

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Biomarcadores diagnósticos de apendicitis aguda en pacientes  
pediátricos, atendidos por dolor abdominal en los servicios de  
urgencias españoles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Kinda Altali Alhames**

Directores

**José Tomás Ramos Amador**  
**Andrés Bodas Pinedo**  
**Francisco Javier Martín Sánchez**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS DE APENDICITIS AGUDA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS, ATENDIDOS POR DOLOR ABDOMINAL EN LOS SERVICIOS DE  
URGENCIAS ESPAÑOLES

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

KINDA ALTALI ALHAMES

DIRECTORES

JOSÉ TOMÁS RAMOS AMADOR  
ANDRÉS BODAS PINEDO  
FRANCISCO JAVIER MARTÍN SÁNCHEZ



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de medicina

TESIS DOCTORAL:

**BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS DE APENDICITIS AGUDA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS, ATENDIDOS POR DOLOR ABDOMINAL EN LOS SERVICIOS DE  
URGENCIAS ESPAÑOLES**

Presentada por:

KINDA ALALI ALHAMES

para optar al grado de doctor por la Universidad Complutense de Madrid

Dirigida por:

Dr. José Tomás Ramos Amador

Codirectores:

Dr. Andrés Bodas Pinedo

Dr. Francisco Javier Martín Sánchez

Madrid, 2021

## **DECLARACIÓN**

## **PRESENTACIÓN**

## PRESENTACIÓN

### TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

A continuación, se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS DE APENDICITIS AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, ATENDIDOS POR DOLOR ABDOMINAL EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS ESPAÑOLES”.

- 1- Juan González del Castillo, Francisco Javier Ayuso, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zarate, Carmen Navarro, Kinda Altali, Cristina Fernandez, David Huckins, Francisco Javier Martín-Sánchez, representing INFURG-SEMES grouping to emergency departments. Diagnostic accuracy of the APPY1 Test in patients aged 2–20 years with suspected acute appendicitis presenting to emergency departments. *Emerg Med J* 2016;33:853–859.
  
- 2- Kinda Altali, Pedro Ruiz-Artacho, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zárate, Carmen Navarro, Cristina Fernández, Andrés Bodas-Pinedo, Juan González-Del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez. 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;29:231-236.
  
- 3- Kinda Altali Alhames, Francisco Javier Martín Sánchez, Pedro Ruiz-Artacho, Francisco Javier Ayuso, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zarate, Carmen Navarro, Manuel Fuentes Ferrer, Cristina Fernández, Juan González del Castillo, Andrés Bodas. Diagnostic accuracy of combining C-Reactive protein and Alvarado Score among 2-to-20-yearold patients with acute appendicitis suspected presenting to Emergency Departments. *Rev Esp Quimioter* 2021;34:220-22.

## **DEDICATORIA**

*A Pedro, Leo, Carmen y Yara*

## **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi alma gemela Pedro, por su amor incondicional y su protección como marido y mi inspiración y ejemplo como médico.

A mis hijos Leo, Carmen y Yara por ser el motor principal de mi vida y mi luz.

A mis padres, por enseñarme el significado de perseverar y luchar por los sueños.

A mis hermanos, por ser mi primer “trabajo en equipo” y por su cariño.

A mis suegros y cuñados, por su cariño y apoyo.

A mis amigos, por su confianza depositada en mí.

A mis directores, por acompañarme y guiarme a lo largo de este proceso.

A Javi y Juan, por darme la oportunidad de hacer posible esta tesis.

A todos aquellos que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad.

Y por supuesto, a Dios.

"Comienza haciendo lo que es necesario,  
después lo que es posible y  
de repente estarás haciendo lo imposible".

San Francisco de Asís

## ÍNDICE

# ÍNDICE

Resumen.....	15
Abreviaturas.....	22
Introducción.....	25
1- Dolor abdominal agudo.....	26
1.1- Concepto.....	26
1.2- Causas.....	26
2- Apendicitis aguda.....	28
2.1- Concepto.....	28
2.2- Consideraciones anatómicas.....	28
2.2.1- Embriología.....	28
2.2.2- Anatomía.....	28
2.3- Fisiopatología.....	30
2.4- Epidemiología.....	31
2.5- Diagnóstico.....	32
2.5.1- Manifestaciones clínicas.....	32
2.5.1.1- Síntomas.....	32
2.5.1.2- Hallazgos en la exploración.....	33
2.5.2- Pruebas de laboratorio.....	35
2.5.3- Evaluación del riesgo .....	38

2.5.3.1- Escalas de puntuación clínica.....	40
2.5.3.1.1- Escala de apendicitis pediátrica.....	41
2.5.3.1.2- Escala refinada de bajo riesgo.....	42
2.5.3.1.3- Escala de Alvarado .....	42
2.5.1.3.4- Calculadora de riesgo de apendicitis pediátrica.....	44
2.5.4- Pruebas de imagen.....	44
2.5.4.1- Ecografía.....	45
2.5.4.2- Tomografía computarizada.....	46
2.5.4.3- Resonancia magnética nuclear.....	47
2.5.4.4- Radiografía simple.....	47
2.5.4.5- Enfoque de las pruebas de imagen .....	48
2.6- Diagnóstico diferencial.....	48
2.7- Manejo terapéutico.....	49
Hipótesis y objetivos.....	52
Material, métodos y resultados.....	54
Discusión.....	83
Conclusiones.....	98
Bibliografía.....	101
Anexos.....	117

## **RESUMEN**

# **BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS DE APENDICITIS AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, ATENDIDOS POR DOLOR ABDOMINAL EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS ESPAÑOLES**

## **INTRODUCCIÓN**

El dolor abdominal agudo (DAA) es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH). La apendicitis aguda (AA) es uno de los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en la edad pediátrica y en los adolescentes, siendo la causa más frecuente de cirugía urgente en dicho grupo etario. A pesar de los avances, el diagnóstico sigue siendo difícil, especialmente en las edades más tempranas. La utilidad de la historia clínica y la exploración física puede ser menor en comparación con la población adulta ya que los niños se asocian a una mayor frecuencia de presentación clínica atípica.

Se han publicado diversas escalas clínico-analíticas como herramientas de ayuda para el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de AA, reduciendo el tiempo necesario para el diagnóstico, el número de pruebas de imagen y apendicectomías inadecuadas. La escala de Alvarado (EA), la más utilizada hasta el momento, combina síntomas y signos conjuntamente con datos analíticos como la leucocitosis y la neutrofilia y, en función de la puntuación, da recomendaciones sobre el alta, la observación y la necesidad de intervención quirúrgica. Sin embargo, la precisión de estas escalas en la población pediátrica no está bien evaluada. En la actualidad, también se están desarrollando líneas de investigación basadas en nuevos biomarcadores como el APPY1 Test, que es una aproximación multimarcador a pie de cama que podría servir para descartar AA de una forma rápida y segura.

El desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas de AA en la población pediátrica con el fin de descartar a pie de cama la AA de forma rápida, objetiva y segura podría reducir el número de pruebas de imagen, cirugías inapropiadas, tiempos de estancia en urgencias, ingresos hospitalarios, errores diagnósticos y posibles denuncias por mala praxis.

## **OBJETIVOS Y RESULTADOS**

Los objetivos de la tesis doctoral fueron:

- Evaluar la validez (sensibilidad [SE], valor predictivo negativo [VPN] y likelihood ratio negativa [LHR-]) del APPY1 Test para descartar la AA en pacientes de 2 a 20 años atendidos por DAA con sospecha de AA en los SUH y evaluar la capacidad diagnóstica de la combinación del APPY1 Test con la EA.

- Derivar una escala nueva clínico – analítica diagnóstica de AA en pacientes entre 2 y 20 años atendidos por DAA con sospecha de AA en los SUH, y comparar su capacidad diagnóstica con la EA.
- Determinar si la combinación de la proteína C reactiva (PCR) y la EA aumenta la precisión diagnóstica de la EA en pacientes de 2 a 20 años con sospecha de AA en los SUH. Evaluar la precisión diagnóstica del nivel de PCR en las diferentes categorías de la EA en este grupo de pacientes y comparar la capacidad diagnóstica del nivel de PCR, RGB (recuento de glóbulos blancos) y la NP (neutrofilia periférica).

Los resultados principales fueron los siguientes:

En el primer estudio se incluyeron 321 pacientes (11.8 [DE 3.8] años, 52.0% hombres), de los cuales 32.4% fueron de bajo, 23.7% de intermedio y 43.9% de alto riesgo según la EA. Ciento once (34.6%) tuvieron AA de los cuales 1 (0.9%) tuvo el APPY1 Test negativo. El APPY1 Test tuvo una SE de 98.6% (IC 95% 91.2-99.9), especificidad (ES) de 43.8% (IC 95% 37.6-50.2), VPN de 99.1% (IC 95% 94.4-99.9), y LHR- de 0.03 (0.00-0.19). La capacidad diagnóstica combinada del APPY1 Test y EA fue mayor que la del modelo clínico de forma aislada ( $p= 0.002$ ) y tuvo un área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) de 0.79 (IC 95% 0.74-0.84;  $p<0.001$ ). El APPY1 Test tuvo una SE de 100%, ES de 52.6%, VPN de 100% y LHR- de 0.0 (no calculable) en los pacientes de bajo riesgo, y SE de 96.3%, ES de 44.4%, VPN de 98.6% y LHR- de 0.18 en los pacientes de riesgo bajo-intermedio.

Para el segundo y tercer artículos se incluyeron 331 pacientes con edad media de 11,8 (DE 3,8) años, siendo 175 (52,9%) hombres. Ciento dieciséis (35,0%) tuvieron diagnóstico final de AA.

La escala INFURG-SEMES incluye sexo masculino, dolor en fosa ilíaca derecha a la exploración, dolor a la percusión, dolor al caminar, presencia de neutrofilia y PCR elevada. El ABC de la COR de dicha escala fue 0,84 (IC 95% 0,79-0,88) y para la EA 0,77 (IC95% 0,72-0,82) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

Según la EA, 108 (32,6%) tenían bajo riesgo, 76 (23,0%) riesgo intermedio y 147 (44,4%) alto riesgo de AA. Las ABC de COR fueron 0,76 (0,70-0,81) para EA y 0,79 (IC del 95%: 0,75-0,84) para PCR-EA, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ). La PCR para el diagnóstico de AA en el grupo de EA de bajo riesgo tuvo un VPN del 95,8% (IC 95% 87,3-98,9) y LHR- de 0,4 (IC 95% 0,2-1,0).

## CONCLUSIONES

- El APPY1 Test permite descartar de manera segura la AA en los pacientes de 2 a 20 años de edad, atendidos por dolor abdominal sugestivo de AA en los SUH, siendo especialmente útil en los pacientes de bajo e intermedio riesgo según la EA.
- La combinación del APPY1 Test con el modelo clínico mejora el rendimiento diagnóstico del uso aislado de la EA, lo cual podría traducirse en un manejo más seguro y eficiente de este proceso.
- La escala INFURG-SEMES podría ser una herramienta de ayuda para el diagnóstico de AA en los pacientes entre 2 y 20 años atendidos con dolor abdominal sospechoso de AA en los SUH, la cual ha mostrado tener una mayor capacidad discriminativa que la EA.
- La combinación de la PCR y la EA ha demostrado aumentar la precisión diagnóstica de la EA aislada para el diagnóstico de AA. Este enfoque podría ser útil para descartar el diagnóstico de AA en pacientes de 2 a 20 años de edad atendidos por dolor abdominal sugestivo de AA.
- La AA continúa siendo un reto diagnóstico en urgencias. Futuros estudios serán necesarios para confirmar la utilidad diagnóstica del APPY1 Test, la escala INFURG-SEMES y la combinación de la PCR con la EA, en la valoración de los pacientes con sospecha de AA, en la práctica clínica.

## **DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF ACUTE APPENDICITIS IN PEDIATRIC PATIENTS ATTENDED FOR ABDOMINAL PAIN IN SPANISH EMERGENCY DEPARTMENTS**

### **INTRODUCTION**

Acute abdominal pain (AAP) is one of the most frequent reasons for consultation in emergency departments (ED). Acute appendicitis (AA) is one of the main differential diagnoses to take into account in children and adolescents, being the most frequent cause of urgent surgery in this age group. Despite the advances, the diagnosis remains difficult, especially in the younger ages. The usefulness of the medical history and physical examination may be less compared to the adult population since children are associated with a higher frequency of atypical clinical presentation.

Various clinical-analytical scales have been published as helpful tools for the diagnostic process of patients with suspected AA, reducing the time required for diagnosis, the number of imaging tests, and inappropriate appendectomies. The Alvarado score (AS), the most used to date, combines symptoms and signs with analytical data such as leukocytosis and neutrophilia and, depending on the score, gives recommendations on discharge, observation and the need for surgical intervention. However, the precision of these scores in the pediatric population is not well evaluated. At present, lines of research are also being developed based on new biomarkers such as the APPY1 Test, which is a multi-marker approach at the bedside that could be used to rule out AA quickly and safely.

The development of new diagnostic tools for AA in the pediatric population in order to rule out AA at the bedside quickly, objectively and safely could reduce the number of imaging tests, inappropriate surgeries, length of stay in the emergency room, and hospital admissions, diagnostic errors and possible complaints of bad practice.

### **OBJECTIVES AND RESULTS**

The objectives of the doctoral thesis were:

- Evaluate the diagnostic accuracy (sensitivity (Se), negative predictive value (NPV) and negative likelihood ratio (LHR-)) of the APPY1 Test alone and in combination with the AS to rule out AA in patients from 2 to 20 years presenting to EDs with abdominal pain suspicious for AA.

- Develop a new clinical-analytical diagnosis score for AA in patients from 2 to 20 years presenting to ED with abdominal pain suspicious for AA, and compare its diagnostic accuracy with AS.
- To determine whether the combination of C-Reactive Protein (CRP) and AS increases the diagnosis accuracy of AS among 2-to-20-year-old patients with suspected AA in EDs. To assess the diagnosis accuracy of the CRP level in the different AS categories in this group of patients and to compare the accuracy of the CRP level, RGB (white blood cell count) and PN (peripheral neutrophilia).

The main results were the following:

In the first study, 321 patients enrolled (mean age 11.8 (SD 3.8) years, 52.0% male), with 32.4% low risk, 23.7% intermediate risk and 43.9% high risk according to the AS. 111 (34.6%) had AA, of whom 1 (0.9%) had a false-negative APPY1 Test result. The APPY1 Test had a Se of 99.1% (95% CI 94.4% to 99.9%), specificity (Sp) of 32.9% (95% CI 26.6% to 39.7%), NPV of 98.6% (95% CI 91.2% to 99.9%) and LHR- of 0.03 (0.00 to 0.19) in this population. The combined diagnostic accuracy of the APPY1 Test and AS was greater than that of the clinical model alone ( $p = 0.002$ ) and had an area under the curve (AUC) of the receptor operative characteristic (ROC) of 0.79 (95% CI 0.74 -0.84;  $p < 0.001$ ). For patients at low risk by AS, the APPY1 Test had a Se of 100%, Sp of 52.6%, NPV of 100%, and LHR- of 0.0 (not calculable), and for patients at intermediate risk by AS, the APPY1 Test had a Se of 94.4% (95% CI 70.6% to 99.7%), NPV of 94.7% (95% CI 71.9% to 99.7%) and LHR- of 0.18 (0.0 to 1.2), respectively.

For the second and third articles, 331 patients with suspected of AA (mean age 11.8 [SD 3.8] years; 52.9% males) were recruited. One hundred and sixteen (35.0%) cases had confirmed histopathological diagnosis of AA.

INFURG-SEMES score includes male sex, lower right quadrant pain, percussion tenderness, pain on walking, neutrophilia and high C-reactive protein. Diagnostic accuracy of such score was greater (AUC=0.84; 95% CI=0.79-0.88) than using AS (AUC=0.77; 95% CI=0.72-0.82) with significant differences ( $p = 0.002$ ).

According to AS, 108 (32.6%) were at low risk, 76 at (23.0%) intermediate risk and 147 (44.4%) at high risk of AA. The AUCs of ROC were 0.76 (0.70-0.81) for AS and 0.79 (95% CI 0.75-0.84) for CRP-AS being the difference statistically significant ( $p=0.003$ ). The CRP for diagnosis AA in low risk AS group had NPV of 95.8% (95%CI 87.3-98.9) and LHR- of 0.4 (95%CI 0.2-1.0).

## CONCLUSIONS

- APPY1 Test makes it possible to safely rule out AA in patients from 2 to 20 years of age, treated for abdominal pain suggestive of AA in EDs, being especially useful in patients classified as having low and intermediate clinical risk of appendicitis according to the AS.
- The combination of the APPY1 Test with the clinical model improves the diagnostic performance of the isolated use of AS, which could translate into a safer and more efficient handling of this process.
- INFURG-SEMES score could be a potentially useful diagnostic tool for AA diagnosis in patients from 2 to 20 years attended by abdominal pain with AA suspected in the ED, showing a better diagnosis accuracy than AS.
- The combination of CRP and AD has shown to increase the diagnostic accuracy of AS for diagnosis of AA. This approach may be useful to rule out the diagnosis of AA in paediatric patients attended for abdominal pain suggestive of AA.
- AA remains a diagnostic challenge in EDs. Future studies will be necessary to confirm the diagnostic usefulness of the APPY1 Test, the INFURG-SEMES score, and the combination of CRP with AS, in the evaluation of patients with suspected AA in clinical practice.

## **ABREVIATURAS**

## ABREVIATURAS

- **AA:** Apendicitis aguda
- **ABC:** Área bajo la curva
- **COR:** Característica operativa del receptor
- **CRAP:** Calculador de riesgo de apendicitis pediátrica
- **CP:** Calprotectina
- **DAA:** Dolor abdominal agudo
- **DE:** Desviación estándar
- **EA:** Escala de Alvarado
- **EAA:** Escala de apendicitis para adultos
- **EL:** Escala de Lintula
- **ES:** Especificidad
- **ET:** Escala de Tzanakis
- **FID:** Fosa ilíaca derecha
- **FN:** Falso negativo
- **FP:** Falso positivo
- **IC:** Intervalo de confianza
- **ITU:** Infección de tracto urinario
- **LHR+:** Likelihood ratio positiva
- **LHR-:** Likelihood ratio negativa
- **PAS:** Escala de apendicitis pediátrica
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **PCT:** Procalcitonina
- **RAN:** Recuento absoluto de neutrófilos
- **RGB:** Recuento de glóbulos blancos
- **RIC:** Rango intercuartílico
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **RSA:** Radiografía simple de abdomen
- **SE:** Sensibilidad
- **SUH:** Servicio de urgencias hospitalarias
- **TC:** Tomografía computarizada
- **VN:** Verdadero negativo
- **VP:** Verdadero positivo

- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VPP:** Valor predictivo positivo

## **INTRODUCCIÓN**

# INTRODUCCIÓN

## **1. DOLOR ABDOMINAL AGUDO**

### 1.1 CONCEPTO

El dolor abdominal agudo (DAA) incluye todas aquellas situaciones clínicas donde el síntoma principal es la sensación dolorosa abdominal intensa, siendo uno de los motivos más frecuentes de consulta en un servicio de urgencias pediátricas<sup>1,2</sup>.

Se define DAA cuando tiene una duración inferior a un mes, pero dentro de éste es importante diferenciar el abdomen agudo<sup>3</sup> que se caracteriza por tener una evolución inferior a 48-72 horas, ser constante, intenso, acompañarse con frecuencia de vómitos, afectación del estado general y palpación abdominal dolorosa. El diagnóstico es clínico, pero según la sospecha clínica pueden ser necesarias algunas pruebas complementarias como una ecografía abdominal, radiografía de tórax o análisis de sangre u orina.

### 1.2 CAUSAS

El dolor puede ser secundario a múltiples causas, tanto relacionadas con patología abdominal como extraabdominal. Puede estar originado en un segmento del tubo digestivo, una víscera sólida u otra estructura abdominal (hígado, bazo, páncreas, vesícula o mesenterio), el sistema genitourinario, la columna vertebral, la piel o en la pared abdominal. El origen extraabdominal puede estar en el tórax, genitales, sistema ORL o ser neuropsicológico. Según la edad del paciente son más frecuentes determinadas patologías (Tabla 1).

Se debe destacar por su frecuencia, dentro de las causas de DAA en pediatría, la apendicitis aguda (AA) en el niño mayor (mayores de 5 años) y la invaginación intestinal en el lactante (menores de 2 años).

Tabla 1. Etiología del dolor abdominal agudo infantil, en relación con la edad<sup>4</sup>.

	<i>Frecuentes</i>	<i>Infrecuentes</i>
<b>Recién nacido 0-1 mes</b>	Sepsis Infección de orina Cólicos del lactante Gastroenteritis Intolerancias alimentarias	Enterocolitis necrotizante Ileo meconial Atresia yeyunal Enfermedad de Hirschprung Malformaciones intestinales
<b>Lactante 1-12 meses</b>	Gastroenteritis Traumatismos Cólico del lactante Intolerancia a alimentos Infección urinaria	Malformaciones intestinales Malformaciones urinarias Invaginación intestinal Fibrosis quística Torsión testicular/ovárica Hernia inguinal estrangulada
<b>Preescolar 2-4 años</b>	Gastroenteritis Foco ORL Transgresiones alimentarias Infección urinaria Síndrome hemolítico-urémico	Apendicitis aguda Tumores Neumonía lóbulo inferior Cólico nefrítico
<b>Escolar 4-11 años</b>	Gastroenteritis aguda Apendicitis aguda Foco ORL Púrpura Schönlein-Henoch Traumatismo Infección urinaria Neumonía	Colecistitis aguda Colelitiasis Torsión testicular/ovárica Impactación fecal Enfermedad inflamatoria intestinal Cetoacidosis diabética Cefalea/Migraña
<b>Adolescente</b>	Apendicitis Enterocolitis Ovulación/Menstruación Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad inflamatoria pélvica	Colecistitis Pancreatitis Úlcera péptica Diabetes Embarazo ectópico Funcional o psicósomático

La AA en los niños menores de 5 años puede tener una presentación menos característica y una progresión más rápida de la infección a formas complicadas, y la invaginación puede manifestarse con cuadros de letargia, hipotonía, debilidad aguda, alteración brusca del nivel de conciencia o episodios paroxísticos, aunque no exista ninguno de los signos clásicos de presentación de la enfermedad.

