagnosis was uncomplicated phlegmonous appendicitis.

DISCUSSION

Our study found that the absence of certain indirect signs of inflammation on ultrasound, which are free fluid and swelling of the peri-appendiceal fat, may be useful in determining whether expectant management of acute appendicitis in children is appropriate.

Our results suggest that even without visualisation of the appendix, several ultrasound findings are strongly associated with the diagnosis of acute appendicitis. The presence of free fluid, lymphadenopathies, phlegmon in the area of the appendix or inflammation of the peri-appendiceal fat was the most frequent findings in patients with acute appendicitis. These results are similar to those found by Telesmanich *et al.*¹⁷ However, in that study, the appendix was not visualised on ultrasound in only six patients, while our sample includes more than 500 ultrasound scans in which the appendix was not visualised. This allowed us to thoroughly analyse the association of each of the indirect signs adjusting for potential confounding factors that have been shown to influence ultrasound performance, such as age and duration of symptoms.¹¹ Thus, we were able to determine a number of items that might help to select patients at low risk of appendicitis.⁵ Malia *et al* also developed a rule to predict appendicitis in patients where the ultrasound does not visualise the appendix; however, our prediction model contains fewer variables and would also be more efficient, as we only include ultrasound findings and not laboratory tests.⁵

Using our predictive model, we found that for patients suspected of appendicitis where the appendix is not visualised on ultrasound, if the Alvarado score is <7 , and free fluid and swelling of the periappendiceal fat are both absent, the NPV is 99.4% (95% CI 97.8 to 99.8). However, the NPV is dependent on the prevalence of the condition under consideration and thus is less important than Sn, which was only 84.6% (95% CI 57.8 to 95.7). However, in our cohort, using this rule, only two patients would have been misdiagnosed. Neither of them had complicated appendicitis and both reported a relatively short duration of symptoms, which potentially meant less time for the secondary signs to develop. Furthermore, we believe it is important to point out that the model, in addition to a good Sn,

Table 3 Association of each of the indirect signs on ultrasound with the final diagnosis of appendicitis

	Whole sample		P value	Non-visualised appendix		P value
	No appendicitis (n=767)	Appendicitis (n=308)		No appendicitis (n=471)	Appendicitis (n=25)	
Free fluid			<0.01			<0.01
No	550 (71.7%)	106 (34.4%)		370 (78.6%)	6 (24.0%)	
Little	205 (26.7%)	177 (57.5%)		97 (20.6%)	15 (60.0%)	
Profuse	12 (1.6%)	25 (8.1%)		4 (0.9%)	4 (16.0%)	
Adenopathies	305 (39.8%)	135 (43.8%)	0.22	151 (32.1%)	14 (56.0%)	<0.01
Diameter (mm)*	7 (5–11)	6.5 (1–9)	0.48	7 (6–10)	7 (6–10)	0.97
Reactive adenopathies	164 (21.4%)	81 (26.3%)	0.08	72 (15.3%)	6 (24.0%)	0.24
Appendicular phlegmon	5 (0.7%)	24 (7.8%)	<0.01	1 (0.2%)	4 (16.0%)	<0.01
Peri-appendiceal fat inflammation	54 (7.0%)	199 (64.6%)	<0.01	6 (1.3%)	6 (24.0%)	<0.01

Data expressed as absolute frequencies and percentages.
*Variable expressed in median and interquartile range.

has an Sp of 80%, so it is not expected to pose a significant risk of performing surgery on healthy patients.

On the other hand, in patients with a score of Alvarado >7, the Sn of indirect signs to predict appendicitis was only 66%. The six potentially misdiagnosed cases all had a duration of symptoms equal to or less than 12 hours, so this is consistent with a theory that the indirect signs may only be useful after a certain duration of symptoms. However, our results do not allow us to confirm or rule out this hypothesis.