Una vez realizada la primera evaluación e iniciadas si son precisas las medidas de soporte, se debe recoger información sobre los antecedentes personales y familiares e indagar sobre los síntomas y signos acompañantes: fiebre, vómitos, alteración en el hábito intestinal (diarrea o estreñimiento), síntomas miccionales, tos, sangrado rectal o síntomas articulares<sup>5</sup>.

Una buena anamnesis y exploración física son esenciales en la valoración del DAA para identificar de manera prioritaria un abdomen agudo, dirigir el estudio diagnóstico evitando pruebas complementarias innecesarias e instaurar el tratamiento de manera urgente, pues de una correcta valoración, puede depender en ocasiones, la vida del paciente.

## **2. APENDICITIS AGUDA**

### 2.1 CONCEPTO

Caracterizada por primera vez como entidad quirúrgica en 1886 por el patólogo Reginald Fitz<sup>6</sup>, la AA se definió como la inflamación del apéndice, siendo la emergencia quirúrgica más común en la infancia y uno de los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en pacientes pediátricos y adolescentes<sup>7</sup>.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de AA, el diagnóstico sigue siendo difícil, especialmente en poblaciones pediátricas, siendo un desafío clínico incluso para los médicos de emergencia experimentados<sup>8</sup>.

### 2.2 CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

#### 2.2.1 EMBRIOLOGÍA

El apéndice veriforme es derivado del intestino medio junto con el intestino delgado, el ciego, el colon ascendente y la mitad derecha del colon transverso; todas estas estructuras a su vez, están irrigadas por la arteria mesentérica superior.

El apéndice es visible en la octava semana de gestación y los primeros acúmulos de tejido linfático se desarrollan durante las semanas catorce y quince de gestación<sup>9</sup>.

#### 2.2.2 ANATOMÍA

El apéndice se origina en el ciego, que se encuentra en el cuadrante inferior derecho del abdomen en la mayoría de los niños salvo en ciertas anomalías genéticas (totalis situs inversus, gastrosquisis...)

El apéndice en el adulto es de forma tubular ciega, de aproximadamente 9 cm de longitud, variando desde formas cortas de 5 cm hasta formas largas de 35 cm. El apéndice posee un pequeño mesenterio que contiene la arteria apendicular en su borde libre, en dicho mesenterio no aparecen las arcadas típicas de la irrigación intestinal por lo que la arteria

apendicular es terminal, y al ser parte de una irrigación terminal, la arteria apendicular en casos de apendicitis es incapaz de abastecer las necesidades del tejido, generándose daño isquémico. La base del apéndice recibe también aporte sanguíneo de las arterias cólicas anterior y posterior, de allí la importancia de una ligadura adecuada del muñón apendicular, con el fin de evitar sangrado de estos vasos<sup>10</sup>.

La arteria apendicular es usualmente descrita como rama de la arteria ileocólica. Sin embargo, Lippert<sup>11</sup> describe el origen de ésta de manera más detallado, de la siguiente manera:

- Proveniente de la rama ileal, 35%.
- Proveniente de la arteria ileocólica, como rama terminal, 28%.
- Proveniente de la arteria cecal anterior, 20%.
- Proveniente de la arteria cecal posterior, 12%.
- Proveniente de la arteria ileocólica, como rama colateral, 3 %.
- Proveniente de la rama cólica ascendente, 2%.

Es conocida la gran variedad de localizaciones en las que puede presentarse el apéndice<sup>12</sup>:

- Apéndice ascendente en el receso retrocecal, 65%.
- Apéndice descendente en la fosa ilíaca, 31%.
- Apéndice transversal en el receso retrocecal, 2,5%.
- Apéndice ascendente, paracecal y preileal, 1%.
- Apéndice ascendente, paracecal y postileal 0,5%.

Algunas características anatómicas del apéndice pueden desempeñar un papel en la incidencia y presentación de la apendicitis durante la infancia. Estos incluyen los siguientes<sup>13</sup>:

- a. En el primer año de vida, el apéndice tiene forma de embudo, lo que hace que sea menos probable que se obstruya.

- b. Los folículos linfoides se intercalan en el epitelio del colon que recubre el apéndice y pueden obstruirlo. Estos folículos alcanzan su tamaño máximo durante la adolescencia, el grupo de edad en el que se produce la incidencia máxima de apendicitis.
- c. El epiplón está poco desarrollado en niños pequeños y, a menudo, no puede contener material purulento, quizás se deba a ello, en parte, la peritonitis difusa que generalmente sigue a la perforación en niños pequeños.

### 2.3 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la AA continúa siendo enigmática; sin embargo, existen varias teorías que intentan explicar esta patología.

La más aceptada por los cirujanos describe una fase inicial que se caracteriza por una obstrucción inespecífica del lumen apendicular<sup>14,15</sup> causada por hiperplasia linfoide, fecalitos, tumores o cuerpos extraños como huesos de animales pequeños, o semillas<sup>16</sup>. Esto favorece la secreción de moco y el crecimiento bacteriano<sup>17</sup> produciéndose distensión de la pared del apéndice con el consiguiente aumento de la presión intraluminal. Posteriormente se produce obstrucción del flujo linfático y venoso, favoreciendo aún más el crecimiento bacteriano y desencadenando la producción de edema.

Las bacterias implicadas incluyen la flora fecal más habitual, principalmente bacilos Gram negativos, anaerobios y aerobios. Los más comunes son *Escherichia coli*, especies de *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* y *Pseudomonas*<sup>18</sup>.

Con menor frecuencia, entre los patógenos entéricos que pueden infectar directamente el apéndice o causar hiperplasia linfoide apendicular localizada con obstrucción<sup>19</sup>, también podemos encontrar los siguientes: adenovirus<sup>20</sup>, virus de la rubeola (sarampión)<sup>21</sup>, el virus de Epstein-Barr<sup>22</sup>, especies de *Actinomyces* (actinomycosis)<sup>23</sup>, *Enterobius vermicularis*<sup>24</sup> y *Ascaris lumbricoides*<sup>25</sup>.

En este momento encontramos un apéndice edematoso e isquémico, causando una respuesta inflamatoria. Esta isquemia a la que se somete al apéndice puede generar necrosis de la pared con translocación bacteriana, desarrollándose la apendicitis gangrenosa. Si este proceso se

deja evolucionar y el paciente no es tratado urgentemente, el apéndice ya gangrenoso se perfora y puede generar un absceso con peritonitis local, y si las asas intestinales y el epiplón no logran contener el proceso, se producirá una peritonitis sistémica.

La perforación ocurre raramente en las primeras 12 horas de los síntomas, volviéndose común después de las 72 horas.

Otras teorías descritas como causa de la apendicitis, incluyen el compromiso del suministro vascular extrapendicular, la ulceración de la mucosa por infección viral y posterior colonización bacteriana, así como una dieta pobre en fibra con enlentecimiento del tránsito intestinal y retención de las heces en el apéndice<sup>17,26</sup>.

## 2.4 EPIDEMIOLOGÍA

La apendicitis es la indicación más frecuente para la cirugía abdominal emergente en la infancia y se diagnostica en 1 - 8 % de los niños evaluados con urgencia por dolor abdominal<sup>27,28</sup>. La incidencia aumenta de una tasa anual de 1-6/ 10.000 niños entre el nacimiento y los cuatro años de edad, a entre 19 -28/ 10.000 niños menores de 14 años<sup>29,30</sup>. Se presenta con mayor frecuencia en la segunda década de la vida. Menos del 5% de los pacientes diagnosticados de apendicitis tienen cinco años o menos<sup>31</sup>.

El 7% de la población total tendrá apendicitis en alguna etapa de su vida, con un pico de incidencia entre los 10 y 30 años de edad en ambos sexos siendo más frecuente en niños (8.6% para el sexo masculino y 6.7% para el sexo femenino)<sup>32</sup>.

La apendicitis parece tener una variación estacional, con mayor presentación en los meses de verano, y la perforación ocurre más frecuentemente en el otoño e invierno<sup>33</sup>.

La enfermedad avanzada es más común en niños menores de seis años de edad, y se presenta en hasta el 57% de los casos<sup>34</sup>. Este hallazgo se explica por la frecuencia de síntomas inespecíficos en niños pequeños con apendicitis.

Tradicionalmente, el éxito en el logro del objetivo de un diagnóstico oportuno y preciso para la apendicitis se ha reflejado, en parte, en el equilibrio entre las tasas de perforación y las tasas de apendicectomías negativas. La perforación se correlaciona fuertemente con la duración de

los síntomas<sup>35</sup>. Las tasas de perforación varían significativamente según la edad de la siguiente manera:

- Neonatos: 83% <sup>36</sup>

- Niños pequeños (<5 años): del 51 al 100% <sup>37,38</sup>

- Edad escolar (5 a 12 años): del 11 a 32% <sup>39,40</sup>

- Adolescentes (> 12 años): del 10 al 20% <sup>29,34,41</sup>

Del mismo modo, las tasas de apendicectomías negativas varían según la edad, pero también se ven afectadas por el sexo. La frecuencia más alta se reporta en niños menores de cinco años (hasta 17%) y en mujeres en edad postmenstrual (hasta 5%), mientras que en niños en edad escolar y varones adolescentes<sup>42</sup> se describen tasas del 1 al 2 %. Además, el aumento de las tasas de diagnóstico por imágenes se asocia a una tasa de apendicectomía negativa más baja.

Por lo tanto, el diagnóstico preciso de AA es particularmente desafiante en niños menores de cinco años y mujeres adolescentes.

## 2.5 DIAGNÓSTICO

Aunque clásicamente el diagnóstico de la AA se considera eminentemente clínico y relativamente claro y sencillo, en el ejercicio profesional son frecuentes los diagnósticos fallidos.

### 2.5.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### 2.5.1.1 SÍNTOMAS

La presentación clásica de AA incluye los siguientes hallazgos clínicos<sup>43</sup>:

- Anorexia
- Dolor periumbilical temprano (dolor metamérico, por distensión del apéndice inervado por el dermatomo correspondiente a D8-D10, que también recibe las aferencias nerviosas de la zona periumbilical).

- Migración del dolor a la fosa ilíaca derecha (FID), a menudo dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas.
- Dolor con el movimiento: caminar o cambiar de posición en la cama o en la camilla. El dolor suele ser continuo, de intensidad creciente, dificulta la marcha, obligando al paciente a adoptar una actitud incurvada hacia delante y a la derecha.
- Náuseas/ vómitos (que ocurren típicamente después de la aparición del dolor).
- Fiebre (comúnmente ocurre de 24 a 48 horas después del inicio de los síntomas).
- Sensibilidad en la FID.

*Evolución mayor de 36-48 horas.*

Si el paciente no es diagnosticado y tratado a tiempo aparece:

- Cierta compromiso del estado general (facies séptica, taquipnea, taquicardia, deshidratación, aliento cetónico).
- Dolor más generalizado (flanco, FID, hipogastrio, flanco contralateral o generalizado).
- Hipertermia mayor de 38-38,5°.
- Dolor a la descompresión y defensa más generalizados.

#### 2.5.1.2 HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN

El punto máximo de dolor en el abdomen corresponde casi siempre al punto de McBurney (imagen 1), el cual se encuentra localizado a dos tercios del ombligo en una línea trazada del ombligo a la espina ilíaca anterosuperior derecha. El paciente se encontrará sensible y mostrará signos de irritación peritoneal localizada o generalizada, como<sup>43</sup>:

- Defensa muscular involuntaria a la palpación abdominal.
- Sensibilidad de rebote o signo de Blumberg (provocada por el examinador colocando presión constante con su mano en el cuadrante inferior derecho durante 10 -15 segundos y luego repentinamente liberando la presión, un resultado positivo consiste en un aumento del dolor con la eliminación de la presión).
- Signo positivo de Rovsing (respuesta dolorosa en la FID al presionar la fosa ilíaca izquierda).
- Signo del obturador (dolor con la flexión y la rotación interna de la cadera derecha, que se observa cuando el apéndice inflamado se encuentra en la pelvis y causa irritación del músculo obturador interno).

- Signo iliopsoas (dolor en la extensión de la cadera derecha, que se encuentra en la apendicitis retrocecal).

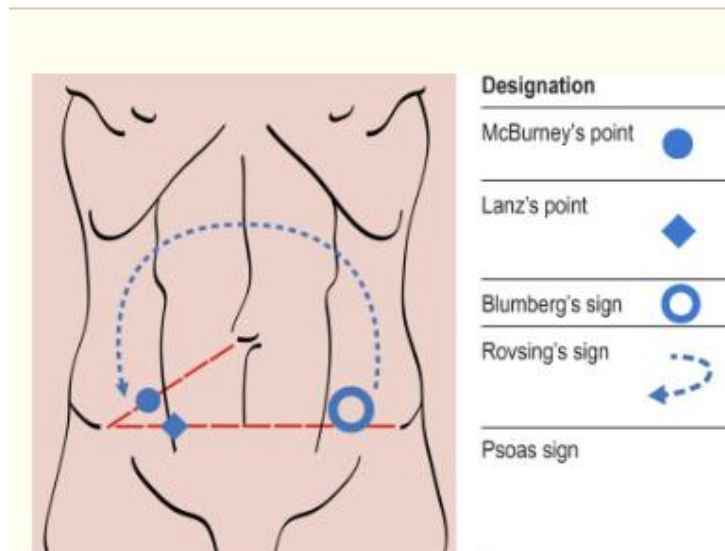


Imagen 1. Punto de McBurney<sup>44</sup>

Los signos de Rovsing, obturador e iliopsoas pueden ser difíciles de obtener en niños pequeños. Además, al igual que con los adultos, su precisión no ha sido bien definida<sup>13,43</sup>. La ausencia de los signos clásicos de apendicitis no debería excluir el diagnóstico de AA. Sin embargo, cuando están presentes en niños de 3 a 12 años de edad, estos signos tienen alta especificidad (ES) para la AA (desde el 86 al 98%, dependiendo de la edad).

De esta manera la obesidad, un apéndice retrocecal o retrovesical, o un apéndice medial tapado por el epiplón, intestino delgado o mesenterio, puede no dar dolor localizado en FID, y el paciente puede presentar solo discretas molestias.

En base a una revisión sistemática de cinco artículos, la sensibilidad (SE) y ES para diagnosticar la AA mediante el tacto rectal son bajas tanto en adultos como en niños (44 a 55% y 44 a 75%, respectivamente)<sup>45</sup>. Por lo tanto, el tacto rectal no es necesario en la mayoría de los niños con sospecha de apendicitis y, por lo general, no es necesario realizarlo para hacer el diagnóstico de AA.

Aunque este patrón clásico de hallazgos clínicos ocurre en niños y adolescentes en edad escolar, es menos común en general en pacientes pediátricos que en adultos.

En bebés y niños pequeños, este patrón puede no ocurrir en absoluto, tal vez debido a las diferencias en la fisiopatología de la enfermedad y en la capacidad del niño para relacionar la información con los signos y síntomas.

Además, entre los niños, la ausencia de características clínicas clásicas de la apendicitis (como fiebre, anorexia, migración del dolor a la FID y sensibilidad al rebote) no son sensibles ni específicos para excluir apendicitis, especialmente en pacientes más jóvenes<sup>43</sup>.

Las series de casos indican que la distensión abdominal, los vómitos y la disminución de la alimentación son los hallazgos más frecuentemente encontrados en neonatos con apendicitis<sup>36</sup>.

En los niños preescolares los hallazgos típicos en la anamnesis son inespecíficos, como fiebre, vómitos y dolor abdominal, los cuales también pueden ocurrir en otros diagnósticos quirúrgicos de DAA, como la invaginación intestinal. La diarrea también es relativamente común, lo que hace que la apendicitis sea difícil de diferenciar de la gastroenteritis aguda, una patología mucho más común en estos pacientes<sup>37,46</sup>.

Por lo tanto, el diagnóstico de AA en los niños frecuentemente es difícil porque los síntomas y signos típicos a menudo no están presentes, los hallazgos específicos de la apendicitis son difíciles de obtener en esta población de pacientes y los hallazgos clínicos a menudo se superponen con otras afecciones.

#### 2.5.2 PRUEBAS DE LABORATORIO

Aunque su capacidad para diferenciar la apendicitis de otras causas de dolor abdominal es limitada, generalmente se deben solicitar los siguientes estudios en niños con sospecha de AA:

- **Recuento de glóbulos blancos (RGB)**
- **Cálculo diferencial del recuento absoluto de neutrófilos (RAN)**
- **Proteína C-reactiva (PCR)**

● **Análisis de orina:** por lo general, se realiza un análisis de orina en niños con sospecha de AA para descartar otras patologías, como una infección del tracto urinario (ITU) o nefrolitiasis. Sin embargo, entre el 7 y el 25 % de los pacientes con apendicitis pueden tener piuria<sup>35</sup>, aunque las bacterias no suelen estar presentes en una muestra no contaminada. Con menor frecuencia, la hematuria también puede estar presente debido a la irritación apendicular del uréter o la vejiga<sup>47,48</sup>. Por lo tanto, la presencia de piuria o hematuria en el análisis de orina no debe utilizarse como única información para excluir el diagnóstico de AA.

Se debe obtener una prueba de embarazo (gonadotropina coriónica beta-humana en orina) en mujeres postmenárgicas para descartar un embarazo ectópico y para guiar las decisiones de imagen en pacientes que tienen un riesgo de moderado a alto de AA.

Aunque no está ampliamente disponible, la adición de procalcitonina (PCT) y calprotectina (CP) a los estudios anteriores puede mejorar significativamente la discriminación diagnóstica<sup>49</sup>.

Las pruebas de laboratorio no deben usarse de forma aislada para realizar o excluir el diagnóstico de apendicitis. Sin embargo, en algunos niños, una combinación de hallazgos clínicos característicos y elevaciones en RGB, RAN o PCR es suficiente para diagnosticar AA<sup>50</sup>.

En base a estudios observacionales, hasta el 50% de los niños con apendicitis pueden someterse a cirugía utilizando los hallazgos clínicos y de laboratorio y evitar el diagnóstico por imagen<sup>51,52</sup>. Del mismo modo, se han utilizado valores normales de RGB o RAN en niños sometidos a evaluación de apendicitis para predecir un bajo riesgo de apendicitis como un componente de los sistemas de puntuación clínica validados en la actualidad<sup>53-56</sup>.

En los cuadros de AA, se han observado elevaciones en el recuento de leucocitos periféricos, RAN y niveles de PCR. Sin embargo, estos hallazgos son variables e inespecíficos según lo indicado por la siguiente evidencia:

- **RGB / RAN:** se han visto elevados en hasta el 96% de los niños con AA<sup>34</sup>. Este hallazgo, sin embargo, es inespecífico debido a que muchas otras enfermedades también causan dichas elevaciones<sup>13,57-59</sup>. Por lo tanto, la capacidad de estas pruebas para discriminar la apendicitis de otros diagnósticos es limitada.

Por el contrario, en niños sometidos a apendicectomía, un RGB o un RAN normal antes de la cirugía se asocia a una apendicectomía negativa<sup>60</sup>.

-**PCR**: es una proteína sintetizada a partir de hepatocitos que aumenta en las 4-6 h después de una lesión aguda del tejido y alcanza su punto máximo a las 36-48h. Se ha informado elevación de PCR (> 0.6 a 1 mg / dl [6 a 10 mg / l]) en niños con apendicitis, pero la SE y ES varían ampliamente (SE del 58 al 93%, ES del 28 al 82%)<sup>3,39,61</sup>.

La PCR parece ser menos sensible en pacientes que han tenido síntomas durante menos de 24 horas pero es más sensible que la leucocitosis en pacientes con síntomas durante 24 a 48 horas<sup>61,62</sup>.

Algunos estudios observacionales, con número pequeño de pacientes, también sugieren que una PCR elevada puede ser más útil para identificar un apéndice gangrenoso [SE del 83% para valores > 1 mg / dl (10 mg / l)] y una perforación apendicular [SE y ES del 76 y 82%, respectivamente, para valores de PCR > 5 mg / dL (50 mg / l)]<sup>62,63</sup>. Cuando, tanto PCR como RGB están elevados, la ES para la AA es aproximadamente del 90%, aunque la SE permanece baja en aproximadamente el 40%<sup>64</sup>.

- **Procalcitonina (PCT)**: en un estudio prospectivo de 209 niños (de 1 a 18 años de edad), los niveles semicuantitativos de PCT fueron más altos en pacientes con apendicitis definitiva que en aquellos sin apendicitis<sup>64</sup>. Sin embargo, tanto la PCR como el RGB fueron más capaces de identificar a los pacientes con apendicitis que la PCT. Por lo tanto, la PCT no se debe utilizar de forma rutinaria para diagnosticar AA en niños. Pero hay que considerar que la elevación de PCT en pacientes con apendicitis sugiere perforación<sup>65</sup>.

-**Calprotectina (CP o S100a8/A9 o MRP 8 /14)**: es una proteína de fijación del calcio intracelular expresada por neutrófilos, monocitos, algunas células epiteliales y queratinocitos que es clave para la señalización de calcio durante la inflamación<sup>66</sup>. La CP está elevada en pacientes con AA en comparación con los controles<sup>67</sup>. Un estudio que incluyó 1052 pacientes con sospecha de AA procedentes de 13 SUH mostró tener muy alta SE (96%) y baja ES (16%)<sup>68</sup>, aunque de forma aislada no ha mostrado ser superior a los marcadores inflamatorios clásicos para el diagnóstico de AA<sup>69</sup>.

Un estudio que incluyó 503 pacientes pediátricos y adolescentes con sospecha de AA demostró que la combinación de 3 marcadores relacionados con la inflamación, PCR, RGB y CP tenían una alta SE (96.5%), un alto valor predictivo negativo (VPN) (96.9%) y una baja likelihood ratio negativa (0.08) para el diagnóstico de AA con una ES baja a moderada (43.2%)<sup>70</sup>.

**-APPY 1 test:** es una aproximación multimarcaador que mediante un sistema de flujo lateral calcula la concentración de CP y PCR y tras incluir el RGB de forma manual, nos da un resultado cualitativo (negativo o no concluyente), en aproximadamente 20 minutos, que facilita la interpretación del resultado y por tanto la aplicabilidad clínica. El punto de corte está seleccionado para maximizar el número de resultados del test verdaderos negativos (VN) mientras que minimiza el número de resultados del test falsos negativos (FN), lo que permite descartar las AA con alto VPN.

Hasta la fecha no existen estudios que hayan determinado la capacidad diagnóstica del APPY1 Test de forma aislada ni en combinación con una regla de decisión clínica para predecir los pacientes de bajo riesgo de AA.

### 2.5.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO

El diagnóstico de AA se realiza mediante hallazgos clínicos y se debe considerar en todos los niños con antecedentes de dolor abdominal y sensibilidad abdominal en el examen físico. El diagnóstico puede ser sencillo cuando los hallazgos clásicos de apendicitis están presentes; sin embargo, las variaciones en la presentación por edad y sexo pueden representar un desafío significativo.

Para pacientes sin una etiología clara para su dolor abdominal en quienes se sospecha AA se sugiere un enfoque diagnóstico guiado por la impresión clínica del riesgo (bajo, moderado o alto) derivado de la anamnesis, examen físico y estudios de laboratorio seleccionados de la siguiente manera:

**1) Riesgo bajo:** estos pacientes tienen pocos signos o síntomas de AA (por ejemplo: afebril, sin antecedentes de vómitos o anorexia, dolor abdominal difuso mínimo con abdomen blando a la palpación o sin hipersensibilidad en la FID). Si se obtienen, el RGB, el RAN y la PCR suelen ser normales.

Los niños con un diagnóstico diferencial claro deben someterse a un tratamiento específico para la otra patología identificada y no se recomienda una evaluación adicional para la apendicitis.

Los pacientes sin un diagnóstico alternativo obvio, aún pueden tener apendicitis, especialmente si los signos o síntomas son de corta duración (<24 horas). Sin embargo, el riesgo de AA en estos pacientes es tan bajo que no se justifica realizar seguimiento estrecho.

Los niños sin dolor o sensibilidad en la FID pueden ser dados de alta a domicilio con instrucciones claras para que los cuidadores regresen si el dolor aumenta o se empieza a localizar en el cuadrante inferior derecho. El médico debe asegurarse de que los cuidadores sean responsables y entiendan que existe un diagnóstico específico para el abdomen de su hijo.

**2) Riesgo moderado:** los niños con un riesgo moderado de AA tienen algunos signos o síntomas de apendicitis (por ejemplo: fiebre baja, vómitos o anorexia, sensibilidad en el cuadrante inferior derecho o dolor abdominal al caminar, saltar o toser). El RGB, el RAN y/o la PCR puede ser normales o elevados.

El mejor enfoque para estos pacientes no está claro y depende de los recursos locales. Las opciones incluyen consultar al cirujano, diagnóstico por imágenes, ingreso hospitalario con exámenes abdominales seriados por un cirujano con experiencia pediátrica, o una combinación de estos enfoques.

**3) Riesgo alto:** los niños con alto riesgo de AA tienen hallazgos clínicos clásicos, especialmente al inicio (uno o dos días) de dolor abdominal que con el tiempo ha migrado de la región periumbilical a la FID seguido de fiebre baja, vómitos, anorexia y dolor en el cuadrante inferior derecho en el examen físico. El RGB, RAN y/ o la PCR son típicamente elevados.

Estos niños requieren una evaluación rápida por parte de un cirujano con experiencia pediátrica antes de la obtención urgente de imágenes para determinar la necesidad de una apendicectomía. Si el paciente requiere traslado a un hospital diferente para la evaluación quirúrgica pediátrica, se sugiere aplazar la realización de pruebas de imagen como por ejemplo la ecografía, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) si se retrasa el transporte.

El tratamiento previo con antibióticos antes de la evaluación quirúrgica, puede modificar los hallazgos clínicos o cambiar la toma de decisiones con respecto a la atención quirúrgica en niños con apendicitis<sup>71</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento previo con antibióticos tiende a disminuir la fiabilidad respecto al examen físico y el diagnóstico de apendicitis por el cirujano, pudiendo causar un retraso en el diagnóstico definitivo.

Por lo general, se justifica el diagnóstico por imágenes para complementar los hallazgos clínicos en estos pacientes.

### 2.5.3.1 ESCALAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICA

Se han diseñado varios sistemas de puntuación clínica para el diagnóstico de AA<sup>13</sup>.

Entre ellos, la escala de apendicitis pediátrica (PAS), la escala refinada de apendicitis de bajo riesgo, la escala de Alvarado (EA o MANTRELS) y el calculador de riesgo de apendicitis pediátrica (CRAP).

La utilidad de estas escalas radica en su capacidad para categorizar a los pacientes en grupos con bajo, moderado y alto riesgo de apendicitis<sup>72</sup>. Sin embargo, tienen una capacidad limitada para identificar a los pacientes que justifican la apendicectomía. Además, ningún estudio ha evaluado la capacidad de dichos sistemas de puntuación para mejorar los resultados del diagnóstico (es decir, la reducción de la tasa de perforación y/o apendicectomía negativa) en comparación con la evaluación realizada por médicos experimentados. Sin embargo, estas escalas pueden ser útiles para identificar a los niños que se pueden beneficiar de un diagnóstico por imagen y/o la consulta quirúrgica, al proporcionar un enfoque estándar.

Una limitación de estas escalas es la fiabilidad interobservador de los hallazgos de los síntomas y signos clínicos comúnmente utilizados, pues los estudios muestran una variación muy significativa. Esto explicaría, en parte por qué la precisión diagnóstica de los sistemas de puntuación clínica puede ser inconsistente.

Además, existe evidencia muy limitada para determinar qué escala es la mejor. En una revisión sistemática de 11 estudios prospectivos que evaluaron el uso de la PAS en 2170 niños y la EA en 1589 niños, la EA pareció ser mejor que la PAS para identificar a los niños con bajo riesgo de apendicitis<sup>73</sup>. Sin embargo, el análisis mostró una marcada heterogeneidad entre los estudios revisados, incluida una variación significativa en el porcentaje de pacientes con apendicitis (15 a 71%)<sup>74</sup>.

### 2.5.3.1.1 Escala de apendicitis pediátrica (PAS)

La PAS es una herramienta que utiliza la historia, el examen físico y los resultados de laboratorio para categorizar el riesgo de apendicitis en niños con dolor abdominal en una escala de 10 puntos (tabla 2).

Tabla 2. Escala de apendicitis pediátrica<sup>72</sup>.

The Pediatric Appendicitis Score	
Item	Score (point)
Anorexia	1
Nausea or vomiting	1
Migration of pain	1
Fever >38°C (100.5°F)	1
Pain with cough, percussion or hopping	2
Right lower quadrant tenderness	2
White blood cell count >10,000 cells/microL	1
Neutrophils plus band forms >7500 cells/microL	1
<b>Total</b>	<b>10 points</b>

C: Centigrade; F: Fahrenheit.

En varios estudios observacionales prospectivos, la PAS promedio fue significativamente mayor en los niños con apendicitis que en los niños sin apendicitis (7 a 7,5 versus 2 a 5, respectivamente) <sup>53,75</sup>. La frecuencia de apendicitis en estos estudios varía según la PAS de la siguiente manera:

- PAS ≤2 a 3: 0 a 2%
- PAS 3 a 6: 8 al 48%
- PAS ≥7: 78 a 96%

Por lo tanto, se podría concluir que <sup>53,55,73</sup>:

- Una PAS ≤ 2 o 3 sugiere un bajo riesgo de apendicitis y se podría proceder como se ha descrito anteriormente.
- Una PAS ≥7 - 8 indica un alto riesgo de apendicitis. Los niños en este rango de PAS justifican la consulta quirúrgica o la realización urgente de pruebas de imagen según los recursos de cada centro. No está claro si la PAS sola, se puede utilizar para determinar la necesidad de una apendicectomía, ya que el número de pacientes con alta puntuación que no tienen apendicitis

varía de manera significativa. Esta variación puede deberse, en parte, a diferencias en los criterios de inclusión y exclusión en los estudios discutidos anteriormente.

- Una PAS de 3 - 6 es indeterminado para la apendicitis y el mejor enfoque no está claro.

De forma aislada, la PAS puede ser inadecuado para estratificar el riesgo entre los niños con dolor abdominal, especialmente entre los pacientes con una alta prevalencia de apendicitis.

Los ítems clínicos que utiliza la PAS, tienen el potencial de lograr una precisión diagnóstica aceptable y una baja utilización de la TC.

#### **2.5.3.1.2 Escala refinada de apendicitis de bajo riesgo.**

La escala refinada de apendicitis de bajo riesgo consiste en los siguientes ítems de bajo riesgo<sup>56</sup>:

- Ausencia de sensibilidad máxima en el cuadrante inferior derecho o sensibilidad en el cuadrante inferior derecho sin dolor al caminar, saltar o toser.
- RAN menor que 6750 / mm<sup>3</sup>.

#### **2.5.3.1.3 Escala de Alvarado**

La EA (también llamado puntuación de MANTRELS) es una escala de 10 puntos derivada de ocho criterios:

- Dolor en la fosa ilíaca derecha migratorio (1 punto)
- Anorexia (1 punto)
- Náuseas / vómitos (1 punto)
- Sensibilidad en la fosa ilíaca derecha (2 puntos)
- Sensibilidad de rebote en la fosa ilíaca derecha (1 punto)
- Temperatura elevada > 37.5 ° C (1 punto)
- Leucocitosis (2 puntos)

- Neutrofilia mayor de 70% (1 punto)

En función de la puntuación, da recomendaciones sobre el alta, observación y/o la necesidad de intervención quirúrgica (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios de evaluación de la escala diagnóstica de Alvarado<sup>76</sup>.

<b>Criterios de evaluación de la escala diagnóstica de Alvarado</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Valor</b>
Dolor en cuadrante inferior derecho	2
Signo de Blumberg positivo	1
Migración del dolor	1
Náuseas o vómito	1
Anorexia	1
Temperatura oral superior a 37,2 °C	1
Recuento de leucocitos mayor de 10.000 por mm <sup>3</sup>	2
Neutrofilia mayor de 70 %	1
<b>Criterios de decisión de la escala diagnóstica de Alvarado</b>	
<b>Decisión</b>	<b>Puntaje</b>
Negativo para apendicitis	0-4
Posible apendicitis	5-6
Probable apendicitis	7-8
Apendicitis	9-10

La EA no tiene la precisión adecuada para el diagnóstico de apendicitis en niños.

En una revisión sistemática sobre la precisión diagnóstica de la EA que incluyó 1075 niños, una puntuación mayor o igual a 5 para el ingreso y mayor o igual a 7 para la cirugía, tuvieron una SE del 99 y el 76 % entre los pacientes pediátricos, respectivamente<sup>8</sup>.

Sin embargo, la EA tuvo una tendencia significativa a exagerar la probabilidad de apendicitis en los niños con riesgo intermedio (con puntuación entre 5 y 6) y riesgo alto (puntuación de 7 a 10). Además, el análisis sugirió que la precisión diagnóstica de la escala era inconsistente en los niños. En una revisión sistemática (1589 pacientes), concluye que los resultados de la EA no son aceptables para descartar una apendicitis<sup>73</sup>. Así, el uso de una puntuación de 9 o superior, para la realización de la cirugía en niños con un 40% de probabilidad de apendicitis antes de la prueba, hubiera resultado en una frecuencia del 19 % de apendicectomías negativas<sup>74</sup>. Por otro lado, esta revisión también encontró que una puntuación en la EA menor de 5 en niños con una probabilidad previa de apendicitis de hasta 40%, redujo la probabilidad de apendicitis.

#### **2.5.3.1.4 Calculadora de riesgo de apendicitis pediátrica (CRAP)**

La CRAP ha sido derivada y validada mediante hallazgos clínicos recogidos prospectivamente de casi 4000 niños de Estados Unidos evaluados por dolor abdominal en un servicio de emergencia de un solo hospital infantil durante tres períodos de tiempo diferente<sup>77</sup>. Usando una escala de riesgo basada en la edad del paciente, sexo, duración del dolor, migración del dolor a la fosa ilíaca derecha (FID), sensibilidad máxima en la FID, defensa abdominal y recuento absoluto de neutrófilos, la CRAP predijo el riesgo de apendicitis con alta discriminación (AUC 0,85) y superó la PAS en una cohorte de validación de casi 1500 niños.

Sin embargo, el uso de la CRAP requiere cálculos sofisticados que deben programarse e integrarse en un registro de salud electrónico, lo que puede ser una barrera para su implementación en algunos centros. Además, no está claro que la puntuación de la CRAP reduzca la utilización de recursos (pruebas de imagen o consulta quirúrgica) en comparación con la PAS.

#### **2.5.4 PRUEBAS DE IMAGEN**

El diagnóstico de AA se ha basado en la clínica hasta hace 20 años, pasando a la utilización de pruebas complementarias de imagen desde hace pocos años.

Para los niños que no tienen una presentación típica de apendicitis o en quienes la apendicitis no puede excluirse clínicamente, las imágenes pueden ser útiles para establecer o excluir el diagnóstico. La ecografía o ultrasonografía y la TC, por separado o en combinación, son las modalidades más utilizadas; aunque la evidencia sugiere que la RMN en lugar de la TC puede proporcionar una precisión diagnóstica similar de manera oportuna y sin exponer a los pacientes a radiación.

La decisión de realizar imágenes en la evaluación diagnóstica de niños con dolor abdominal está determinada por los hallazgos clínicos y el siguiente escenario:

1) Baja probabilidad clínica de AA: las imágenes no están justificadas en la mayoría de los niños en los cuales el diagnóstico de AA es poco probable en base a la exploración física y los resultados de los estudios de laboratorio.

2) Para los niños que tienen hallazgos atípicos o dudosos para AA en el examen físico y en pruebas de laboratorio, las imágenes pueden ser útiles para establecer o excluir el diagnóstico. Las imágenes también pueden ser útiles para los pacientes que han recibido antibióticos antes de someterse a una evaluación por el cirujano. La ecografía y la TC, por separado o en combinación, serían las opciones más frecuentemente utilizadas.

3) Alta probabilidad clínica de AA: los niños con una alta probabilidad de apendicitis basada sobre todo en hallazgos clínicos, normalmente se someten a la evaluación de un cirujano con experiencia pediátrica antes de realizar cualquier prueba de imagen.

En lugares donde no se dispone de atención quirúrgica para los niños con AA, también pueden faltar recursos para obtener pruebas de imagen pediátricas apropiadas o personal cualificado para la interpretación de dichas pruebas<sup>78</sup>. Los médicos que manejan a niños con alta sospecha de AA en tales instalaciones, siempre que sea posible, deben evitar la realización de pruebas de imagen y trasladar al paciente lo antes posible a un centro con capacidad pediátrica y con cirugía general pediátrica.

Los estudios a favor de realizar pruebas de imagen en el diagnóstico de AA, se asocian con mejores resultados, incluyendo un mayor diagnóstico de apendicitis en la presentación inicial, una reducción de la exposición a la radiación, una disminución de la tasa de apendicectomías negativas y ningún aumento en la tasa de perforación.

Los sistemas de puntuación clínica a los que hemos aludido previamente, tienen el potencial de ayudar en las decisiones con respecto a la realización de imágenes en el diagnóstico y limitar el uso de las mismas en niños con un bajo riesgo de AA.

#### 2.5.4.1 ECOGRAFÍA

La ecografía está disponible en la mayoría de las instituciones, es relativamente barata y es segura<sup>79</sup>. Tiene la ventaja añadida de identificar patologías ováricas, como la torsión o un quiste ovárico. Sin embargo, la precisión diagnóstica depende de la habilidad y experiencia del radiólogo.

La ecografía mejora la precisión diagnóstica en niños seleccionados con sospecha de apendicitis<sup>80</sup>. Cuando se visualiza el apéndice, la precisión diagnóstica de la ecografía es equivalente a la TC<sup>81</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico de apendicitis no se puede excluir a menos que se vea un apéndice normal y las tasas de visualización del apéndice informadas varían de 22- 98 % de las ecografías realizadas<sup>82</sup>.

Los factores que afectan a esta variabilidad incluyen principalmente la experiencia y la técnica del ecógrafo, así como el hábito corporal del niño.

Los factores que aumentan la precisión diagnóstica de la ecografía en niños incluyen la experiencia del operador<sup>83</sup>, una mayor duración del dolor abdominal<sup>84</sup> y la incorporación de los resultados de laboratorio (elevación de RGB, RAN y / o PCR)<sup>85,86</sup>.

En ciertas situaciones, sobre todo los niños con un alto índice de masa corporal o en quienes la probabilidad de la apendicitis basada en resultados clínicos es baja, la ecografía puede dar lugar a un número significativo de falso positivos (FP) y resultados falsos negativos (FN).

La evidencia sugiere que los médicos de urgencias con capacitación y experiencia adecuadas en la realización de ecografía a pie de cama para la apendicitis pueden lograr una precisión diagnóstica razonable en los niños<sup>87</sup>. Sin embargo, la precisión de la ecografía de cabecera para la apendicitis en niños depende del operador y requiere un riguroso protocolo de exploración que resulte en una visualización fiable del apéndice y en ocasiones revisiones seriadas.

#### 2.5.4.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TC mejorada es una modalidad de imagen utilizada en el diagnóstico de posible apendicitis en aquellos casos en los que no se ha visualizado el apéndice en la ecografía, aunque en algunos centros hospitalarios se prefiere la RMN sobre todo en niños mayores, puesto que suelen colaborar con la realización de la misma.

Por lo general, la TC está más disponible, pero tiene la desventaja de la exposición a la radiación ionizante<sup>88,89</sup>. Además, algunos niños tienen una escasez de grasa mesentérica, lo que dificulta la visualización de un apéndice normal o inflamado<sup>90</sup>.

La TC también es útil para establecer diagnósticos diferenciales para el dolor abdominal.

En los niños, la SE para el diagnóstico de AA es del 94-100% y la ES es del 93 al 100 %<sup>82,91</sup>.

En un gran estudio observacional de 1810 niños con sospecha de apendicitis, la TC tuvo una alta SE y ES independientemente de la duración del dolor abdominal<sup>84</sup>.

Desde mediados de la década de 1990, el aumento de la utilización de la TC y la mejora de la precisión de las imágenes para la AA no han contribuido sustancialmente a reducir las tasas de apendicectomía negativa, y la tasa de perforación sigue siendo del 33%<sup>92-93</sup>. Este hecho, ha planteado preocupaciones con respecto al aumento de la exposición a la radiación ionizante, los costes de atención médica y el retraso en el tratamiento quirúrgico<sup>94</sup>. La evidencia sugiere que los protocolos que apoyan la evaluación quirúrgica temprana, las imágenes selectivas por ecografía y el examen seriado para pacientes con hallazgos radiográficos y / o clínicos dudosos de apendicitis pueden lograr tasas más bajas de apendicectomía y perforación negativas.

#### 2.5.4.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

En entornos con experiencia adecuada en la interpretación de imágenes de apendicitis en RMN y con los recursos para obtener e interpretar rápidamente el estudio, la RMN puede ser preferible a la TC cuando los resultados de la ecografía abdominal no son fiables. Sin embargo, al igual que la TC, la RMN no siempre es definitiva. Los médicos deben correlacionar los resultados de las imágenes con la clínica. Las ventajas de la RMN para evaluar la apendicitis pediátrica son la ausencia de radiación ionizante y la falta de contraste, pero sus desventajas son que tiene una disponibilidad muy limitada en los servicios de urgencias, precisa de experiencia por parte del radiólogo para interpretar adecuadamente las imágenes, los niños pequeños precisan sedación para la realización de la prueba y tiene un mayor coste. Por lo tanto la decisión de qué prueba de imagen utilizar en cada centro debe basarse en los recursos de cada zona.

La evidencia sugiere que la RMN sin contraste puede proporcionar una precisión diagnóstica similar a la de la TC sin exposición a la radiación o retraso excesivo en el tiempo. Cuenta con una SE del 96% y una ES 96%<sup>95</sup>.

#### 2.5.4.4 RADIOGRAFÍA SIMPLE DE ABDOMEN (RSA)

Las RSA están indicadas en niños con sospecha de apendicitis especialmente para confirmar una sospecha clínica de obstrucción o perforación intestinal<sup>96</sup>. En ocasiones se puede objetivar en las RSA signos secundarios de AA, como un fecalito, o sugerir un diagnóstico alternativo, como una neumonía basal. De lo contrario, las RSA tienen poco valor y no deben realizarse de forma rutinaria en las sospechas de AA.

#### 2.5.4.5 ENFOQUE DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO

Se recomienda que el diagnóstico por imagen inicial ante niños con hallazgos clínicos atípicos o dudosos para apendicitis sea por ecografía<sup>97</sup>.

Si el apéndice no se visualiza o los resultados no son diagnósticos, se podría mantener al paciente en observación con exploraciones físicas seriadas y pruebas de imagen repetidas a posteriori (TC/ RMN) siempre y cuando no sea posible llegar a un diagnóstico clínico ante una persistencia de síntomas. En este caso, o si se desea un diagnóstico más rápido, el paciente puede proceder directamente a una TC o RMN con contraste mejorado.

En los pacientes cuya ecografía inicial no es diagnóstica de apendicitis bien porque no se visualice el apéndice o porque todavía no sea concluyente, repetir el examen físico y realizar una segunda ecografía en aquellos pacientes con hallazgos persistentes en la clínica tiene una buena precisión diagnóstica y puede reducir notablemente el número de niños sometidos a TC<sup>98</sup>.

El uso de la RMN en lugar de la TC se limita a los centros de especialidades pediátricas según los recursos y la experiencia.