We believe that our results support discharging low-risk patients with an Alvarado Score <7 and no ultrasound findings suggestive of appendicitis,^{19 20} while those with higher scores might be managed with a wait-and-see approach and repeat ultrasonography in 12–24 hours. This recommendation is further supported by previous research demonstrating that the likelihood of complicated appendicitis is minimal among patients in whom the appendix is not visualised on ultrasound.²¹ Furthermore, our results would not support the use of ultrasound as the only means of diagnostic decision-making, but that our findings should be integrated with a clinical decision aid, such as the Alvarado score or similar.

There are limitations to our study. First, this research was performed at a single paediatric emergency department and, thus, may not be reproducible in other practice settings. We relied on chart data to determine if appendicitis was subsequently diagnosed. It is

possible the patient went to another hospital, but our hospital is one of the two hospitals of the public health system in our city and the database is shared, so it is not possible for the patient to have been lost unless he or she was treated in another city, which would be rare and unlikely to jeopardise the validity of our results. The retrospective nature of the study means that some patient data could not be retrieved. However, less than 6% of patients were excluded for this reason. In addition, since it is retrospective, the decision whether or not to perform ultrasound was made by the paediatrician who attended the patient at each visit during the episode, and it is reasonable to suppose that the imaging test was performed in those patients in whom the clinical and laboratory tests were more suggestive of acute appendicitis, so a selection bias could not be totally ruled out.

A pathological diagnosis was chosen as the gold standard for appendicitis. Although it is impossible to ensure that no patient discharged without surgery had appendicitis that resolved spontaneously, we do know that no patient in our study was discharged with antibiotics and, thus, resolution without surgery is unlikely.

The study was conducted using a sample of patients seen in the ED since the implementation of electronic record was introduced in the hospital, so no a priori sample size calculation was made. This meant that the number of appendicitis included was low, and some indirect signs were present in few patients, resulting in wide CIs.

Because some included patients were seen in one more than one encounter and had more than ultrasound, collinearity between some variables cannot be entirely excluded. However, there are only 15 episodes out of 496 in which the patient underwent two ultrasounds in which the appendix was not seen. Thus, even if there could be some degree of collinearity between the variables of these patients, it is unlikely that it has contributed significantly to overestimating our results. Sixth, and probably the most important limitation is that it is impossible to know retrospectively whether or not patients included were suspected of having appendicitis. The protocol for the management of acute abdomen at our centre recommends requesting a blood test for all patients with suspected appendicitis and thus we considered a patient whose main symptom at triage was abdominal pain and who had at least a leucocyte count to be suspected of having appendicitis. We also excluded those under 3 years of age, who may have had abdominal pain and had labs drawn, since gastrointestinal infections are more frequent in this age group than appendicitis. The prevalence of appendicitis in our sample resembles that of other prospective studies, so we believe that our criteria captured the appropriate cohort. Although we did not determine the identity of the radiologist conducting the ultrasound, any interobserver variability that may be reflected in our results is similar to that found in

Table 4 Indirect signs independently associated with a pathological diagnosis of appendicitis in patients without a visualised appendix

N=483	OR	95% CI
Free fluid		
No	1	–
Little	5.0	1.7 to 14.6
Profuse	30.9	3.8 to 252.7
Adenopathies	1.7	0.6 to 4.8
Reactive adenopathies	0.6	0.2 to 1.9
Appendicular phlegmon	8.5	0.5 to 136.3
Peri-appendiceal fat inflammation	7.2	1.4 to 38.0
Alvarado score	1.4	1.1 to 1.7
Length of symptoms (hours)	1.0	1.0 to 1.0
Age (years old)	1.0	0.8 to 1.2
Female—sex	1.1	0.4 to 2.9

Age, sex, length of symptomatology and Alvarado score were included in the analysis as potential confounders.

Original research

Table 5 Diagnostic performance of the absence of free fluid and inflammation of the peri-appendiceal fat

	Whole sample (n=496)	Alvarado score ≤ 3 (n=201)	Alvarado score 4–6 (n=214)	Alvarado score ≥ 7 (n=81)
Appendicitis (n, %)	25 (5.0)	3 (1.5)	10 (4.7)	12 (14.8)
Sensitivity	76.0 (56.6–88.5)	66.7 (20.8–93.9)	90.0 (59.6–98.2)	66.7 (39.1–86.2)
Specificity	77.9 (74.0–81.4)	87.9 (82.6–91.7)	73.5 (67.1–79.1)	62.3 (50.5–72.8)
Positive predictive value	15.4 (10.1–22.9)	7.7 (2.1–24.1)	14.3 (7.7–25.0)	23.5 (12.4–40.0)
Negative predictive value	98.4 (96.5–99.3)	99.4 (96.8–99.9)	99.3 (96.3–99.9)	91.5 (80.1–96.6)
Positive likelihood ratio	3.4 (2.6–4.6)	5.5 (2.3–13.3)	3.4 (2.5–4.6)	1.8 (1.1–2.9)
Negative likelihood ratio	0.34 (0.19–0.62)	0.38 (0.08–1)	0.14 (0.02–0.88)	0.54 (0.24–1)

Data are expressed in percentages and 95% CI.

daily clinical practice. On the other hand, we did not use ultrasounds obtained by emergency physicians. While prior research suggests good performance of point-of-care ultrasound performed by emergency physicians for the diagnosis of acute appendicitis,²² we cannot apply the results of our study to emergency physician-performed ultrasound. Another limitation was that a predicted probability threshold to detect Sn/Sp was not chosen. Although Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) guidelines suggest doing that²³ the intention of the authors is to validate the findings of this work after publication, for which a prospective, and probably multicentre, study will be designed to develop the complete analysis. Finally, the low prevalence of appendicitis in patients with low Alvarado scores may have overestimated the NPV value. This should be considered when interpreting data from our study.

In conclusion, our data provide evidence that paediatric patients with suspected acute appendicitis and an Alvarado score <7 , in whom the appendix is not visualised on ultrasound but who do not have free fluid and inflammation of the peri-appendiceal fat might be managed with an expectant approach, without further ionising imaging tests. Our results should be confirmed in a prospective study before incorporating them into clinical practice.

X Elena Granda @egranda15 and Roberto Velasco @RoberVelasco80

Contributors RV designed the study, analysed the data, wrote the initial draft of the manuscript and approved the final manuscript as submitted. JP conceptualised and designed the study, collaborated in data collection, revised multiple drafts of the manuscript and critically revised the final submitted manuscript. TC, IS, PdP and EG collaborated in the design of the study and in data collection, revised multiple manuscript drafts and critically revised the final submitted manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agreed to be accountable for all aspects of the work. RV acts as guarantor, and accepts full responsibility for the finished work and the conduct of the study, had access to the data and controlled the decision to publish.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study involves human participants and was approved by Valladolid Oeste Ethical Committee (22-P1106). It was a retrospective study, with de-anonymised data, and IRB gave us permission to avoid contacting all the families to ask for informed consent.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer-reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request.