#### 2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La AA a menudo se presenta con características clínicas típicas que hacen que la evaluación y el diagnóstico sean sencillos. Sin embargo, muchas enfermedades pueden simular una AA en niños. A continuación, se expone una tabla con el diagnóstico diferencial de AA que pueden manifestarse como un DAA, algunas de ellas de causa también quirúrgica y otras no quirúrgicas (tabla 4).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de apendicitis aguda.

<b>NIÑOS</b>	<b>HOMBRES JÓVENES</b>	<b>ADULTOS EN EDAD MEDIA O MAYORES</b>	<b>MUJERES EN EDAD FÉRTIL</b>
<b>QUIRÚRGICOS</b> Obstrucción intestinal Malrotación intestinal Intususcepción Torsión ovárica Torsión testicular Torsión de epiplón <b>NO QUIRÚRGICOS</b> Sd. Urémico-hemolítico Cetoacidosis diabética Peritonitis primaria Falcemia Nefrolitiasis Faringitis estreptocócica Gastroenteritis aguda Infección vías urinarias Neumonía Purpura Schonlein-Henoch Enfermedad inflamatoria pélvica Linfadenitis mesentérica	Diverticulitis de Meckel Gastroenteritis aguda Enfermedad de Crohn	Úlcera duodenal o péptica Colecistitis Pancreatitis Diverticulitis Cáncer de ciego	Misma adultos jóvenes Torsión ovárica Salpingitis Ruptura quiste o folículo ovárico Embarazo / embarazo ectópico Absceso tubo-ovárico

## 2.7 MANEJO TERAPÉUTICO

A la llegada del paciente a Urgencias se debe proceder a la estabilización (ABCDE), antes de realizar la historia y exploración detalladas, proporcionando oxígeno en los casos necesarios, midiendo las constantes vitales, y canalizando una vía venosa periférica para realizar una glucemia capilar y administrar líquidos intravenosos. También es prioritario valorar el dolor

mediante una escala adaptada a la edad del paciente para administrar el tratamiento analgésico más adecuado.

Las principales sociedades internacionales recomiendan la práctica de la apendicectomía como tratamiento de elección de la AA para prevenir las complicaciones asociadas a su perforación.

El cuadro clínico producido por la apendicitis comienza de un modo anodino y común a muchos procesos abdominales, por lo que muchas veces conviene mantener en observación al paciente, durante unas horas, hasta establecer la indicación quirúrgica. Es aceptado por la mayoría de los cirujanos que en caso de dudas en el diagnóstico y ante una sospecha razonable se corre más riesgo no interviniendo al paciente que si se interviene y el apéndice no está afectado. En algunas situaciones especiales, el apéndice se perfora, pero la inflamación queda aislada por determinados mecanismos de defensa abdominal, constituyéndose un plastrón apendicular. En algunos casos particulares el tratamiento inmediato será antibioterapia, debiendo retrasarse la apendicectomía el tiempo que el cirujano crea oportuno.

Debe elegirse un antibiótico que sea activo contra la flora encontrada en el apéndice, correspondiente principalmente a microorganismos anaerobios así como bacterias gram negativas.

El uso de antibióticos preoperatoriamente está justificado, pues disminuye complicaciones postquirúrgicas como la infección de la herida quirúrgica y formación de abscesos intraabdominales<sup>99</sup>. En caso de AA no perforada, una dosis única de antibioterapia como profilaxis quirúrgica resulta suficiente para lograr dicho beneficio. Sin embargo, en casos de apendicitis perforada se ha utilizado una triple asociación de antibióticos.

Una vez indicada la intervención quirúrgica, se considera una urgencia médica. Se realiza bajo anestesia general, lo que conlleva los riesgos propios de dicha técnica. La apendicectomía puede entrañar grandes dificultades técnicas en algunos pacientes, haciéndose necesario la realización de un abordaje diferente.

La estancia postoperatoria varía, según la gravedad del cuadro, siendo en los casos más graves necesaria la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

El uso de antibióticos postoperatorios no aporta ningún beneficio adicional en el tratamiento de los pacientes con AA no perforada y a su vez aumenta los costes<sup>100</sup>.

Las complicaciones son más frecuentes cuanto más grave fue el cuadro y pueden ser absceso de pared abdominal, hemorragia postoperatoria, obstrucción intestinal por bridas, absceso intraabdominal, esterilidad en las niñas (por afectación de las trompas) y en los casos más graves incluso la muerte del paciente. En algunas ocasiones las complicaciones obligan a reintervenir al paciente aumentando la gravedad del cuadro y estas pueden presentarse tardíamente, meses o años después.

Clásicamente, el único tratamiento que se ha considerado efectivo de la AA ha sido el quirúrgico existiendo como alternativa a la cirugía abierta, la cirugía por laparoscopia, siempre según el criterio del cirujano puesto que no puede ser aplicada a todos los casos<sup>101</sup>.

En los últimos años se está extendiendo una actitud conservadora en las formas no complicadas mediante hidratación, antibioterapia de amplio espectro y observación clínica, basada en el desarrollo de técnicas de imagen con mayor precisión diagnóstica, el concepto de que una apendicitis no complicada no siempre evoluciona hacia la perforación y la eficacia terapéutica creciente de los antibióticos<sup>102</sup>.

Una consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos es la aparición de multirresistencias, sobre todo en el contexto de infecciones intrabdominales con implicación de enterobacterias.

La presencia de apendicolitos ha sido asociada con un curso clínico complicado y, en consecuencia, con un fracaso del tratamiento médico. No obstante, parece que sólo el 10 % de los casos evoluciona de forma desfavorable tras esta línea terapéutica, al tiempo que presentan una reducción significativa de complicaciones postoperatorias con respecto a los casos que se trataron inicialmente mediante apendicectomía<sup>103</sup>.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de AA, el diagnóstico sigue siendo difícil, especialmente en las poblaciones pediátricas, siendo un desafío clínico incluso para los médicos de urgencias más experimentados. La historia clínica y el examen físico pueden ser menos útiles en los niños más pequeños debido a su presentación atípica. El diagnóstico diferencial de un abdomen agudo es extenso y muchas condiciones clínicas pueden imitar una AA. El retraso en el diagnóstico aumenta la morbimortalidad, mientras que el diagnóstico falso positivo de AA conduce a una cirugía innecesaria.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La AA es una de las indicaciones quirúrgicas más comunes y el motivo quirúrgico más frecuente de DAA en pediatría.

A pesar de los extraordinarios avances en las investigaciones modernas, el diagnóstico preciso de AA sigue siendo un desafío enigmático, especialmente en la población pediátrica.

Teniendo en cuenta lo anteriormente escrito, las hipótesis y objetivos de los tres trabajos que componen esta tesis doctoral fueron los siguientes:

1. El APPY1 Test podría formar parte de un panel de biomarcadores a pie de cama rápido y seguro para descartar la AA en pacientes de 2 a 20 años que acuden a urgencias por DAA. Hasta la fecha no existen estudios que hayan determinado la capacidad diagnóstica del APPY1 Test de forma aislada ni en combinación con una regla de decisión clínica para predecir los pacientes de bajo riesgo de AA.
  - a. El objetivo principal del primer estudio fue evaluar la validez (SE, VPN y likelihood ratio negativa [LHR-]) del APPY1 Test para descartar la AA en pacientes de 2 a 20 años atendidos por dolor abdominal con sospecha de AA en los SUH. Los objetivos secundarios de éste fueron estudiar la certeza diagnóstica de si el APPY1 Test con la EA mejora la capacidad diagnóstica del modelo clínico para descartar AA.
2. La combinación de parámetros clínicos y analíticos sería útil en el manejo diagnóstico de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias por DAA con sospecha de AA en pacientes de 2 a 20 años. Con esta hipótesis se llevaron a cabo dos estudios con los siguientes objetivos:
  - a. El objetivo principal del segundo estudio fue derivar una escala clínico – analítica diagnóstica de AA en pacientes entre 2 y 20 años atendidos por DAA con sospecha de AA en los SUH, y comparar su capacidad diagnóstica con la EA.
  - b. El objetivo principal del tercer estudio fue determinar si la combinación de la PCR y la EA aumenta la precisión diagnóstica de la EA en pacientes de 2 a 20 años con sospecha de AA en los SUH. Los objetivos secundarios de este estudio fueron estudiar la precisión diagnóstica del nivel de PCR en las diferentes categorías de la EA en este grupo de pacientes y comparar la validez diagnóstica del nivel de PCR, recuento de glóbulos blancos y la neutrofilia periférica.

## **MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS**

## **MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS**

Este apartado incluye las reproducciones idénticas de los contenidos de los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral:

**E1-** Diagnostic accuracy of the APPY1 Test in patients aged 2–20 years with suspected acute appendicitis presenting to emergency departments.

Juan González del Castillo, Francisco Javier Ayuso, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zarate, Carmen Navarro, Kinda Altali, Cristina Fernandez, David Huckins, Francisco Javier Martín-Sánchez, representing INFURG-SEMES grouping to emergency departments.

**E2-** Escala INFURG-SEMES para el diagnóstico de apendicitis aguda en los pacientes de 2 a 20 años atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios.

Kinda Altali, Pedro Ruiz-Artacho, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zárate, Carmen Navarro, Cristina Fernández, Andrés Bodas-Pinedo, Juan González-Del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez.

**E3-** Diagnostic accuracy of combining C-Reactive protein and Alvarado Score among 2-to-20-yearold patients with acute appendicitis suspected presenting to Emergency Departments.

Kinda Altali Alhames, Francisco Javier Martín Sánchez, Pedro Ruiz-Artacho, Francisco Javier Ayuso, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zarate, Carmen Navarro, Manuel Fuentes Ferrer, Cristina Fernández, Juan González del Castillo, Andrés Bodas.

**E1- Diagnostic accuracy of the APPY1 Test in patients aged 2–20 years with suspected acute appendicitis presenting to emergency departments**

Juan González del Castillo,<sup>1,2</sup> Francisco Javier Ayuso,<sup>1</sup> Victoria Trenchs,<sup>3</sup> Mikel Martínez Ortiz de Zarate,<sup>4</sup> Carmen Navarro,<sup>5</sup> Kinda Altali,<sup>6</sup> Cristina Fernández,<sup>7</sup> David Huckins,<sup>8</sup> Francisco Javier Martín-Sánchez,<sup>1,2</sup> representing INFURG-SEMES grouping to emergency departments.

Emerg Med J 2016;33:853–859.

1. Emergency Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain
2. Health Research Institute, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain
3. Emergency Department, Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain
4. Emergency Department, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain
5. Emergency Department, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain
6. Pediatric Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain
7. Research Unit, Preventive Medicine Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain
8. Division of Emergency Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts, USA

## **E2- Escala INFURG-SEMES para el diagnóstico de apendicitis aguda en los pacientes de 2 a 20 años atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios**

Kinda Altali<sup>1</sup>, Pedro Ruiz-Artacho<sup>1</sup>, Victoria Trenchs<sup>2</sup>, Mikel Martínez Ortiz de Zárate<sup>3</sup>, Carmen Navarro<sup>4</sup>, Cristina Fernández<sup>5</sup>, Andrés Bodas-Pinedo<sup>6</sup>, Juan González-Del Castillo<sup>1</sup>, Francisco Javier Martín-Sánchez<sup>1</sup>

Emergencias 2017;29:231-236.

1. Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid, España.
2. Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona, España.
3. Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España.
4. Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España.
5. Unidad de Investigación, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
6. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte prospectivo que incluyó de forma consecutiva a niños y adolescentes atendidos con dolor abdominal sospechoso de AA en 4 SUH españoles (Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital de Basurto de Bilbao, Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla y Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona) entre junio y diciembre de 2014.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro de referencia y se llevó a cabo según los principios de Buena Práctica Clínica. Se obtuvieron los consentimientos informados de los adolescentes, y en el caso de los niños, de los padres y su correspondiente asentimiento.

Se incluyeron todos los pacientes entre 2 y 20 años de edad con dolor abdominal de menos de 72 horas de evolución sospechoso de AA, como primera posibilidad, a criterio del médico responsable de la atención del paciente. Se excluyeron aquellos pacientes con prueba radiológica de abdomen previa a la atención en urgencias, embarazadas, antecedentes de apendicectomía, enfermedad inflamatoria o cáncer activo, traumatismo abdominal, cirugía o procedimiento abdominal invasivo en los 7 días previos, toma de esteroides sistémicos en los 14 días previos, recibir cualquier otro tratamiento inmunosupresor o quimioterapia en los 28 días previos y pacientes que hubieran participado en un estudio de investigación en los 30 días previos. Los pacientes fueron evaluados por el médico responsable de la atención siguiendo el procedimiento estándar de práctica clínica habitual, es decir, historia clínica, exploración física y pruebas de laboratorio de rutina, que incluyen recuento de leucocitos y fórmula, y la concentración de PCR, y si fue necesario, la realización de una prueba de imagen, ecografía o TC, y la solicitud de valoración por parte de cirujano de guardia.

La solicitud de pruebas de laboratorio, imagen e interconsulta al cirujano de guardia fue exclusivamente a criterio del médico responsable de la atención del paciente, independientemente de la participación en el estudio. El diagnóstico de AA fue realizado por un especialista en anatomía patológica a partir de la pieza quirúrgica en aquellos pacientes apendicectomizados. Los pacientes dados de alta directamente sin cirugía fueron evaluados a los 14 días para conocer si habían requerido una atención médica y si tenían un informe clínico y/o histopatológico compatible con AA.

Los investigadores de cada centro recogieron, a partir de un formulario estandarizado, los datos demográficos (edad y sexo), clínicos (síntomas, signos y tiempo de evolución), analíticos (recuento leucocitario, fórmula y PCR) y radiológicos (ecografía o TC) y, si procedía,

quirúrgicos. Los formularios fueron revisados por el investigador coordinador de cada centro. Los pacientes fueron clasificados según la EA en bajo (0-4 puntos), intermedio (5-6 puntos) o alto (7-10 puntos) riesgo de AA<sup>104</sup>. La variable de resultado principal fue el diagnóstico final de AA basado en el informe del estudio histopatológico del apéndice extirpado en aquellos que se llevó a cabo una apendicectomía en la visita índice o durante la fase de seguimiento en los que fueron dados de alta sin cirugía inicial.

Para la descripción de las variables cualitativas se han utilizado frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se han utilizado medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar –DE– o mediana y rango intercuartílico –RIC–, en caso de asimetría).

Para las comparaciones se han utilizado el test de la ji al cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas; y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas. Se ajustó un modelo de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás para evaluar las variables asociadas a la frecuencia de AA, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,20$ . La selección del modelo multivariable se basó en la significación clínica o estadística.

La bondad de ajuste se evaluó con el test de Hosmer- Lemeshow y la discriminación con el análisis de la curva de la característica operativa del receptor (COR). Se desarrolló una regla de predicción para AA generada a partir del modelo de regresión logística, utilizando un método de puntuación basado en el coeficiente de regresión.

El riesgo global de AA se calculó sumando las puntuaciones de cada componente. Se evaluó la discriminación con la curva COR del modelo y de la EA, y se compararon entre ellas. Se realizó la validación interna del modelo mediante el método de bootstrap realizando un total de 1.000 replicaciones. Se consideró que las diferencias entre grupos eran estadísticamente significativas cuando el valor de la  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 19.0. Se siguieron las recomendaciones de la declaración STARD para los estudios relativos a la precisión diagnóstica<sup>105</sup>.

## RESULTADOS

Se incluyeron 331 pacientes con sospecha de AA. La edad media fue de 11,8 (DE 3,8) años y 175 (52,9%) fueron hombres. La mediana de tiempo de evolución clínica fue 24 (RIC 9-48) horas. Ciento dieciocho (35,6%) pacientes sufrieron una apendicetomía. Del total, 116 (35,0%) tuvieron diagnóstico final de AA, en el estudio anatomopatológico de la apendicectomía, de los cuales 109 fueron diagnosticados en la visita índice y 7 durante el periodo de seguimiento tras el alta (Tabla 7). En 9 pacientes se realizó apendicectomía siendo negativa para apendicitis en el estudio anatomopatológico posterior.

La Tabla 8 muestra el análisis univariable de los factores clínicos y analíticos asociados a AA. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo, el tiempo de evolución, los síntomas asociados (anorexia, náuseas o vómitos), la exploración física (dolor en fosa ilíaca derecha (FID), rebote, percusión, rigidez, Rovsing y dolor al caminar), y los datos analíticos (leucocitosis, neutrofilia y elevación de la concentración de PCR).

La Tabla 9 refleja que, tras un análisis de regresión logística, el sexo masculino, el dolor en la FID a la exploración, el dolor a la percusión, el dolor al caminar y la presencia de neutrofilia y una PCR elevada en la analítica fueron variables independientes asociadas con el diagnóstico de AA. El área bajo la curva (ABC) COR de la escala diagnóstica INFURG-SEMES fue de 0,84 (IC95% 0,79-0,88;  $p < 0,001$ ). La validación interna de la escala por el método de bootstrap obtuvo un ABC de 0,823 (IC95% 0,778-0,867). La calibración del modelo a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow no alcanzó significación estadística ( $p = 0,787$ ). La Figura 4 documenta el análisis comparativo de las escalas diagnósticas INFURG-SEMES y Alvarado, siendo la capacidad diagnóstica de la nueva escala superior, de forma estadísticamente significativa, a la previa ( $p = 0,002$ ).

La Tabla 10 muestra la puntuación de cada ítem para el cálculo de la puntuación total de la escala INFURG SEMES para el diagnóstico de apendicitis. El porcentaje de pacientes con probabilidad baja, intermedia y alta fue de 26,9%, 35,6% y 37,5%, respectivamente, con una frecuencia de apendicitis de 4,5%, 26,3% y 65,3%, respectivamente. La Figura 5 describe la frecuencia de apendicitis en función de los grupos de riesgo para ambas escalas diagnósticas.

El grupo de bajo riesgo frente al resto (intermedio y alto) tuvo una sensibilidad de un 97% (IC 95% 91%- 99%), una especificidad de un 40% (IC 95% 33%- 46%), un valor predictivo positivo de un 46% (IC 95% 40%-53%), un valor predictivo negativo de un 96% (IC 95% 88%-99%), un

coeficiente de probabilidad positiva de un 1,60 (IC 95% 1,43-1,79) y un coeficiente de probabilidad negativa de un 0,09 (IC 95% 0,03-0,23).

Tabla 7. Características de los pacientes del estudio

	Total
	(N=331)
<b>Datos demográficos</b>	
Edad (años) [media (SD)]	11,8 (3,8)
Masculino [n(%)]	175 (52,9)
<b>Datos clínicos</b>	
Tiempo desde el inicio de síntomas (horas) [n(%)]	
-0-12	88 (26,6)
-12-24	63 (19,0)
-24-48	92 (27,8)
-48 o más	88 (26,6)
Síntomas asociados [n(%)]	
-Dolor en fosa iliaca derecha	286 (86,4)
-Anorexia	110 (33,2)
-Náuseas o vómitos	165 (49,8)
Exploración física [n(%)]	
-Fiebre (>37,8°C)	35 (10,6)
-Dolor en fosa iliaca derecha	290 (87,6)
-Dolor al rebote	190 (57,4)
-Dolor a la percusión	200 (60,4)
-Dolor al caminar	130 (39,3)
-Rigidez	98 (29,6)
-Signo de Rovsing	53 (16,0)
<b>Datos de laboratorio</b>	
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> ) [media (SD)]	11,7 (6,0)
Neutrófilos (mil/mm <sup>3</sup> ) [media (SD)]	8,5 (4,9)
Proteína-C-reactiva (mg/L) [mediana (RIQ)]	0,83 (0,29-4,08)
<b>Escala de Alvarado n(%)]</b>	
Riesgo bajo	108 (32,6)
Riesgo intermedio	76 (23,0)
Riesgo alto	147 (44,4)
<b>Pruebas de imagen [n(%)]</b>	
Ecografía	172 (52,0)
TC	6 (1,8)
Ecografía y TC	11 (3,3)
No imagen	189 (57,1)
<b>Tratamiento [n(%)]</b>	
Cirugía	118 (35,6)

Tabla 8. Análisis univariable de los factores clínicos y analíticos asociados a apendicitis aguda

	Apendicitis (N=116)	p
<b>Datos demográficos</b>		
Edad ≥12 años		0,125
Sí	60/190 (31,6)	
No	56/141 (39,7)	
Masculino [n(%)]		0,003
Sí	74/175 (42,3)	
No	42/156 (26,9)	
<b>Datos clínicos</b>		
Tiempo desde el inicio de síntomas (horas) [n(%)]		0,004
0-12	19/88 (21,6)	
12-24	30/63 (47,6)	
24-48	42/92 (45,7)	
48 o más	25/88 (28,4)	
Síntomas asociados [n(%)]		
-Dolor fosa iliaca derecha		0,205
Sí	104/286 (36,4)	
No	12/45 (26,7)	
-Anorexia		<0,001
Sí	53/110 (48,2)	
No	63/221 (28,5)	
-Náuseas o vómitos		0,006
Sí	81/198 (40,9)	
No	35/133 (26,3)	
Exploración física[n(%)]		
-Fiebre (>37,8°C)		0,306
Sí	15/35 (42,9)	
No	101/296 (34,1)	
-Dolor en fosa iliaca derecha		0,010
Sí	109/290 (37,6)	
No	7/41 (17,1)	
-Dolor al rebote		<0,001
Sí	116/331 (35,0)	
No	32/141 (22,7)	
-Dolor a la percusión		<0,001
Sí	87/200 (43,5)	
No	29/131 (22,1)	
-Dolor al caminar		<0,001
Sí	66/130 (50,8)	
No	50/201 (24,9)	
-Rigidez		<0,001
Sí	52/98 (53,1)	
No	64/233 (27,5)	
-Signo de Rovsing		0,020
Sí	26/53 (49,1)	
No	90/278 (32,4)	
<b>Datos de laboratorio</b>		
Leucocitos >10,5 mil/mm <sup>3</sup>		<0,001
Sí	92/167 (55,1)	
No	24/164 (14,6)	
Neutrófilos >6,6 mil/mm <sup>3</sup>		<0,001
Sí	99/184 (53,8)	
No	17/147 (11,6)	
Proteína-C-reactiva >0,5 mg/L		<0,001
Sí	92/185 (49,7)	
No	24 /146 (16,4)	

Tabla 9. Análisis multivariable de los factores clínicos y analíticos asociados a apendicitis aguda

	OR ajustada (IC 95%)	p
Sexo masculino	1,8 (1,0-3,2)	0,032
Dolor en fosa iliaca derecha a la exploración	2,8 (1,0-7,4)	0,033
Dolor a la percusión	1,8 (0,9-3,3)	0,079
Dolor al caminar	2,0 (1,1-3,6)	0,029
Neutrofilia (>6,6 mil/mm <sup>3</sup> )	6,2 (3,3-11,7)	<0,001
Proteína-C-reactiva elevada (>0,5 mg/L)	3,9 (2,1-7,1)	<0,001

\*Ajustado por edad  $\geq 12$  años, sexo, el tiempo de evolución, dolor fosa iliaca derecha, anorexia, náuseas o vómitos, fiebre, dolor a la exploración en fosa iliaca derecha, dolor al rebote, dolor a la percusión, rigidez, Rovsing y dolor al caminar, leucocitosis, neutrofilia y elevación de la concentración de proteína C-reactiva.