ORCID iDs

Elena Granda <http://orcid.org/0000-0002-8958-0413>

Roberto Velasco <http://orcid.org/0000-0003-0073-2650>

REFERENCES

- Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, *et al.* The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132:910–25.
- Reynolds SL, Jaffe DM. Diagnosing abdominal pain in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:126–8.
- Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, *et al.* Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1991;20:45–50.
- Simon LE, Kene MV, Warton EM, *et al.* Diagnostic performance of emergency physician gestalt for predicting acute appendicitis in patients age 5 to 20 years. *Acad Emerg Med* 2020;27:821–31.
- Malia L, Sturm JJ, Smith SR, *et al.* Diagnostic accuracy of laboratory and ultrasound findings in patients with a non-visualized appendix. *Am J Emerg Med* 2019;37:879–83.
- Bachur RG, Hennelly K, Callahan MJ, *et al.* Diagnostic imaging and negative appendectomy rates in children: effects of age and gender. *Pediatrics* 2012;129:877–84.
- García Peña BM, Mandl KD, Kraus SJ, *et al.* Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA* 1999;282:1041–6.
- García EM, Camacho MA, Karolyi DR, *et al.* ACR appropriateness criteria © right lower quadrant pain-suspected appendicitis. *J Am Coll Radiol* 2018;15:5373–87.
- Di Saverio S, Podda M, De Simone B, *et al.* Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* 2020;15:27.
- Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, *et al.* US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology* 2006;241:83–94.
- Binkovitz LA, Unsoldorfer KML, Thapa P, *et al.* Pediatric appendiceal ultrasound: accuracy, determinacy and clinical outcomes. *Pediatr Radiol* 2015;45:1934–44.
- Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med* 2000;36:39–51.
- Monsonis B, Mandoul C, Millet I, *et al.* Imaging of appendicitis: tips and tricks. *Eur J Radiol* 2020;130:109165.
- Matthew Fields J, Davis J, Alsop C, *et al.* Accuracy of point-of-care ultrasonography for diagnosing acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2017;24:1124–36.
- Cundy TP, Gent R, Frauenfelder C, *et al.* Benchmarking the value of ultrasound for acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2016;51:1939–43.
- Schuh S, Chan K, Langer JC, *et al.* Properties of serial ultrasound clinical diagnostic pathway in suspected appendicitis and related computed tomography use. *Acad Emerg Med* 2015;22:406–14.
- Telesmanich ME, Orth RC, Zhang W, *et al.* Searching for certainty: findings predictive of appendicitis in equivocal ultrasound exams. *Pediatr Radiol* 2016;46:1539–45.
- Mahajan P, Basu T, Pai C-W, *et al.* Factors associated with potentially missed diagnosis of appendicitis in the emergency department. *JAMA Netw Open* 2020;3:e200612.
- Pogorelič Z, Rak S, Mrklić I, *et al.* Prospective validation of alvarado score and pediatric appendicitis score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2015;31:164–8.
- Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002;37:877–81.
- Stewart JK, Olcott EW, Jeffrey RB. Sonography for appendicitis: nonvisualization of the appendix is an indication for active clinical observation rather than direct referral for computed tomography. *J Clin Ultrasound* 2012;40:455–61.
- Nicole M, Desjardins MP, Gravel J. Bedside sonography performed by emergency physicians to detect appendicitis in children. *Acad Emerg Med* 2018;25:1035–41.
- Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, *et al.* Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med* 2015;162:55–63.

12.3 ARTÍCULO "DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF SERUM BIOMARKERS IN ACUTE APPENDICITIS IN CHILDREN" PUBLICADO EN EUROPEAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE (PREPRINT)

Research letter

European Journal of Emergency Medicine XXX, XXX:XXXX-XXXX

Diagnostic performance of serum biomarkers in acute appendicitis in children

Juan Ventura Pernia^a, Teresa Cancho^a, Inés Segovia^a, Elena Granda^a and Roberto Velasco^{b,c} ^aPediatric Emergency Unit, Pediatrics Department, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, ^bPediatric Emergency Unit, Pediatrics Department, Hospital Universitari Parc Taulí and ^cInstitut d'Investigació i Innovació I3PT, Sabadell, Spain

Correspondence to Roberto Velasco, MD, PhD, Parc Taulí, 1. Sabadell, 08208 Sabadell, Spain
Tel: +34 937231010; e-mail: robertovelascozuniga@gmail.com

Received 3 July 2023 Accepted 6 September 2023.

Appendicitis is the most common surgical emergency in children. Given the complications associated to misdiagnosis, biomarkers are frequently used when clinical and imaging findings are inconclusive [1,2]. Traditionally, white blood cell count (WBC) and absolute neutrophil count (ANC) were the most widely used, but in recent years new clinical decision rules have been developed including others such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) or calprotectin [3–5]. Lately, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) or the systemic immune-inflammation index (SII) have been studied [6,7]. The aim of our study was to compare the performance of WBC, ANC, CRP, PCT, NLR and SII for the diagnosis of acute appendicitis.

We conducted a single-center retrospective study, including all patients between 3 and 13 years old with a clinical suspicion of acute appendicitis from 1 January 2013 to 31 December 2019 in whom a blood test was performed. We obtained the data from the hospital database by consulting the emergency department clinical charts. For the purposes of the study, it was accepted that symptoms not described in the history were not present in the patient.

Reconsultations within seven days of the first emergency department visit were considered to be the same episode. Pathological diagnosis of the surgical specimen was established as gold standard. Patients were considered not to be suffering from appendicitis if they didn't undergo surgery during the episode.

For the main objective of the study, we performed a descriptive analysis comparing the negative predictive value (NPV) and the area under the curve (AUC) of the following serum biomarkers: WBC, ANC, NLR, SII, CRP and PCT.

Overall, we reviewed charts from 1943 encounters. We excluded 134 due to missing information (117), previous appendectomy (3) or final surgical diagnosis other than acute appendicitis (14). Thus, 1809 (93.1%) encounters,

corresponding to 1648 episodes were included. Median age of the sample was 10.1 (IQR (7.7 – 11.9) years old and 708 (43.0%) of the patients were female. In 347 (21.1%) episodes the patient was eventually transferred for surgery. Among the transferred patients, 312 (89.9%) underwent surgery, with a final pathological diagnosis of normal appendix in 19 (6.1%) patients, phlegmonous appendicitis in 217 (69.6%), gangrenous in 50 (16.0%) and perforated appendix in 20 (6.4%) episodes. Only 6 (1.9%) patients had peritonitis or an abscess.

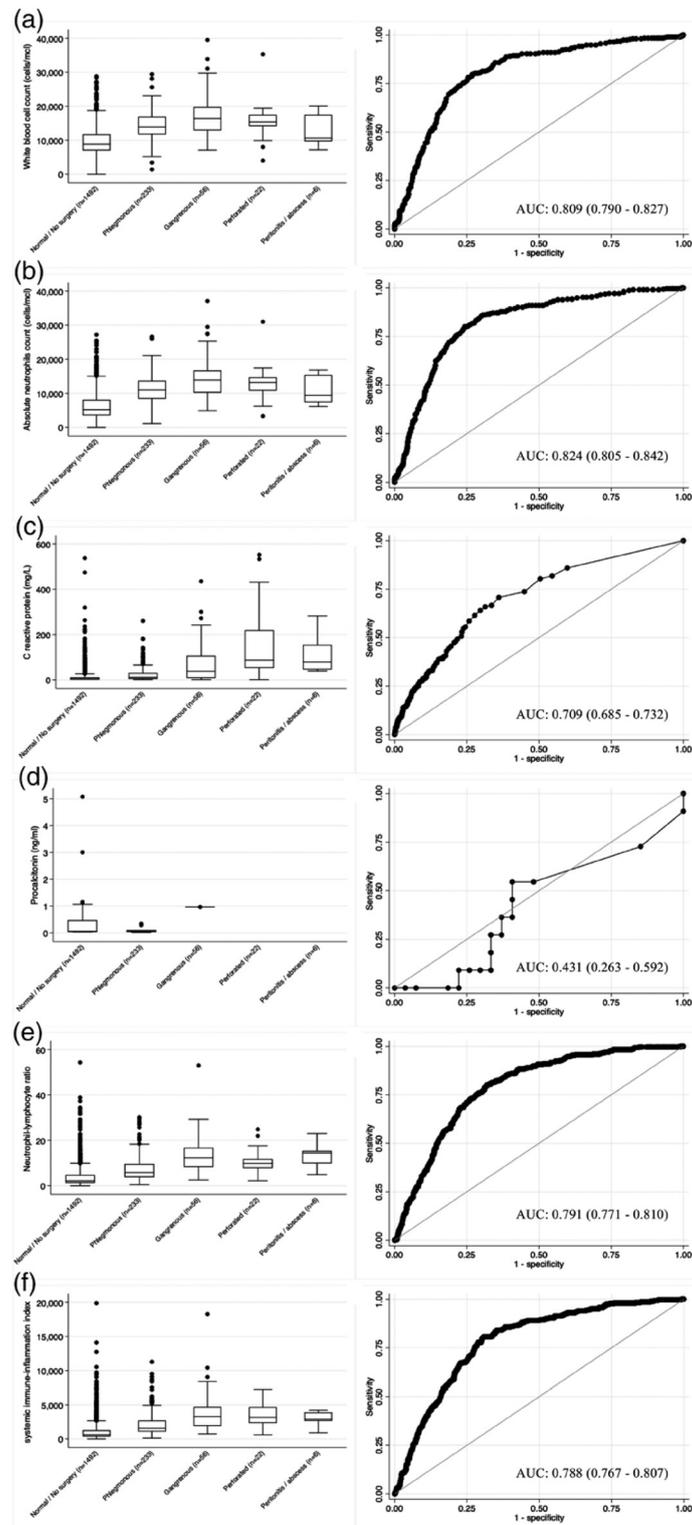
The serum biomarkers levels for each histological diagnosis and the AUC for diagnosing appendicitis are shown in Fig. 1. Levels of WBC, ANC, NLR and SII clearly increased in the earlier stages of the appendicitis (phlegmonous), CRP and PCT levels remained normal in the less advanced stages of the disease. AUC of CRP and PCT were significantly lower than that of the other biomarkers.