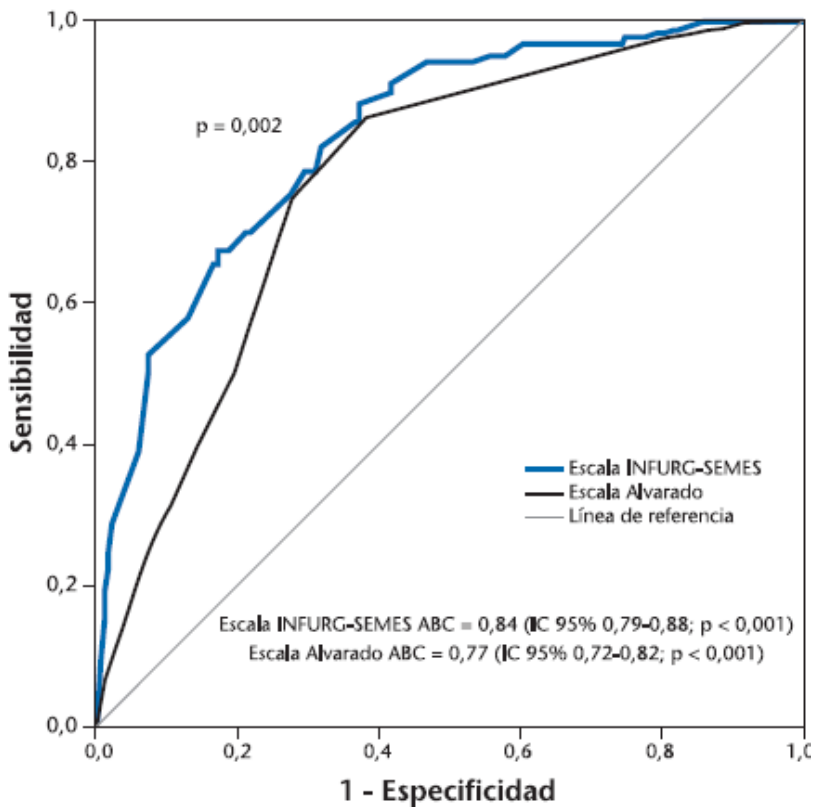


Figura 4. Curva COR de la Escala INFURG-SEMES y la Escala Alvarado para apendicitis aguda.

Tabla 10. Escala de puntuación INFURG-SEMES para el diagnóstico de apendicitis aguda

	Puntuación de cada ítem
Sexo masculino	0,5
Dolor en fosa iliaca derecha a la exploración	1
Dolor a la percusión	0,5
Dolor al caminar	0,5
Neutrofilia (>6,6 mil/mm <sup>3</sup> )	2
Proteína-C-reativa elevada (>0,5 mg/L)	1,5

Se deben sumar los puntos asignados a cada variable para obtener una puntuación total (0-6 puntos)

Riesgo bajo: 0-2 puntos; Riesgo intermedio: 2,5-4 puntos; Riesgo alto: 4,5-6 puntos.

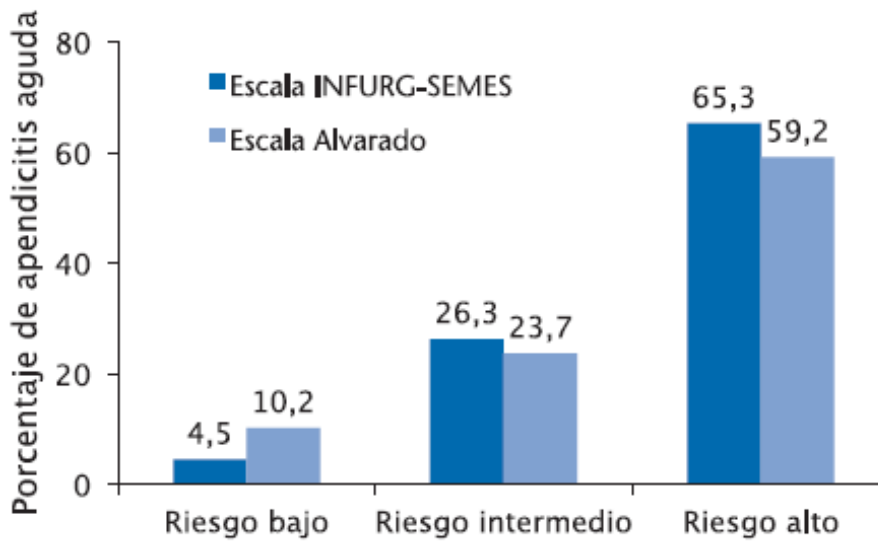


Figura 5. Probabilidad de apendicitis aguda en función de la Escala INFURG-SEMES y de la Escala Alvarado.

**E3- Diagnostic accuracy of combining C-Reactive protein and Alvarado Score among 2-to-20-yearold patients with acute appendicitis suspected presenting to Emergency Departments**

Kinda Altali Alhames<sup>1</sup> Francisco Javier MartínSánchez<sup>2,3</sup> Pedro Ruiz-Artacho<sup>4,5</sup> Francisco Javier Ayuso<sup>2</sup> Victoria Trenchs<sup>6</sup> Mikel Martínez Ortiz de Zarate<sup>7</sup> Carmen Navarro<sup>8</sup> Manuel Fuentes Ferrer<sup>9</sup> Cristina Fernández<sup>9</sup> Juan González del Castillo<sup>2,3</sup> Andrés Bodas<sup>1,3</sup>

Rev Esp Quimioter 2021;34:220-22

1. Pediatric Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.
2. Emergency Department, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.
3. Facultad de Medicina. Universidad Complutense, Madrid, Spain.
4. Internal Medicine Department, Clínica Universidad de Navarra, Madrid. Interdisciplinar Teragnosis and Radiosomics Research Group (INTRA-Madrid), Universidad de Navarra, Madrid, Spain.
5. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.
6. Emergency Department, Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain.
7. Emergency Department, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain.
8. Emergency Department, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain.
9. Preventive Medicine Department. Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

## METHODS

### Study design and setting.

We performed a secondary analysis of observational prospective cohort study that consecutively included children and adolescents attended for abdominal pain suspected of AA in 4 Spanish ED (Hospital Clínico San Carlos of Madrid, Hospital de Basurto of Bilbao, Hospital Virgen de la Macarena of Sevilla and Hospital Sant Joan de Déu of Barcelona) from June to December 2014. The study was approved by the Ethical Committee of the reference centre and was carried out according to the principles of Good Clinical Practice. Informed consent was obtained from the adolescents and from the parents of the children included in the study.

### Population.

All patients from 2 to 20 years of age with abdominal pain suspected of AA of less than 72 hours of evolution were consecutively included in the study. The exclusion criteria were: patients with a radiological test of the abdomen prior to attending the ED, pregnancy, history of appendicectomy, inflammatory disease or active cancer, abdominal traumatism, surgery or invasive abdominal procedure within the previous 7 days, use of systemic steroids in the last 14 days, receipt of any other immunosuppressive treatment or chemotherapy within the previous 29 days and participation in an investigation study in the previous 30 days.

### Study protocol.

The patients were assessed by the attending physician following the standard protocol of usual clinical practice, that is, collecting the clinical history and performing a physical examination and routine laboratory tests and, if necessary, an imaging test, ultrasonography and/ or computerized tomography, and evaluation by a surgeon on duty. The laboratory and imaging tests and interconsultation with an on-duty surgeon were requested as per the criteria of the attending physician, independently of the participation in the study. In patients undergoing appendicectomy, the diagnosis of AA was made from the surgical piece by a specialist in anatomopathology. All the patients discharged directly without surgery were evaluated at 14 days to know whether they had received medical care and had a clinical and/or histopathological report compatible with AA.

Variables.

The investigators of each centre collected the following data on a standardized form: demographic (age and gender), clinical (symptoms, signs and time of evolution), analytical (WBC, NP and CRP) and radiological (abdominal ultrasonography and/or computerized tomography) and, if necessary, surgical and histopathological data. The forms were reviewed by the coordinating investigator of each centre. The patients were retrospectively classified according to the AS (Table 11) as low (0-4 points), intermediate (5-6 points) or high (7-10 points) risk of AA. The cut-off levels were  $> 0,5$  mg/dl for CRP,  $\geq 10 \times 10^9$  /L for WBC and  $\geq 75\%$  for NP. The final diagnosis of AA was based on the report of the histopathological study of the resected appendix in patients who had undergone appendectomy, or via a telephone call at 2 weeks of follow up to know if they had been histologically diagnosed. AA was histologically demonstrated by mucosal neutrophil infiltration of the appendix with or without local peritonitis.

Statistical analysis.

Categorical variables are expressed as numbers and percentages and the quantitative variables are expressed as means and standard deviations or medians and interquartile ranges if the distribution was not normal (this was tested using Kolmogorov-Smirnov test). Categorical variables were compared with the Pearson chi-square test or Fisher test and quantitative variables using the Student's-t test (or the Mann-Whitney U test if the distribution was not normal). Logistic regression was used to combine CRP and AS in the diagnosis of acute appendicitis. The values of sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LHR+) and negative likelihood ratio (LHR-) were calculated for CRP and CRP stratified by AS. To determine the discriminatory capacities of the CRP, leukocytosis, neutrophilia, AS and combination of AS and CRP to diagnose acute appendicitis the areas under the curve (AUC) of receiver-operating characteristic (ROC) curves were calculated. The AUC of ROC were compared by DeLong test. We considered differences to be statistically significant if the p value was less than 0.05 (two-tail), and 95% CI of AUC ROC excluded 0.5. Statistical analyses were performed using SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) STATA 14.0 statistical package (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

## RESULTS

### Patient characteristics.

We included 331 patients with suspected of AA. The mean age was 11.8 (SD 3.8) years and 175 (52.9%) were males. Table 12 shows the characteristics of the patients included in the study. The median time of clinical course was 24 (IQR 9–48) hours. According to AS, 108 (32.6%) were at low risk, 76 at (23.0%) intermediate risk and 147 (44.4%) at high risk of AA. At least one imaging test was performed in 189 (57.1%): 172 (52.0%) ultrasonographies, 6 (1.8%) CTs and both in 11 (3.3%) cases. Appendectomy was carried out during the index visit in 118 (35.6%) patients, 109 (94.0) of whom had a histopathological diagnosis of AA. At the end of the 2-week follow-up, 116 (35.0%) had confirmed histopathological diagnosis of AA.

Table 12 shows the characteristics of the sample and the univariate analysis based on the presence or not of appendicitis. Statistically significant differences were observed in the age, gender, time of evolution, associated symptoms and physical examination, WBC, NP, CRP levels, the risk categories according to the AS, and the performance of exploratory surgery.

### Primary data analysis.

The figure 6 shows the diagnosis capacity of combination CRP and AS, and AS. The AUCs of ROC were 0.76 (0.70-0.81) for AS and 0.79 (95% CI 0.75-0.84) for CRP-AS being the difference statistically significant ( $p=0.003$ ).

### Secondary data analysis.

The table 13 shows the characteristic of CRP test along and stratified between three AS groups. Six (5.2%) out of 116 patients with AA were classified as low risk AS and  $CRP \leq 0.5$  mg/dl. The CRP for diagnosis AA in low risk AS group had NPV of 95.8% (95% CI 87.3-98.9) and LHR- of 0.4 (95% CI 0.2-1.0). A negative CRP result reduced the probability of AA from 8.8% to 5.2% in this low risk AS group. Regarding the comparison between diagnostic accuracy of CRP level with WBC and NP, no statistically significant differences were found.

Tabla 11. Alvarado Score for Appendicitis Diagnosis. Risk of acute appendicitis: low (0-4 points), intermediate (5-6 points) or high (7-10 points)

<b>Manifestations</b>	<b>Value</b>
<b>Signs</b>	
Right Lower Quadrant Tenderness	2
Elevated Temperature (37.3°C or 99.1°F)	1
Rebound Tenderness	1
<b>Symptoms</b>	
Migration of Pain to the Right Lower Quadrant	1
Anorexia	1
Nausea or Vomiting	1
<b>Laboratory Values</b>	
Leukocytosis > 10,000 mm <sup>3</sup>	2
Leukocyte Left Shift	1

Tabla 12. Characteristics of the patients included in the study based on the diagnosis of appendicitis.

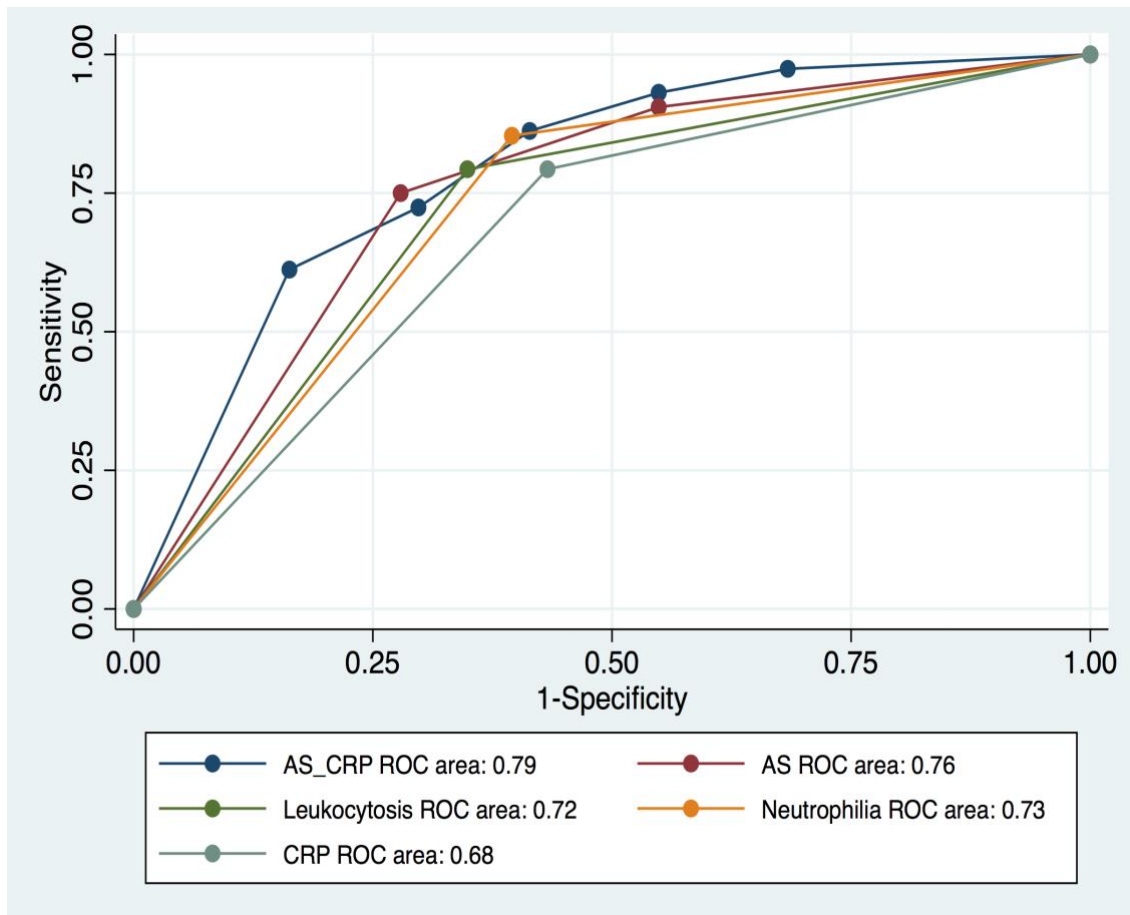
	All Patients (n=331)	Appendicitis (n=116)	No Appendicitis (n=215)	p
<b>Demographic data</b>				
Age (years) [mean (SD)]	11.8 (3.8)	11.1 (3.7)	12.2 (3.8)	0.013
Male [n(%)]	175 (52.9)	74 (63.8)	101 (47.0)	0.003
<b>Clinical data</b>				
Time since symptom onset (hours) [n(%)]				<0.001
0-12	88 (26.6)	19 (16.4)	69 (32.1)	
12-24	63 (19.0)	30 (25.9)	33 (15.3)	
24-48	92 (27.8)	42 (36.2)	50 (23.3)	
48 o more	88 (26.6)	25 (21.6)	63 (29.3)	
Associated Symptoms [n(%)]				
Periumbilical pain with migration to LRQ	286 (86.4)	104 (89.7)	182 (84.7)	0.205
Anorexia	110 (33.2)	53 (45.7)	57 (26.5)	<0.001
Nausea	165 (49.8)	69 (59.5)	96 (44.7)	0.100
Vomiting	139 (42.0)	65 (56.0)	74 (34.4)	<0.001
Physical Examination [n(%)]				
Fever (37.8°C)	35 (10.6)	15 (12.9)	20 (9.3)	0.306
LRQ Tenderness	290 (87.6)	109 (94.0)	181 (84.2)	0.010
Rebound tenderness	190 (57.4)	84 (72.9)	106 (49.3)	<0.001
Percussion tenderness	200 (60.4)	87 (75.0)	113 (52.6)	<0.001
Rigidity	98 (29.6)	52 (44.8)	46 (21.4)	<0.001
Rovsing sign	53 (16.0)	26 (22.4)	27 (12.6)	0.020
<b>Laboratory data</b>				
White blood cell count (ml/mm3) [mean (SD)]	11.7 (6.0)	14.5 (4.7)	10.2 (6.2)	<0.001
Neutrophile (mil/mm3)	8.5 (4.9)	11.4 (4.7)	6.9 (4.2)	<0.001
C-reactive protein (mg/L) [median (IQR)]	0.83 (0.29-4.08)	3.02 (0.61-6.57)	0.30 (0.19-1.96)	<0.001
<b>Alvarado Score n(%)</b>				
Low risk	108 (32.6)	11 (9.5)	97 (45.1)	<0.001
Intermediate risk	76 (23.0)	18 (15.5)	58 (27.0)	
High risk	147 (44.4)	87 (75.0)	60 (25.9)	
<b>Imaging data</b>				
US [n(%)]	172 (52.0)	58 (50.0)	114 (53.0)	0.599
CT [n(%)]	6 (1.8)	3 (2.6)	3 (1.4)	0.438
US and CT [n(%)]	11 (3.3)	5 (4.3)	6 (2.8)	0.462
No imaging [n(%)]	189 (57.1)	66 (56.9)	123 (57.2)	0.956
<b>Treatment data</b>				
Surgery [n(%)]	118 (35.6)	109 (94.0)	9 (4.2)	<0.001

SD: standard deviation; LRQ: lower right quadrant; IQR: interquartile range; US: ultrasound; CT: computerized tomography

Tabla 13. Diagnosis characteristic of Alvarado Score and C-Reactive Protein test and C-Reactive Protein stratified between three Alvarado Score groups.

	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LHR+ (95% CI)	LHR- (95% CI)	AUC (95% CI)
Alvarado score threshold $\geq 5$ (low vs intermediate-high)	90.5 (83.3-94.9)	45.1 (38.4-52.0)	47.1 (40.4-53.8)	89.8 (82.1-94.6)	1.7 (1.4-1.9)	0.2 (0.1-0.4)	0.68 (0.62-0.74)
Alvarado score threshold $\geq 7$ (low-intermediate vs high)	75.0 (65.9-82.4)	72.1 (65.5-77.9)	59.2 (50.8-67.1)	84.2 (78.0-89.0)	2.7 (2.1-3.4)	0.35 (0.25-0.48)	0.73 (0.68-0.79)
CRP (Cut-off 0.5 mg/dl)	79.3% (70.6-86.1)	56.7 (49.8-63.4)	49.7 (42.3-57.1)	83.6 (76.3-89.0)	1.8 (1.5-2.2)	0.4 (0.3-0.5)	0.68 (0.62-0.74)
<b>CRP stratified by Alvarado score</b>							
<b>Low risk</b>							
CRP (Cut-off 0.5 mg/dl)	72.7% (39.3-92.7)	70.1% (59.8-78.8)	21.6% (10.4-38.7)	95.8% (87.3-98.9)	2.4 (1.5-3.9)	0.4 (0.2-1.0)	0.71 (0.55-0.87)
<b>Intermediate risk</b>							
CRP (Cut-off 0.5 mg/dl)	72.2% (46.5-89.3)	50.0% (36.7-63.3)	31.0% (18.1-47.2)	85.3% (68.2-94.5)	1.4 (1.0-2.1)	0.6 (0.3-1.2)	0.61 (0.46-0.76)
<b>High risk</b>							
CRP (Cut-off 0.5 mg/dl)	81.6% (71.6-88.8)	41.7% (29.3-55.1)	67.0% (57.1-75.6)	61.0% (44.5-75.4)	1.4 (1.1-1.8)	0.4 (0.3-0.8)	0.62 (0.52-0.71)

Se: Sensibility; Sp: Specificity; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; LHR+: Likelihood ratio positive; LHR-: Likelihood ratio negative; AUC: area under curve (ROC). CRP: C-reactive protein.