We analyzed the NPV of the usual threshold of the biomarkers (WBC < 10000 cells/mcl, ANC < 7500 cells/mcl, CRP < 20 mg/L, PCT < 0.5 ng/ml, NLR < 2.36 and SII < $923 \times 10^9/L$) only in patients with less symptomatology, defined as those with a Clinical Alvarado Score ≤ 2 (excluding the items related to laboratory tests). WBC showed a NPV of 98.4% (95% CI 96.9–99.3), while ANC was 98.6% (95% CI 97.2–99.3), NLR 98.4% (95% CI 96.5–99.2) and SII 98.2% (95% CI 96.5–99.1). CRP showed a value of 95.7% (95% CI 93.5–97.1), slightly lower than the other biomarkers, but not significantly different. CRP showed, also, a sensitivity of 21.4% (95% CI 10.2–39.5), with 22 out of 28 appendicitis misdiagnosed. Meanwhile, PCT showed a NPV of 67.7% (95% CI 50.1–81.4).

Our results suggest that none of the analyzed biomarkers performs significantly better than other at diagnosing or ruling out acute appendicitis in the early stages of the disease.

In recent years, several researchers have studied how the combination of various biomarkers could help in the diagnosis of acute appendicitis [8–12]. However, some of those biomarkers are not accessible in all settings, as happens in some community hospitals, so research is focusing on management of patients in this situation [13]. Additionally, previous studies described a good performance of clinical gestalt before or after a WBC was determined, mainly for selecting low-risk patients [14]. In our sample, we did not find that the NPV of other biomarkers was superior to that shown by WBC and ANC, and even that of PCT was lower. Even assuming the limitation that a thorough cost-benefit analysis was not conducted, in light of our findings it is worth considering whether, in terms of

Fig. 1



Serum biomarkers levels of white blood cell count (a), absolute neutrophil count (b), C-reactive protein (c) and procalcitonin (d) neutrophil-lymphocyte ratio (e) and systemic immune-inflammation index (f) for each histological diagnosis and their area under the curve for diagnosing appendicitis.

efficiency, a complete blood count would suffice in pediatric patients with suspected appendicitis, since the cost of WBC and ANC is lower than that of other biomarkers [12]. On the other hand, the use of indexes such as NLR and SIII might not provide a great diagnostic advantage over WBC and ANC, so, since their calculation is more complex and may lead to errors, our results do not support their use.

Our results suggested that, although biomarkers appear to be useful in the selection of patients with low suspicion of acute appendicitis, none showed superior diagnostic performance with NPVs above 90%, except for PCT. This fact has been observed in several studies whose main objectives were different from that or had smaller sample size, but supports our initial hypothesis [15–17].

Our study had limitations, the main one being the small number of patients with a serum PCT level obtained. However, the group of patients with normal or phlegmonous appendix was large enough to be sure that the PCT levels were barely altered. In addition, the fact that this was a retrospective study means that some data could have been inadequately captured from the medical records. However, the large sample size makes it unlikely that this happened in a high percentage of patients, so we believe our results are sufficiently robust.