	AUC	95% CI	p
AS-CRP	0.79	0.75-0.84	<0.001
AS	0.76	0.70-0.81	<0.001
Leukocytosis	0.72	0.67-0.78	<0.001
Neutrophilia	0.73	0.67-0.79	<0.001
CRP	0.68	0.62-0.74	<0.001

\*AS: Alvarado score; CRP: C-reactive protein; Area under curve (AUC) ROC. Test De Long: AS-CRP vs. AS p= 0.033; CRP vs. Leukocytosis p=0.220; CRP vs. Neutrophilia p=0.138.

Figure 6. Comparisons between Area under curve (AUC) ROC of leukocytosis, neutrophilia, C-reactive protein (CRP), Alvarado Score (AS) and the combination of CRP and AS for the diagnosis of acute appendicitis.

Tabla 14. Estimated probability of acute appendicitis according to the risk categories of Alvarado Score and positive C-reactive protein.

<b>Alvarado score</b>	<b>Probability of AA (%)</b>	<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>Probability of AA (%)</b>
Low risk	8.8	≤ 0.5	5.2
		> 0.5	15.7
Intermediate risk	27.6	≤ 0.5	15.2
		> 0.5	37.7
High risk	58.2	≤ 0.5	36.9
		> 0.5	66.4
TOTAL	35.0	≤ 0.5	16.4
		> 0.5	49.7

AA: acute appendicitis; CRP: C-reactive protein

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

La AA es una de las emergencias quirúrgicas más comunes tanto en edad pediátrica como en edad adulta. A pesar de los extraordinarios avances en las investigaciones modernas, el diagnóstico de AA sigue siendo un gran desafío, especialmente en lactantes y niños pequeños<sup>34,107</sup>, debido a que estos pacientes no pueden relatar los antecedentes con precisión, es poco frecuente la apendicitis a esta edad y el DAA inespecífico es común en ellos<sup>108</sup>.

La mayor incidencia durante la juventud se ha vinculado al desarrollo del tejido linfático, pero debemos tener en cuenta que, a esa edad, también son frecuentes los cuadros gastrointestinales de tipo inflamatorio. En los extremos de la vida es mucho menos común, pero en cambio aumenta su gravedad debido a las dificultades diagnósticas y a la inmadurez del sistema inmunológico, lo cual conlleva un mayor índice de complicaciones con el consiguiente incremento de la morbi-mortalidad<sup>109-110</sup>.

Puesto que la AA es una de las principales causas de abdomen agudo quirúrgico, es fundamental realizar un diagnóstico precoz y establecer un tratamiento adecuado oportuno para disminuir la morbilidad o mortalidad<sup>111</sup>.

La presentación clínica de la AA puede variar de forma muy amplia, desde síntomas leves a escenarios graves, como el plastrón apendicular, peritonitis difusa y la sepsis<sup>112</sup> suponiendo un riesgo para la vida del paciente.

Las complicaciones de una AA en pediatría están relacionadas con el tiempo de evolución, y esto se debe al retraso en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, que puede ser debido a una mala orientación en la sospecha clínica, la no visualización del apéndice en las pruebas de imagen iniciales, la clínica atípica en pacientes menores o la falta de un protocolo y predictores para establecer un diagnóstico temprano.

En nuestro trabajo hemos desarrollado tres herramientas que podrían ser de gran utilidad para descartar de forma rápida y segura la AA ante un cuadro de DAA en una población donde previamente no teníamos disponibles unas reglas de decisión clínica validadas y en la que precisamente son más necesarias. Como se ha comentado, la población pediátrica supone un reto diagnóstico en urgencias debido a la presentación clínica atípica y la dificultad de los niños de describir su sintomatología.

En la actualidad se están desarrollando líneas de investigación basadas en nuevos biomarcadores con el fin de descartar a pie de cama la AA de forma rápida, objetiva y segura reduciendo así el número de pruebas de imagen, cirugías inapropiadas, tiempos de estancia en urgencias, ingresos hospitalarios, errores diagnósticos y posibles denuncias por mala praxis.

En nuestro primer estudio se muestra que el APPY1 Test, es una herramienta diagnóstica de utilidad para descartar el diagnóstico de AA en pacientes de 2 a 20 años atendidos por dolor abdominal sugerente de AA, principalmente en aquellos clasificados previamente como de bajo o intermedio riesgo clínico de AA según la EA.

El APPY1 Test es una aproximación multimarcador que mediante un sistema de flujo lateral calcula la concentración de CP y PCR y tras incluir el RGB de forma manual, nos da un resultado cualitativo (negativo o no concluyente), en aproximadamente 20 minutos, que facilita la interpretación del resultado y por tanto la aplicabilidad clínica. El punto de corte está seleccionado para maximizar el número de resultados del test verdaderos negativos mientras que minimiza el número de resultados del test falsos negativos lo que permite descartar las AA con alto VPN.

Nuestros resultados confirman los datos publicados previamente sobre la validez diagnóstica de un panel de biomarcadores inflamatorios, compuesto por RGB, PCR, y CP, para descartar la AA en niños y adolescentes<sup>70</sup>. En nuestro estudio el APPY1 Test mostró una alta SE (98.6%) y VPN (99.1%) y un bajo LHR- (0.03) comparable a los resultados de Huckins y cols. (SE 96.5%, NPV 96.9%, LHR-0.08)<sup>70</sup>. Lo novedoso del presente trabajo, a parte de la reproductibilidad de los resultados de Huckins y cols., fue que la medición se realizó mediante el APPY1 Test. Dicho test aporta un resultado de forma cualitativa, y no tres resultados individuales de forma cuantitativa, lo que podría facilitar la interpretación de los resultados en la práctica clínica diaria. Esto permitiría disponer en un futuro de un dispositivo a pie de cama del paciente que descartara la AA en población pediátrica y adolescentes, y reducir así el número de exploraciones complementarias, interconsultas a especialistas e ingresos innecesarios, e incluso de traslados hospitalarios desde centros de urgencias que no disponen de la posibilidad de pruebas de imagen, y por tanto, contribuir a evitar la saturación de los SUH<sup>113</sup>.

El APPY1 Test tiene la ventaja de ser una prueba diagnóstica tanto objetiva, al no existir la variabilidad interobservador de la identificación de síntomas y signos que luego serán introducidos en los modelos clínicos<sup>56</sup>, como segura para descartar la AA en los niños y adolescentes, ya que la ecografía sólo se recomienda como prueba de confirmación, debido a

su limitada SE, y la TC, que siendo de confirmación y exclusión, tiene importantes efectos adversos y costes que limitan su uso<sup>114</sup>.

El APPY1 Test mostró tener una mejor capacidad diagnóstica en los pacientes estratificados como de bajo e intermedio riesgo, y prácticamente ninguna utilidad en los pacientes de alto riesgo. En nuestra muestra, esta aproximación hubiera evitado 9 errores diagnósticos en el grupo de bajo riesgo, que según las recomendaciones actuales (EA menor de 5 puntos) deberían ser dados de alta directamente desde los SUH sin prácticamente pruebas complementarias<sup>73,114-115</sup>, con las potenciales consecuencias clínicas<sup>116</sup>, económicas<sup>117</sup> y de la calidad percibida del error diagnóstico<sup>118</sup>. Por otro lado, también hubiera facilitado un manejo más eficiente de los recursos hospitalarios en uno de cada cuatro pacientes de riesgo intermedio. Esta aproximación permitiría categorizar a los pacientes en dos grandes grupos, alto y no alto riesgo. Los pacientes de alto riesgo podrían ser referidos directamente a cirugía con previa prueba de imagen si fuera necesario y los de no alto riesgo serían los potencialmente candidatos a un APPY1 Test. En este último grupo la SE (96.3%) y el VPN (98.6%) permanecieron altos, y la ES fue de un 44%. En el caso de ser un paciente de no alto riesgo y APPY1 Test negativo, podrían ser dados de alta directamente sin más pruebas complementarias teniendo siempre la precaución de si persisten o empeoran los síntomas de volver nuevamente para la realización de pruebas de imagen y/o valoración por parte de cirugía pediátrica si procede.

En nuestro estudio, hubo un caso con un FN (APPY1 Test negativo e informe histológico de AA sin signos de perforación). Se trató de un paciente varón de 16 años y 70 kg de peso con riesgo intermedio de AA sin fiebre ni elevación de marcadores inflamatorios cuyo tiempo de evolución clínica fue inferior a 2 horas en el momento de la extracción de la muestra. Esto está en línea con los resultados del estudio de Huckins y cols., donde la capacidad diagnóstica del test fue inferior en aquellos pacientes donde la evolución de la clínica fue inferior a 24 horas, y por tanto en una fase muy temprana del proceso<sup>70</sup>. Estudios previos han hallado que los biomarcadores clásicos pueden modificar su certeza diagnóstica en función del tiempo de evolución de la apendicitis<sup>56</sup>. Esto podría indicar, que en aquellos casos de riesgo bajo o intermedio con APPY1 Test negativo pero con escaso tiempo de evolución, se puede tener una conducta más conservadora, bien mediante una observación hospitalaria o un seguimiento estrecho en caso de alta.

Sin embargo, este primer estudio presentó una serie de limitaciones. En primer lugar, existe una diferencia del porcentaje de AA en función de los centros (20-45%), lo cual podría indicar

cierta discrepancia en la población incluida en el estudio, aunque la prevalencia de apendicitis en nuestra muestra, es similar al de otras series publicadas<sup>8</sup>. A pesar ello se realizó un análisis estratificado en función de los riesgos clínicos de AA. En segundo lugar, se trata de un tamaño de muestra limitada para realizar análisis estratificados en función del tiempo de extracción de la muestra para el APPY1 Test en relación con el inicio de la sintomatología, y por tanto en el futuro sería necesario aclarar su relación con el hecho de un resultado FN. En tercer lugar, se trata de un estudio observacional y por tanto no podemos demostrar que el APPY1 Test reduzca el número de pruebas de imagen, cirugías innecesarias, los tiempos de estancia hospitalaria ni los costes asociados. En cuarto lugar, el APPY1 Test se realizó en muestras previamente congeladas, y por tanto no conocemos el efecto del almacenamiento ni de los retrasos de tiempo en el análisis. En quinto lugar, al poder existir un sesgo de detección en la prueba de referencia en la visita índice, se decidió realizar un seguimiento a 2 semanas para asegurar su correcta clasificación.

A pesar de ello, pudimos concluir que el APPY1 Test permite descartar de manera segura la AA en los pacientes de 2 a 20 años de edad atendidos por dolor abdominal sugestivo de AA en los SUH, siendo especialmente útil en los pacientes de bajo e intermedio riesgo y que la combinación del APPY1 Test con el modelo clínico mejora el rendimiento diagnóstico del uso aislado de la EA, lo cual podría traducirse en un manejo más seguro y eficiente de este proceso. Futuros estudios serán necesarios para demostrar que el APPY1 Test en conjunción con los modelos de riesgos, como la EA, ayudará a identificar al paciente de bajo riesgo de AA, y poder ser dado de alta directamente desde los SUH de manera segura sin la realización de pruebas de imagen ni exploración quirúrgica.

Actualmente, el APPY1 Test no está disponible en la mayoría de los hospitales de España. Por ello, decidimos desarrollar otras reglas de decisión clínica utilizando variables ampliamente disponibles en los SUH españoles e incluso en atención primaria, lo que conseguiría evitar no solamente estancias prolongadas en urgencias sino también derivaciones de sospechas de AA de baja probabilidad desde atención primaria y por tanto el colapso de los SUH.

Por ello, por una parte, evaluamos la utilidad de combinar una escala ampliamente validada en estudios previos en población adulta, la EA, con un biomarcador fácilmente disponible y de bajo coste, la PCR. Y por otra parte, utilizamos una nueva escala en nuestra población pediátrica que se mostró superior a la EA.

La clínica en los pacientes en edad pediátrica, puede ser muy similar a la gastroenteritis inespecífica, con frecuencia no surge la sospecha de AA hasta que el proceso evoluciona hacia una presentación clínica más contundente. Dado que a menudo los niños, sobre todo los más pequeños, no pueden describir bien su dolor, se debe confiar en el examen físico, pruebas de laboratorio, y otros antecedentes que resulten de la anamnesis indirecta a través de los padres para obtener el diagnóstico<sup>119-120</sup>.

Con el aporte de tres parámetros, específicos, económicos, rápidos, y de baja complejidad el servicio de bioquímica puede jugar un rol protagonista en la orientación hacia el diagnóstico certero<sup>121-122</sup>.

Numerosos autores, entre ellos Pruekprasert y Peltola<sup>123</sup>, tomaron en cuenta la determinación de la PCR principalmente, garantizando otro factor de ayuda al examinador, en el momento de emitir el diagnóstico.

Los marcadores inflamatorios más utilizados en el diagnóstico de AA son la cifra absoluta de leucocitos, la cifra absoluta de neutrófilos y la determinación sérica de PCR, no encontrándose hasta ahora ningún otro parámetro que ofrezca mejores resultados<sup>124</sup>. La SE y la ES de la cifra de leucocitos y neutrófilos para el diagnóstico de apendicitis es muy variable en la literatura, con cifras del 55-89% y el 43-66%, respectivamente<sup>47</sup>. Su baja ES es debida a que también se elevan en muchos otros procesos que cursan con dolor en FID<sup>125</sup>.

Tienen mayor utilidad en las primeras 24 h de evolución, pues los procesos inflamatorios e infecciosos se asocian a la activación de los neutrófilos en las primeras 3-6 h del inicio del proceso<sup>126</sup>. Los leucocitos y los neutrófilos se consideran elevados en sangre, a efectos de diagnóstico de apendicitis, cuando sus cifras absolutas son superiores a  $10,0 \times 10^9/L$  y  $7,5 \times 10^9/L$ , respectivamente<sup>72,127,128</sup>.

La SE y la ES de la PCR para el diagnóstico de apendicitis también son muy variables en la literatura, con cifras del 58-100 y el 28-93%, respectivamente<sup>129,130</sup>. La PCR es un marcador bioquímico de inflamación inespecífico, cuya síntesis se inicia a las 4-6 h del estímulo, duplicándose su concentración cada 8 h, de manera que su nivel sanguíneo se eleva de manera significativa a partir de las 12-24 h<sup>131</sup>. El poder de discriminación de apendicitis de la PCR no es alto, especialmente en estadíos iniciales, donde su valor se superpone con los de otros procesos, pero sí es útil para diferenciar la apendicitis no complicada de la complicada<sup>132</sup>. Diferentes estudios muestran que una concentración de PCR entre 10-50mg/L se asocia a

apendicitis no complicada, siendo más probable la existencia de complicación (gangrena o perforación) cuando supera esos valores<sup>47,133,134</sup>.

Se ha observado que la combinación de diferentes marcadores inflamatorios incrementa el poder discriminatorio y predictivo de apendicitis<sup>135,136</sup>. La consideración conjunta de la cifra absoluta de leucocitos y PCR alcanza cifras de SE y ES del 90-95% para el diagnóstico de la misma, observándose una correlación entre el incremento de ambos valores y la severidad de la enfermedad<sup>130, 134</sup>.

Generalmente en los SUH, es el pediatra o el internista quien realiza el abordaje inicial de los pacientes que consultan por dolor abdominal, una de las causas más frecuentes de consulta en urgencias. La implementación del uso de escalas diagnósticas para apendicitis sería una herramienta muy útil para clasificar a los pacientes con dicha sospecha de acuerdo con el riesgo de presentar o desarrollar esta patología<sup>137</sup>. De esta manera, los pacientes con baja probabilidad se darían de alta de un modo precoz, sin necesidad de estudios de imagen adicionales e informando sobre los signos de alarma para reconsultar. Con esto se descongestiona el servicio de urgencias y se disminuye su alta ocupación. Aquellos con alta probabilidad serían valorados de manera precoz por el cirujano, preferiblemente pediátrico, en caso de los niños, para confirmar el diagnóstico y, de este modo, se evita la solicitud de pruebas complementarias diagnósticas innecesarias y se inicia el proceso de firma del consentimiento informado para la cirugía<sup>138</sup>. Los de probabilidad intermedia también serían valorados precozmente por el cirujano para establecer los períodos de observación convenientes, solicitar precozmente las imágenes diagnósticas necesarias e incluso determinar la necesidad de realización de laparoscopia diagnóstica, todo esto con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad derivada de una apendicitis complicada, y disminuir las estancias hospitalarias, la necesidad de reintervenciones y los altos costes.

En las últimas décadas, se han desarrollado diversas reglas de predicción para el diagnóstico de apendicitis en el niño y su uso clínico se ha asociado a un incremento de la precisión diagnóstica con disminución de la tasa de perforación<sup>139</sup>.

Adicionalmente, dentro de todo el arsenal de escalas diagnósticas disponibles, podría considerarse que la EA es la de más fácil aplicabilidad en nuestro medio, pues usa muy pocas variables obtenidas del ejercicio clínico (anamnesis y examen físico) conjuntamente a un hemograma. Además, hace sencillo el establecimiento del riesgo de tener la enfermedad y la toma de decisiones derivadas de éste. Para finalizar, no debemos olvidar que el mejor recurso

disponible a la hora de evaluar un paciente en urgencias con dolor abdominal de quien se tiene una alta sospecha de AA, es la valoración por parte del cirujano de urgencias.

En nuestro tercer estudio pensamos que la combinación de la EA con la PCR sería una herramienta diagnóstica útil para descartar el diagnóstico de AA en pacientes de 2 a 20 años de edad atendidos por dolor abdominal sugestivo de AA. Esta estrategia mostró una mejora en la precisión diagnóstica de la EA utilizada sola. Nuestros hallazgos aumentan la evidencia acerca de la precisión diagnóstica limitada de la EA, que se utiliza en la práctica clínica como una estrategia única para la toma de decisiones quirúrgicas entre los pacientes pediátricos con sospecha de AA<sup>115,140</sup>. Aunque la utilidad de los marcadores inflamatorios por sí solos, sigue siendo controvertida en los niños, la combinación de EA y PCR mejoró la capacidad de diagnóstico en comparación con la EA sola<sup>140</sup>. Esta estrategia fue especialmente útil en la categoría de EA de bajo riesgo. La PCR, el RGB y el porcentaje de neutrófilos han sido los marcadores séricos más estudiados<sup>141</sup>. Nuestros datos confirman que estos biomarcadores no son suficientes por sí solos<sup>140</sup>. En cuanto a la PCR, estudios previos se han centrado en el diagnóstico de AA o diagnóstico diferencial entre AA precoz y avanzada<sup>67, 140</sup>. En este sentido, se utilizó un corte más alto (>3 mg/dl) de PCR que nuestro estudio (>0,5 mg/dl)<sup>142</sup>. Nuestra estrategia utilizó un punto de corte de PCR bajo para aumentar el VPN de la categoría de bajo riesgo de la EA. De hecho, la probabilidad estimada de AA varió de 15,7% a 5,2% dependiendo del valor de la PCR en la categoría de EA de bajo riesgo.

La combinación de EA, que incluye RGB y RAN, permitió identificar un subgrupo de pacientes pediátricos de bajo riesgo en el que se pudo aplicar un tratamiento más conservador con pruebas de imagen (tanto evitando como retrasando la cirugía) o el destino final del paciente (observación hospitalaria o seguimiento cercano si se le dio de alta). Coincidimos con otros autores en que la intención del modelo no es establecer el diagnóstico de AA, sino reducir el nivel de incertidumbre<sup>143</sup>.

Un estudio reciente realizado en 402 pacientes con 8,5+/-3 (rango 3 a 13,8) años ingresados por sospecha de AA mostró un VPN del 79,7% para EA + PCR y del 78,3% para EA + PCR + ecografía, utilizando un punto de corte de 0,6 mg/dL para PCR, entre categoría EA de bajo riesgo<sup>144</sup>. Otro estudio reciente con 200 pacientes, observó resultados más controvertidos con respecto a la precisión de estas puntuaciones clínicas<sup>145</sup>. En nuestra investigación, un punto de corte más bajo (<= 0,5 mg / dl) mostró un VPN del 95,8% (87,3% -98,9%) en la categoría de EA de bajo riesgo<sup>146</sup> a pesar del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, fue menor en nuestra cohorte. Otro estudio realizado en adultos con sospecha de AA, mostró un VPN del

86% para la PCR (corte de 0,5 mg/dl) en la categoría de EA de bajo riesgo. Otros sistemas de puntuación han incluido la PCR, como la puntuación de respuesta inflamatoria de la apendicitis (AIR Score)<sup>147</sup> y la puntuación INFURG-SEMES que a continuación describiremos.

Un estudio reciente que comparó AIR Score con EA mostró una mejora de la capacidad diagnóstica y un mayor VPN (95% vs 90% en grupos de riesgo bajo vs riesgo intermedio-alto<sup>147</sup>). Por lo tanto, la línea de investigación de paneles de biomarcadores, como el que hemos descrito anteriormente, el APPY 1 Test que también incluye la PCR, podría servir para descartar la AA en los SUH<sup>106</sup>.

Pero este tercer estudio presentó varias limitaciones. En primer lugar, las inherentes al diseño del estudio. En segundo lugar, el tiempo, por supuesto, de AA podría haber modificado los hallazgos del estudio. En este sentido, el tamaño muestral se limitó a realizar análisis estratificados en función del tiempo de obtención de la muestra para la PCR a la llegada al servicio de urgencias sobre el inicio de la sintomatología. En tercer lugar, se trata de un estudio observacional y, por lo tanto, no podemos demostrar que la adición de PCR a la EA reduzca el número de pruebas de imagen, los procedimientos quirúrgicos innecesarios, los tiempos de estancia hospitalaria o los costes asociados. La cuarta limitación es un posible sesgo de detección en el AA en la visita índice. Para evitar esto, utilizamos un seguimiento de 2 semanas para los pacientes dados de alta sin cirugía para confirmar que estaban en la clasificación correcta. Finalmente, no evaluamos el acuerdo entre observadores en el cálculo de la EA porque se trata de un modelo validado.