In this retrospective study, the NPV of WBC and ANC was similar to that shown by other biomarkers, such as CRP, NLR and SIII in the early stages of clinically suspected acute appendicitis.

Acknowledgements

No funding support was received by any of the authors for the performance of this study.

Dr Pernía designed the study, analyzed the data, wrote the initial draft of the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. Drs. Cancho, Segovia, and Granda collaborated in the design of the study and in data collection, revised multiple manuscript drafts, and critically revised the final submitted manuscript. Dr. Velasco conceptualized and designed the study, collaborated in data collection, revised multiple drafts of the manuscript, and critically revised the final submitted manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Naiditch JA, Lautz TB, Daley S, Pierce MC, Reynolds M. The implications of missed opportunities to diagnose appendicitis in children. *Acad Emerg Med* 2013; **20**:592–596.
- 2 Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* 2020; **15**:27.
- 3 Cui W, Liu H, Ni H, Qin X, Zhu L. Diagnostic accuracy of procalcitonin for overall and complicated acute appendicitis in children: a meta-analysis. *Ital J Pediatr* **45**:78 .
- 4 Fawknor-Corbett D, Hayward G, Alkhmees M, Van Den Bruel A, Ordóñez-Mena JM, Holtman GA. Diagnostic accuracy of blood tests of inflammation in paediatric appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; **12**:e056854.
- 5 Benito J, Acedo Y, Medrano L, Barcena E, Garay RP, Arri EA. Usefulness of new and traditional serum biomarkers in children with suspected appendicitis. *Am J Emerg Med* 2016; **34**:871–876.
- 6 Eun S, Ho IG, Bae GE, Kim H, Koo CM, Kim MK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of pediatric acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; **25**:7097–7107.
- 7 Tekeli A, Çalışkan MB, Berkтуğ Bahadır G, Karadağ Ö. Evaluation of systemic immune-inflammation index efficacy in predicting complicated appendicitis in pediatric emergency department. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg* 2023; **29**:566–573.
- 8 Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE. Validation of the Appendicitis Inflammatory Response (AIR) Score. *World J Surg* 2021; **45**:2081–2091.
- 9 Pogorelič Z, Rak S, Mrkljić I, Jurić I. Prospective validation of alvarado score and pediatric appendicitis score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2015; **31**:164–168.
- 10 Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002; **37**:877–881.
- 11 Kharbanda AB, Vazquez-Benitez G, Ballard DW, Vinson DR, Chettipally UK, Kene MV, et al. Development and validation of a novel pediatric appendicitis risk calculator (pARC). *Pediatrics* 2018; **141**:e20172699.
- 12 Benito J, Fernandez S, Gendive M, Santiago P, Perez-Garay R, Arana-Arri E, et al. A new clinical score to identify children at low risk for appendicitis. *Am J Emerg Med* 2020; **38**:554–561.
- 13 Nguyen THP, Young BR, Alabaster A, Vinson DR, Mark DG, van Winkle P, et al. Using AAP guidelines for managing febrile infants without c-reactive protein and procalcitonin. *Pediatrics* 2022:e2022058495.
- 14 Simon LE, Kene MV, Warton EM, Rauchwerger AS, Vinson DR, Reed ME, et al. Diagnostic performance of emergency physician gestalt for predicting acute appendicitis in patients age 5 to 20 years. *Acad Emerg Med* 2020; **27**:821–831.
- 15 Monsalve S, Ellwanger A, Montedonico S. White blood cell count and C-reactive protein together remain useful for diagnosis and staging of acute appendicitis in children. *South African Med J* 2017; **107**:773–776.
- 16 Withers AS, Grieve A, Loveland JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients. *South African J Surg* 2019; **57**:9–13.
- 17 Sikander B, Rosenberg J, Fonnes S. Individual biomarkers in the blood are not yet applicable in diagnosing complicated appendicitis: a scoping review. *Am J Emerg Med* 2023; **67**:100–107.