La introducción de la escala del Alvarado en 1986, constituyó un hito significativo en la historia del abordaje clínico de la AA, ya que representó una de las primeras medidas contundentes dirigidas a reducir la frecuencia de las apendicectomías negativas. Aunque originalmente fue diseñada para orientar el diagnóstico de AA en pacientes embarazadas, con el tiempo, esta prueba ha sido validada para la población general<sup>8</sup> y ha impulsado el desarrollo de múltiples escalas similares.

A pesar de estos esfuerzos, el problema del diagnóstico fallido de la AA continúa vigente hasta la actualidad. En este sentido, la diferencia entre la incidencia clínica y patológica de la AA sigue siendo importante, disminuyendo sólo en los casos de AA perforada. De manera preocupante, la frecuencia de las apendicectomías negativas se ha incrementado en los últimos años de manera paralela al aumento en la incidencia de la AA<sup>148</sup>. Como consecuencia,

los gastos asociados también se han multiplicado, correspondiendo a varios miles de dólares adicionales por cada caso de apendicectomía negativa<sup>149</sup>.

Este panorama refleja un fallo aparente de las medidas disponibles para la reducción de las apendicectomías negativas. En este sentido, el impacto de técnicas de imagen como la ecografía y la TC, parece ser limitado<sup>150</sup> excepto en los casos con presentaciones clínicas atípicas<sup>151</sup>.

Asimismo, el uso de marcadores bioquímicos y analíticos más allá del hemograma simple — como los niveles séricos de PCR, interleuquina-6 y PCT, entre otros— no parece ser costo-efectivo de manera consistente en este contexto<sup>152</sup>.

Sin embargo, el uso de la EA y otras herramientas clínicas se ha identificado como un factor que pudiera prevenir las apendicectomías negativas, con menor incidencia de las mismas. Así, en nuestro primer estudio, la estrategia de combinar el APPY1 Test con el modelo clínico mostró mejorar el rendimiento diagnóstico de la EA de forma aislada. Una revisión sistemática ha documentado que dada la heterogeneidad de los estudios realizados en pacientes de 17 años o menos, no permite concluir que la EA aplicada de forma aislada sea una herramienta de decisión válida en dicho grupo etario. Estos datos confirman la limitación de la EA y la necesidad de combinar el modelo clínico con una prueba diagnóstica, como el APPY1 Test o la PCR para poder identificar al paciente de 2 a 20 años con baja probabilidad de AA.

En un estudio realizado en el Hospital de Ovalle en Chile el año 2004<sup>153</sup>, se modificó el score diagnóstico de Alvarado agregándole 2 variables más (dolor al movimiento y ausencia de dolor similar previo) además de darle sólo 1 punto en el score a la leucocitosis (en el score de Alvarado le dan 2 puntos a la leucocitosis y al dolor en cuadrante inferior derecho y al resto de variables se les asigna 1 punto). En este estudio se estableció que la SE fue del 87%, la ES del 94% y la exactitud diagnóstica del 95%.

Al igual que en nuestro tercer estudio la combinación de la PCR con la EA mejoró la precisión diagnóstica, en algunos estudios previos concluyen que la EA modificada presentó mejor SE y ES que la EA para el diagnóstico de AA<sup>154</sup>.

A pesar de su uso ampliamente diseminado, la EA se ha vinculado con varias limitaciones diagnósticas en la práctica, al someterse a evaluación estadística con poblaciones a grandes escalas<sup>135</sup>. Uno de los principales problemas identificados es la correlación clínica de la escala

con distintos puntos de corte. En una revisión sistemática por Ohle y cols.<sup>8</sup>, que incluyó 42 estudios, se determinó que la EA ofrece mayor SE y ES para la exclusión del diagnóstico de AA al fijar la puntuación de 5 como punto de corte. No obstante, su precisión es desigual entre distintos grupos de pacientes; muestra resultados más consistentes en los pacientes masculinos, pero tiende a sobreestimar la probabilidad de AA en mujeres y los resultados no son fiables en niños. Su ES disminuyó marcadamente al elevar el punto de corte a 7. La problemática de la utilidad variable entre distintas poblaciones se acentúa al considerar la ausencia de meta-análisis concluyentes, al igual que la gran heterogeneidad metodológica en la literatura disponible en la actualidad.

Debido a esta variabilidad, el poder diagnóstico de la EA debe someterse a evaluación rigurosa en cada grupo demográfico donde sea aplicado. A pesar de esto, los patrones de precisión diagnóstica de los componentes aislados de la EA tienden a mantenerse similares entre distintas poblaciones<sup>155</sup>, teniendo mayor poder predictivo el dolor localizado en la FID, la leucocitosis y el patrón migratorio del dolor.

Se ha observado que el poder diagnóstico de la EA incrementa significativamente al complementarse con otras herramientas, especialmente en mujeres<sup>156</sup>. En una cohorte turca de pacientes adultos, Aydin y cols<sup>157</sup> encontraron que la EA ofrece mayor SE para el diagnóstico de AA que el uso aislado de la ecografía o la determinación aislada de PCR y que la combinación de los tres elementos aumenta notablemente la ES del diagnóstico. La determinación de PCR parece elevar de forma satisfactoria la SE de la EA modificada, especialmente en pacientes con puntuaciones de 5-6<sup>158</sup> mientras que la complementación con ecografía parece incrementar la ES en particular<sup>159</sup>. Hay bastante controversia sobre el uso de la TC en este contexto, algunos autores describen que han encontrado una alta precisión diagnóstica para la EA modificada y promocionan la priorización de esta prueba antes que la realización de la TC<sup>160</sup>. En general, la TC tiende a mostrar mayor SE y ES para el diagnóstico de AA en diversas poblaciones<sup>161,162</sup> aunque asociada a mayores costes.

Se han propuesto otras escalas diagnósticas para AA más recientemente, para las cuales la evidencia clínica poblacional es aún incipiente.

En general, el uso de estas escalas permite un manejo más eficiente de los pacientes con AA. Sin embargo, cada herramienta diagnóstica clínica para el diagnóstico de la AA exhibe características epidemiológicas particulares, las cuales se discuten a continuación.

La regla de predicción PAS, publicada en el año 2000, es la mejor evaluada en pacientes pediátricos<sup>163,164</sup>.

Recientes revisiones sistemáticas de diferentes reglas de predicción de apendicitis utilizadas en niños, concluyen que los estudios de validación de la PAS tienen una mayor calidad metodológica y su rendimiento diagnóstico es mejor (SE del 93% y VPN del 10%), con un nivel 2 (regla ampliamente validada en múltiples escenarios) según la jerarquía de evidencia de las reglas de predicción publicada por el Grupo de trabajo de la Medicina Basada en la Evidencia<sup>165,166</sup>. Aunque actualmente se recomienda precaución con el uso clínico de la PAS, al no conseguir el rendimiento que se considera necesario<sup>163,165</sup>, sí se le reconoce utilidad para estratificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, en los que puede ser innecesario realizar otras pruebas diagnósticas<sup>53,55</sup>, ayudar en la toma de decisiones clínicas y mejorar el uso de los recursos<sup>75</sup>.

La sustitución de una variable en una regla de predicción clínica ha sido realizada pocas veces<sup>167</sup> y nunca en la PAS, según la revisión de la literatura realizada. Dada la escasa utilidad de la temperatura para diferenciar entre apendicitis y DAA, se realizó su sustitución por la PCR en el *Score*. Esta PAS modificada mejoró sensiblemente su rendimiento diagnóstico, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, al distribuir de manera más adecuada a los pacientes en grupos de riesgo.

En un estudio publicado en el 2015<sup>168</sup> que pretendía evaluar las escalas EA y la PAS en el diagnóstico de AA en niños en un estudio prospectivo, se evaluaron las escalas clínicas de la EA y la PAS y se compararon con la anatomía patológica del apéndice extirpado. Los cirujanos pediátricos completaron una hoja con los datos de filiación, análisis de laboratorio, duración de los síntomas y el resto de los datos que forman parte de las referidas escalas clínicas mediante una tabla. Se obtuvieron dos valoraciones independientes siempre que fue posible. La indicación de apendicectomía la hicieron los cirujanos en base a criterios clínicos y de laboratorio. Se hizo ecografía previa en 69 pacientes (22,2%) y TC en dos (0,6%). Según los hallazgos histopatológicos, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: AA, o no AA. No se menciona si la indicación quirúrgica fue anterior o posterior a la puntuación de las escalas, ni si la valoración del patólogo fue ciega en relación a la puntuación de las mismas. La conclusión a la que llegaron era que ninguna de las dos escalas ofrecía valores predictivos adecuados y por tanto no pueden ser usadas de forma aislada en el diagnóstico clínico de la AA.

La escala de Apendicitis para Adultos (EAA) de Sammalkorpi y cols.<sup>169</sup> que incluye cuatro signos y síntomas y dos pruebas de laboratorio, el recuento leucocitario y los niveles séricos de PCR, permite estratificar los pacientes en grupos de alto, mediano y bajo riesgo. En su estudio piloto, la EAA mostró SE y ES comparable a la EA, pero con frecuencia elevada de apendicectomías negativas. No obstante, en un estudio subsecuente del mismo grupo de investigación con una población más amplia de 908 pacientes, la EAA logró disminuir la proporción de apendicectomías negativas a sólo 8,7%<sup>170</sup>. En relación a la complementación con técnicas de imagen, se ha observado que la probabilidad pre-test para TC y ecografía es sólo de 9-16% en pacientes clasificados como bajo riesgo por la EAA, sugiriendo que estas pruebas no serían necesarias en este grupo clínico<sup>171</sup>.

La escala de Tzanakis (ET) incluye sólo los hallazgos de dolor en el cuadrante inferior derecho, dolor al rebote y leucocitosis; además de los hallazgos con ecografía a los cuales asigna 6 puntos de una puntuación máxima posible de 15<sup>172</sup>. Varios estudios han conseguido mayor SE y ES para la ET que para la EA<sup>173</sup>. Además, se ha asociado con una frecuencia de apendicectomías negativas muy baja, con sólo el 6%<sup>174</sup>. Aunque esta característica se atribuye al gran peso de la ecografía en la ET, esto también constituye una de sus principales críticas. En este sentido, Sharma y cols.<sup>175</sup> consiguieron mayor precisión diagnóstica para la EA modificada que la ET, asociado a un grado severo de sesgo de los observadores en la evaluación por ecografía. Kumar y cols.<sup>176</sup> aportaron resultados similares y resaltaron la necesidad de disponibilidad de ecografía y laboratorio como limitación para la aplicación generalizada de la ET.

La escala de Lintula (EL) fue ideada para el diagnóstico de AA en la población infantil y se diferencia por su alta complejidad en comparación con las anteriores<sup>177</sup>. Además de las dificultades prácticas relacionadas con su aplicación debido a la cantidad de aspectos a evaluar, la precisión diagnóstica de la EL parece ser particularmente susceptible a fluctuaciones según la población estudiada. En este sentido, existen estudios que le atribuyen alta precisión diagnóstica<sup>178</sup>, otros inferior a la EA modificada<sup>179</sup> y otros con precisión similar a la EA<sup>180</sup>. Aunque la EL se ha validado para su uso en la población adulta<sup>181</sup>, la escasa evidencia de diferencias poblacionales atribuye menor SE y ES en comparación con su uso en la población infantil<sup>182</sup>.

Los estudios disponibles que evalúan otras herramientas como la Puntuación de Ohmann<sup>183</sup>, la Puntuación de Eskelinen<sup>184</sup> así como la Puntuación de Ramathibodi (RAMA-AS)<sup>185</sup> son muy escasos. Entre éstos, los dos primeros parecen ser más precisos que la EA<sup>186</sup>, aunque en menor

grado que el RIPASA<sup>187</sup>. Sin embargo, el RAMA-AS parece ser menos efectiva que todas las pruebas anteriores<sup>188</sup>. Son necesarias más investigaciones para esclarecer el rol de este grupo de puntuaciones en la práctica clínica en distintos grupos demográficos.

Ante este panorama y la realidad sanitaria de nuestro país, a sabiendas que el diagnóstico clínico de la AA ha primado sobre los exámenes de laboratorio realizados al paciente, quisimos desarrollar una nueva escala, la escala INFURG-SEMES, para el diagnóstico de AA en los pacientes entre 2 y 20 años atendidos con dolor abdominal sospechoso de apendicitis en los SUH. Una nueva escala diagnóstica que, teniendo menos ítems y manteniendo la mayor capacidad predictiva, ha mostrado tener una mayor capacidad discriminativa que la EA. La escala INFURG-SEMES permite, al igual que la EA, clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo, que van de un 4,5% a un 65,3%. De tal manera que, al aplicar la misma, uno de cada cuatro pacientes podría ser dado de alta directamente desde urgencias sin pruebas de imagen con un 96% de probabilidades de no tener una AA. Por otro lado, en los pacientes pediátricos de riesgo intermedio o alto, en función de las características organizativas de cada centro, estaría justificada la realización de pruebas de imagen o interconsulta a cirugía de forma urgente, así como la observación hospitalaria. Dicha escala, en comparación con la EA, permitiría dar de alta de forma más segura a los pacientes, y seleccionar mejor a los pacientes que se puedan beneficiar de pruebas diagnósticas y de la valoración de un cirujano. Por tanto, si se confirmaran los presentes resultados, esta aproximación podría optimizar mejor el consumo de recursos hospitalarios y mejorar la seguridad de los pacientes<sup>189</sup>. En este sentido, estudios previos han hallado que, a pesar del aumento significativo de TC realizados, no se ha observado una mejora en los resultados de los pacientes con sospecha de AA<sup>190-194</sup>, incrementando por ende la exposición innecesaria a radiaciones ionizantes y el riesgo de nefrotoxicidad, así como el tiempo de estancia en urgencias y los costes relacionados<sup>88,194,195</sup>. La mejor capacidad discriminativa de la nueva escala, frente a la EA, podría estar justificada por la aplicación de dicho modelo directamente en población pediátrica, y no como el anterior, utilizada en la población adulta y posteriormente validada en niños y adolescentes. De hecho, la escala INFURG-SEMES no considera síntomas como la anorexia, las náuseas o los vómitos, ni la migración del dolor, ni signos como la temperatura > 37,2°C o el dolor de rebote. En cambio, considera el sexo masculino, el dolor al caminar y el dolor a la percusión. En este sentido, la no inclusión de algunos síntomas subjetivos como la anorexia, las náuseas o la migración del dolor pueden facilitar la aplicación de la escala en los pacientes pediátricos. Respecto a los biomarcadores, este modelo mantiene la neutrofilia, pero ha modificado la leucocitosis por la elevación de la concentración en la PCR. La leucocitosis puede estar presente en un 70-90% de

los pacientes con AA, aunque dicha elevación puede estar justificada por un gran número de causas<sup>196,197</sup>. Un metaanálisis ha demostrado que la PCR tiene mayor ES y VPP que la leucocitosis y, por tanto, que es un buen biomarcador para el diagnóstico de AA<sup>141</sup>. Se sabe que una de las limitaciones de los biomarcadores es su dependencia de la evolución clínica<sup>141,198,199</sup>. En el presente estudio, la mitad de los pacientes presentaban sintomatología de 24 horas de evolución, y solo uno de cada cuatro presentaba menos de 9 horas. Un estudio recientemente publicado sobre la precisión diagnóstica de diferentes biomarcadores mostró que la PCR tiene una buena capacidad para el diagnóstico precoz de AA<sup>67</sup>. Este estudio aún mayor evidencia sobre la capacidad diagnóstica de la EA en la población pediátrica. Un estudio recientemente publicado para la validación de la EA y de otra escala previamente derivada de esta última para pacientes pediátricos, la PAS<sup>72,168</sup> y que incluyó a pacientes menores de 18 años que sufrieron una apendicectomía, documentó que ambas escalas tenían una capacidad discriminativa similar (ABC de 0,74 y 0,73, respectivamente), y superponible a la que refleja el presente estudio (ABC 0,77).

Las limitaciones de este segundo estudio fueron las siguientes. En primer lugar, las inherentes al diseño del estudio. En segundo lugar, existió una diferencia del porcentaje de AA en función de los centros (20-45%), lo cual podría indicar cierta discrepancia en la población incluida en el estudio, aunque la prevalencia de apendicitis en este estudio fue similar al de otras series publicadas<sup>8</sup>. En tercer lugar, no se llevó a cabo una validación externa de la escala ni un estudio de intervención de cara a demostrar los posibles beneficios en la toma de decisiones guiada por dicha escala. En cuarto lugar, aunque el grupo etario que se incluyó en el estudio es algo heterogéneo, se decidió utilizar el nuevo modelo en la población de 2 a 20 años por ser la que presenta una mayor incidencia de apendicitis<sup>200</sup> y dado que ya existen estudios recientes que aplican este rango de edad<sup>70</sup>. Por último, al poder existir un sesgo de detección en la prueba de referencia en la visita índice, se decidió realizar un seguimiento de dos semanas para asegurar su correcta clasificación.

Actualmente, los hallazgos no permiten identificar una “prueba ideal” para el diagnóstico de AA. Así mismo nuestra escala podría ser una herramienta de ayuda para el diagnóstico de AA en los pacientes entre 2 y 20 años atendidos con dolor abdominal sospechoso de apendicitis en los SUH, con mayor capacidad discriminativa que la EA.

La AA continúa presentando retos diagnósticos en urgencias. Por ello, futuros estudios serían necesarios para evaluar si las distintas herramientas desarrolladas en esta tesis doctoral

podrían mejorar el rendimiento diagnóstico-terapéutico de los pacientes en la práctica clínica, lo cual podría traducirse en un manejo más seguro y eficiente de este proceso.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- El APPY1 Test permite descartar de manera segura la apendicitis aguda en los pacientes de 2 a 20 años de edad atendidos por dolor abdominal sugestivo de apendicitis aguda en los servicios de urgencias hospitalarios, siendo especialmente útil en los pacientes de bajo e intermedio riesgo según la escala de Alvarado.
- La combinación del APPY1 Test con el modelo clínico mejora el rendimiento diagnóstico del uso aislado de la escala de Alvarado, lo cual podría traducirse en un manejo más seguro y eficiente de este proceso.
- La escala INFURG-SEMES podría ser una herramienta de ayuda para el diagnóstico de apendicitis aguda en los pacientes entre 2 y 20 años atendidos con dolor abdominal sospechoso de apendicitis en los servicios de urgencias hospitalarios, la cual ha mostrado tener una mayor capacidad discriminativa que la escala de Alvarado.
- La combinación de la PCR, un biomarcador ampliamente disponible en los servicios de urgencias hospitalarios, y la escala de Alvarado, ha demostrado aumentar la precisión diagnóstica de la escala de Alvarado aislada para el diagnóstico de la apendicitis aguda. Este enfoque podría ser útil para descartar el diagnóstico de apendicitis aguda en pacientes de 2 a 20 años de edad atendidos por dolor abdominal sugestivo de apendicitis aguda.
- La apendicitis aguda continúa siendo un reto diagnóstico en urgencias. Futuros estudios serán necesarios para confirmar la utilidad diagnóstica del APPY1 Test, la escala INFURG-SEMES y la combinación de la PCR con la escala de Alvarado, en la valoración de los pacientes con sospecha de apendicitis aguda, en la práctica clínica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benito Fernández J. Dolor abdominal agudo. Casado Flores J, Serrano González A. Urgencias y tratamiento del niño grave. 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 1262-1269.
2. Astobiza E. Dolor abdominal. En: Benito J, Mintegi S, Sánchez J. Diagnóstico y tratamiento de urgencias pediátricas. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2011. p. 435-445.
3. Lipsett SC, Bachur RG. Current Approach to the Diagnosis and Emergency Department Management of Appendicitis in Children. *Pediatr Emerg Care* 2017; 33:198-205.
4. Dolor abdominal agudo en la infancia. *Pediatr Integral* 2014; XVIII: 219-228
5. Alonso Cadenas JA, de la Torre Espí M. Diagnóstico y tratamiento del dolor abdominal agudo (abdomen agudo) en Urgencias. *Protoc diagn ter pediatr* 2020; 1:197-213.
6. Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 1886; 92:321-346.
7. Tseng YC, Lee MS, Chang YJ, Wu HP. Acute abdomen in pediatric patients admitted to the pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol* 2008; 49:126-134.
8. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9:139.
9. Kyriazis, A. A. y J. R. Esterly. Development of lymphoid tissues in the human embryo and early fetus. *Arch Pathol* 1970; 90:348-353.
10. Schumpelick, V., Dreuw, B., Ophoff, K. y A. Preschr. Appendix and Cecum, Embryology, Anatomy, and Surgical Applications. *Surgical Clinics of North America* 2000; 80:295-318.
11. Lippert, H. and Pabst, R. Arterial Variations in Man: Classification and Frequency. JF Bergmann, München. 1985 p. 122.
12. Wakeley, C. P. Position of the vermiform appendix as ascertained by analysis of 10 000 cases. *J Anat* 1933; 67:277-283.
13. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, et al. Does this child have appendicitis? *JAMA* 2007; 298:438-451.
14. Rutkow, I. M. Appendicitis: The quintessential American surgical disease. *Arch Surg* 1998; 133:1024.

15. Davies, G. M., Dasbach, E. J. y S. Teutsch. The burden of appendicitis-related hospitalizations in the United States in 1997. *Surg Infect (Larchmt)* 2004; 5:160-165.
16. Klingler, P. J., Seelig, M. H., DeVault, K. R., et al. Ingested foreign bodies within the appendix: A 100-year review of the literature. *Dig Dis* 1998; 16:308-314.
17. Carr, N. J. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diag Pathol*,2000; 4:46–58.
18. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE Jr, y cols. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. *Ann Surg* 1990; 211:165-171.
19. Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:995-1018.
20. Montgomery EA, Popek EJ. Intussusception, adenovirus, and children: a brief reaffirmation. *Hum Pathol* 1994; 25:169-174.
21. Paik SY, Oh JT, Choi YJ, et al. Measles-related appendicitis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:82-84.
22. Lopez-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J, et al. Acute appendicitis complicating infectious mononucleosis: case report and review. *Rev Infect Dis* 1990;12:297-302.
23. Schmidt P, Koltai JL, Weltzien A. Actinomycosis of the appendix in childhood. *Pediatr Surg Int* 1999; 15:63-65.
24. Arca MJ, Gates RL, Groner JI, et al. Clinical manifestations of appendiceal pinworms in children: an institutional experience and a review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:372-375.
25. Sinha SN, Sinha BN. Appendicular perforation due to *Ascaris lumbricoides*. *J Indian Med Assoc* 1974; 63:396-397.
26. Arnbjornsson, E. Acute appendicitis and dietary fiber. *Arch Surg.* 1983; 118: 868–870.
27. Scholer SJ, Pituch K, Orr DP, Dittus RS. Clinical outcomes of children with acute abdominal pain. *Pediatrics.* 1996; 98:680-685.
28. Reynolds SL, Jaffe DM. Diagnosing abdominal pain in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 1992; 8:126-128.
29. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990; 132:910-925.
30. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg* 2012; 36: 2787-2794.

31. Graham JM, Pokorny WJ, Harberg FJ. Acute appendicitis in preschool age children. *Am J Surg* 1980; 139:247-250.
32. H. Mazeh, et al. Tip appendicitis: clinical implications and management. *Am J Surg* 2009; 197:211-215.
33. Pepper, et al. Diagnosis and Management of Pediatric appendicitis, Intussusception and Meckel diverticulum *Surg Clin North Am* 2012; 92:505-526.
34. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med* 2000; 36:39-51.
35. Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1991; 20:45-50.
36. Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, et al. Neonatal acute appendicitis: a proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg* 2011; 46:2060-2064.
37. 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; 173:80-82.
38. Bonadio W, Peloquin P, Brazg J, et al. Appendicitis in preschool aged children: Regression analysis of factors associated with perforation outcome. *J Pediatr Surg* 2015; 50:1569-1573.
39. Colvin JM, Bachur R, Kharbanda A. The presentation of appendicitis in preadolescent children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:849-855.
40. Lee SL, Stark R, Yaghoubian A, et al. Does age affect the outcomes and management of pediatric appendicitis? *J Pediatr Surg* 2011; 46:2342-2345.
41. Bratton SL, Haberkern CM, Waldhausen JH. Acute appendicitis risks of complications: age and Medicaid insurance. *Pediatrics* 2000; 106:75-78.
42. Bachur RG, Hennelly K, Callahan MJ, et al. Diagnostic imaging and negative appendectomy rates in children: effects of age and gender. *Pediatrics* 2012; 129:877-884.
43. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA* 1996; 276:1589-1594.
44. A diagram of the pain and pressure points to be checked when acute appendicitis is suspected. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117:764–774.
45. Kessler C, Bauer SJ. Utility of the digital rectal examination in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2012; 43:1196-1204.
46. Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:160-162.

47. Paaanen H, Somppi E. Early childhood appendicitis is still a difficult diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85:459-462.
48. Heitz C, Singer JI. Recurrent abdominal pain and hematuria. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27:663-666.
49. Benito J, Acedo Y, Medrano L, et al. Usefulness of new and traditional serum biomarkers in children with suspected appendicitis. *Am J Emerg Med* 2016; 34:871-876.
50. Blab E, Kohlhuber U, Tillawi S, et al. Advancements in the diagnosis of acute appendicitis in children and adolescents. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14:404-409.
51. Martin AE, Vollman D, Adler B, et al. CT scans may not reduce the negative appendectomy rate in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39:886-890.
52. Kosloske AM, Love CL, Rohrer JE, et al. The diagnosis of appendicitis in children: outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. *Pediatrics* 2004; 113:29-34.
53. Goldman RD, Carter S, Stephens D, et al. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *J Pediatr* 2008; 153:278-282.
54. Hatcher-Ross K. Sensitivity and specificity of the Pediatric Appendicitis Score. *J Pediatr* 2009; 154:308.
55. Bhatt M, Joseph L, Ducharme FM, et al. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2009; 16:591-596.
56. Kharbanda AB, Dudley NC, Bajaj L, et al. Validation and refinement of a prediction rule to identify children at low risk for acute appendicitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:738-744.
57. Kwok MY, Kim MK, Gorelick MH. Evidence-based approach to the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20:690-698.
58. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, et al. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg* 2006; 6:15.
59. Williams R, Mackway-Jones K. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. White cell count and diagnosing appendicitis in children. *Emerg Med J* 2002; 19:428-429.
60. Bates MF, Khander A, Steigman SA, et al. Use of white blood cell count and negative appendectomy rate. *Pediatrics* 2014; 133:39-44.

61. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, et al. Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2011; 18:567-574.
62. Peltola H, Ahlqvist J, Rapola J, et al. C-reactive protein compared with white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Acta Chir Scand* 1986; 152:55-58.
63. Chung JL, Kong MS, Lin SL, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in children with perforated appendicitis. *Eur J Pediatr* 1996; 155:529-531.
64. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am J Emerg Med* 2010; 28:1009-1015.
65. Gavela T, Cabeza B, Serrano A, et al. J. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:416-419.
66. Bealer JF, et al. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis *Acad Emerg Med* 2010; 17:333-336.
67. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2013; 20:703-10.
68. Mills AM, Huckins DS, Kwok H, et al. Diagnostic characteristics of S100A8/A9 in a multicenter study of patients with acute right lower quadrant abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2012; 19:48–55.
69. Horner D, Long AM. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3: super calprotectin will not expedite your discharge. *Emerg Med J* 2013; 30:691–693.
70. Huckins DS, Simon HK, Copeland K, et al. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2013; 31:1368–1375.
71. England RJ, Crabbe DC. Delayed diagnosis of appendicitis in children treated with antibiotics. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:541-545.
72. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002; 37:877-881.
73. 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; 64:365-372.
74. Kharbanda AB. Appendicitis: do clinical scores matter? *Ann Emerg Med* 2014; 64:373-375.

75. Zúñiga RV, Arribas JL, Montes SP, et al. Application of Pediatric Appendicitis Score on the emergency department of a secondary level hospital. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:489-492.
76. Beltrán M, Villar R, Tapia TF. Score diagnóstico de apendicitis: Estudio prospectivo, doble ciego, no aleatorio. *Revista Chilena de Cirugía*. 2004; 56:550-557.
77. Kharbanda AB, Vazquez-Benitez G, Ballard DW, et al. Development and Validation of a Novel Pediatric Appendicitis Risk Calculator (pARC). *Pediatrics* 2018; 141: e20172699.
78. Surgical Advisory Panel, American Academy of Pediatrics, Klein MD. Referral to pediatric surgical specialists. *Pediatrics* 2014; 133:350-356.
79. Kharbanda AB, Christensen EW, Dudley NC, et al. Economic Analysis of Diagnostic Imaging in Pediatric Patients With Suspected Appendicitis. *Acad Emerg Med* 2018; 25:785-794.
80. Dilley A, Wesson D, Munden M, et al. The impact of ultrasound examinations on the management of children with suspected appendicitis: a 3-year analysis. *J Pediatr Surg* 2001; 36:303-308.
81. Zhang H, Liao M, Chen J, et al. Ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging - which is preferred for acute appendicitis in children? A Meta-analysis. *Pediatr Radiol* 2017; 47:186-196.
82. Garcia Peña BM, Mandl KD, Kraus SJ, et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA* 1999; 282:1041-1046.
83. Mittal MK, Dayan PS, Macias CG, et al. Performance of ultrasound in the diagnosis of appendicitis in children in a multicenter cohort. *Acad Emerg Med* 2013; 20:697-702.
84. Bachur RG, Dayan PS, Bajaj L, et al. The effect of abdominal pain duration on the accuracy of diagnostic imaging for pediatric appendicitis. *Ann Emerg Med* 2012; 60:582-590.
85. Anandalwar SP, Callahan MJ, Bachur RG, et al. Use of White Blood Cell Count and Polymorphonuclear Leukocyte Differential to Improve the Predictive Value of Ultrasound for Suspected Appendicitis in Children. *J Am Coll Surg* 2015; 220:1010-1017.
86. Cohen B, Bowling J, Midulla P, et al. The non-diagnostic ultrasound in appendicitis: is a non-visualized appendix the same as a negative study? *J Pediatr Surg* 2015; 50:923-927.

87. Matthew Fields J, Davis J, Alsup C, et al. Accuracy of Point-of-care Ultrasonography for Diagnosing Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2017; 24:1124-1136.
88. Brenner D, Elliston C, Hall E, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:289-296.
89. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357:2277-2284.
90. Grayson DE, Wettlaufer JR, Dalrymple NC, et al. Appendiceal CT in pediatric patients: relationship of visualization to amount of peritoneal fat. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:497-500.
91. 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.
92. Martin AE, Vollman D, Adler B, et al. CT scans may not reduce the negative appendectomy rate in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39:886-890.
93. Partrick DA, Janik JE, Janik JS, et al. Increased CT scan utilization does not improve the diagnostic accuracy of appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:659-662.
94. Klig JE. Issues of computerized tomography scans in children and implications for emergency care. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:231-233.
95. Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MRI for Evaluation of Acute Appendicitis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206:508-517.
96. Campbell JP, Gunn AA. Plain abdominal radiographs and acute abdominal pain. *Br J Surg* 1988; 75:554-556.
97. Right lower quadrant pain - suspected appendicitis. Variant 4: Fever, leukocytosis, possible appendicitis, atypical presentation in children (younger than age 14). ACR Appropriateness Criteria. American College of Radiology (ACR), 2013.
98. 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; 22:406-414.
99. Andersen, B. R., Kallehave, F. L. y H. K. Andersen. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. 20;2005:CD001439.
100. Le D., Rusin W., Hill B. et al. Post-operative antibiotic use in nonperforated appendicitis. *Am J Surg* 2009; 198:748-752.

101. Sociedad española de cirugía pediátrica.  
<https://secipe.org/wordpress03/index.php/padres/informacion-de-enfermedades/aparato-digestivo/apendicitis/>
102. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012; 344: e2156.
103. Rollins KE, Varadhan KK, Neal KR, et al. Antibiotics versus appendicectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis: An updated meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Surg*. 2016; 40:2305-2318.
104. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15:557–564.
105. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003; 326:41-44.
106. González Del Castillo J, Ayuso FJ, Trenchs V, et al. Diagnostic accuracy of the APPY1 Test in patients aged 2-20 years with suspected acute ap-pendicitis presenting to emergency departments. *Emerg Med J*. 2016; 33:853-859.
107. Van den Broek WT, van der Ende ED, Bijnen AB, et al. Which children could benefit from additional diagnostic tools in case of suspected appendicitis? *J Pediatric Surg*. 2004; 39:570-574.
108. Child CT, Haque K. Is appendicitis the only cause of an acute abdominal pain in childhood? *Pediatrics*. 2006; 117:1460-1461.
109. Zuidema GD, Yeo CJ. *Cirugía del Aparato Digestivo*. Panamericana. Buenos Aires. 2005. IV: 208-234.
110. Ferrara P, Oria A. *Cirugía, de Michans*. 5ª Edición. El Ateneo. Buenos Aires. 1999. 806-814.
111. Jung SK, Rhee DY, Lee WJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte count ratio is associated with perforated appendicitis in elderly patients of emergency department. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29:529-536.
112. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, et al. Diagnóstico y manejo de apendicitis aguda. EAES conferencia de consenso 2015. *Surg Endosc*. 2016; 30: 4668-4690.
113. Tudela P, Mòdol JM. La saturacion en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2015; 27:113–120.
114. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, et al. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency

- department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2010; 55:71–116
115. Heineman J. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: An evaluation of the Alvarado score as a diagnostic tool for appendicitis in children. *Emerg Med J.* 2012; 29:1013-1014.
  116. Naiditch JA, Lautz TB, Daley S, et al. The implications of missed opportunities to diagnose appendicitis in children. *Acad Emerg Med* 2013; 20:592–296.
  117. Rice-Townsend S, et al. Variation in practice and resource utilization associated with the diagnosis and management of appendicitis at freestanding children's hospitals: implications for value-based comparative analysis *Ann Surg* 2014; 259:1228-1234.
  118. Bustamante Veas P, et al. Evaluación de la satisfacción del paciente con la atención recibida en un servicio de urgencias hospitalario y sus factores asociados. *Emergencias* 2013; 25: 171-176.
  119. Kostianen S. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002; 62:579-584.
  120. Bachmann IM, Bischof DB, et al. Systematic quantitative over views of the literature to determine the value of diagnostic test for predicting acute appendicitis: study protocol. *BMC Surg* 2002; 2:2.
  121. Mohammed AA, Daghman NA, Aboud SM, et al. The diagnostic value of C-reactive protein, white blood cell count and neutrophil percentage in childhood appendicitis. *Saudi Med J* 2004; 25:1212-1215.
  122. Paris CA, Klein E, Abdominal pain in children and diagnosis of appendicitis. *West J Med* 2002; 176:104-107.
  123. Pruekprasert P, Maipang T, Geater A, et al. Accuracy in diagnosis of acute appendicitis by comparing serum C-reactive protein measurements, Alvarado score and clinical impression of surgeons. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:296-303.
  124. S. Xharra, L. Gashi-Luci, K. Xharra, et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg*, 2012. 6; 7:27.
  125. U. Sack, B. Biereder, T. Elouahidi, et al. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg* 2006. 28; 6:15.
  126. H.J. Van Leeuwen, M. van Der Tol, J.A. van Strijp, et al. The role of tumour necrosis factor in the kinetics of lipopolysaccharide-mediated neutrophil priming in whole blood. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:65-72.

127. D.A. Hale, M. Molloy, R.H. Pearl, et al. Appendectomy: A contemporary appraisal. *Ann Surg* 1997; 225:252-261.
128. Prada-Arias M, Vázquez JL, Salgado-Barreira A, et al. Diagnostic accuracy of fibrinogen to differentiate appendicitis from nonspecific abdominal pain in children. *Am J Emerg Med*. 2017; 35:66-70.
129. G. Stefanutti, V. Ghirardo, P. Gamba. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: Are they helpful? *J Pediatr Surg* 2007; 42:773-776.
130. F. Calvo Rigual, S. Sendra Esteve, A. Mialaret Lahiguera, et al. The value of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in children. *An Esp Pediatr* 1998; 48:376-380.
131. L. Allister, R. Bachur, J. Glickman, et al. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res* 2011; 168:70-75.
132. G. Stefanutti, V. Ghirardo, P. Gamba. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: Are they helpful? *J Pediatr Surg* 2007; 42:773-776.
133. S. Xharra, L. Gashi-Luci, K. Xharra, et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg* 2012; 7:27.
134. J. Sánchez Echániz, M. Luis García, M.A. Vázquez Ronco, et al. Diagnostic value of reactive C protein in suspected acute appendicitis in children. *An Esp Pediatr* 1998; 48:470-474.
135. R.E. Andersson. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004; 91:28-37.
136. S.A. Kabir. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *Int J Surg* 2017; 40:155-162.
137. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2012; 10:115-119.
138. Asociación Mexicana de Cirugía General A.C. Guía de Práctica Clínica para Apendicitis Aguda [monografía en Internet]. México D.F; 2014.
139. A.H. Shera, F.A. Nizami, A.A. Malik, et al. Clinical scoring system for diagnosis of acute appendicitis in children. *Indian J Pediatr* 2011; 78:287-290.
140. Benabbas R, Hanna M, Shah J, et al. Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric Acute Appendicitis in the Emergency De–partment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2017; 24:523-551.

141. Yu CW, Juan LI, Wu MH, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. 2013; 100:322-329.
142. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am. J. Emerg. Med* 2010; 28:1009–1015.
143. Brito PR, García-Tesouro E, Fernández-Gutiérrez DA, et al. Validation of an uncertainty of illness scale adapted to use with Spanish emergency department patients and their accompanying relatives or friends. *Emergencias*. 2018; 30:105-114.
144. Zouari M, Jallouli M, Louati H, et al. Predictive value of C-reactive protein, ultrasound and Alvarado score in acute appendicitis: a prospective pediatric cohort. *Am J Emerg Med*. 2016; 34:189-192.
145. Farahbakhsh F, Torabi M, Mirzaee M. A comparative study on the diagnostic validity of three scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in emergency centres. *Afr J Emerg Med*. 2020; 10:132-135.
146. Thirumallai S, Wijesuriya SR, Mitchell A, et al. Predictive value of C-reactive protein with Alvarado score in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2014; 84:335-336.
147. 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; 32:1843–1849.
148. Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N, et al. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8:693-699.
149. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg* 2016; 82:1018-1022.
150. Flum DR, McClure TD, Morris A, et al. Misdiagnosis of appendicitis and the use of diagnostic imaging. *J Am Coll Surg*. diciembre de 2005; 201:933-939.
151. Dogra BB. Acute appendicitis: Common surgical emergency. *Med J Dr Patil Univ* 2014; 7:749-751.
152. Acharya A, Markar SR, Ni M, et al. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg Endosc*. 2016; 31:1022-1031.
153. Marcelo A Beltrán, Raúl Villar M, Karina S Cruces. Puntuación diagnóstica para apendicitis: Estudio prospectivo de su aplicación por profesionales de la salud no médicos. *Rev Med Chile* 2006; 134: 39-47.

154. Yeray Trujillo, Carlos Contreras. Modified Alvarado score in diagnosis of acute appendicitis in adults. *Revista Médica Carrionica* 2015; 2:4.
155. Emmanuel S. Kanumba. Modified Alvarado Scoring System as a diagnostic tool for acute appendicitis at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *BMC Surg* 2011; 11:4.
156. Memon ZA, Irfan S, Fatima K, et al. Acute appendicitis: Diagnostic accuracy of Alvarado scoring system. *Asian J Surg* 2013; 36:144-149.
157. Aydin S, Fatihoglu E, Ramadan H, et al. Alvarado Score, Ultrasound, and CRP: How to Combine Them for the Most Accurate Acute Appendicitis Diagnosis. *Iran J Radiol* 2017; 14:56255.
158. Shafi SM, Malah MA, Malah HR, et al. Evaluation of the modified Alvarado score incorporating the C-reactive protein in the patients with suspected acute appendicitis. *Ann Niger Med* 2011; 5:6.
159. Mannil M, Polysopoulos C, Weishaupt D, et al. Clinical-radiological scoring system for enhanced diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Radiol* 2018; 98:174-178.
160. Rezak A, Abbas HMA, Ajemian MS, et al. Decreased Use of Computed Tomography With a Modified Clinical Scoring System in Diagnosis of Pediatric Acute Appendicitis. *Arch Surg* 2011; 146:64-67.
161. Ozkan S, Duman A, Durukan P, et al. The accuracy rate of Alvarado score, ultrasonography, and computerized tomography scan in the diagnosis of acute appendicitis in our center. *Niger J Clin Pract* 2014; 17:413-418.
162. Jade R, Muddebihal UM, Narayan N. Modified Alvarado score and its application in the diagnosis of acute appendicitis. *IJCMR* 2016; 3:1398-1400.
163. C. Schneider, A. Kharbanda, R. Bachur. Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med* 2007; 49:778-784.
164. M. Bhatt, L. Joseph, F.M. Ducharme, et al. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2009; 16:591-596.
165. 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: 95-104.
166. Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, et al. Clinical prediction rules for children: A systematic review. *Pediatrics.* 2011; 128:e666-677.

167. A. Srinivasan, S. Servaes, A. Peña, et al. Utility of CT after sonography for suspected appendicitis in children: Integration of a clinical scoring system with a staged imaging protocol. *Emerg Radiol* 2015; 22:31-42.
168. Pogorelic Z, Rak S, Mrklic I, et al. Prospective validation of Alvarado Score and Pediatric Appendicitis Score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emer Care*. 2015; 31:164-168.
169. Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis - a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:114.
170. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, et al. The Introduction of Adult Appendicitis Score Reduced Negative Appendectomy Rate. *Scand J Surg* 2017; 106:196-201.
171. Sammalkorpi HE, Leppäniemi A, Lantto E, et al. Performance of imaging studies in patients with suspected appendicitis after stratification with adult appendicitis score. *World J Emerg Surg* 2017; 12:6.
172. Tzanakis NE, Efstathiou SP, Danulidis K, et al. A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg* 2005; 29:1151-1156.
173. Mahmood FM, Garota SA. Comparison between modified Alvarado score and Tzanakis score in diagnosing acute appendicitis in Erbil City. *Med J Babylon*. 2018; 15:210-213.
174. Sigdel GS, Lakhey PJ, Mishra PR. Tzanakis score vs. Alvarado score in acute appendicitis. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2010; 49:96-99.
175. Sharma A, Gharde P, Gharbe PM, et al. *European Journal of Biomedical and Pharma-ceutical Sciences*. 2017; 4:588-559.
176. Kumar SLA, Nagaraja AL, Srinivasaiah M. Evaluation of Tzanakis scoring system in acute appendicitis. *International Journal of Surgery* 2017; 4:3338-3343.
177. Lintula H, Kokki H, Kettunen R, et al. Appendicitis score for children with suspected appendicitis. A randomized clinical trial. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:999-1004.
178. Yoldas O, Karaca T, Tez M. External validation of Lintula score in Turkish acute appendicitis patients. *Int J Surg*. 2012; 10:25-27.
179. Ojuka D, Sangoro M. Alvarado vs Lintula scoring system in acute appendicitis. *The Annals of African Surgery* 2017; 14:21-25.

180. Mujica-Guevara JA, Pierdant-Pérez M, Gordillo-Moscoso AA, et al. Comparación de los puntajes PAS y Lintula en la sospecha diagnóstica de apendicitis en niños. *Acta Pediátrica México* 2018; 39:209-215.
181. Lintula H, Kokki H, Pulkkinen J, et al. Diagnostic score in acute appendicitis. Validation of a diagnostic score (Lintula score) for adults with suspected appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:495-500.
182. Ojuka D, Sangoro M. Alvarado vs Lintula scoring system in acute appendicitis. *The Annals of African Surgery* 2017; 14:21-25.
183. Ohmann C, Franke C, Yang Q. Clinical benefit of a diagnostic score for appendicitis: Results of a prospective interventional study. *Archives of Surgery* 1999; 134:993-996.
184. Sitter H, Hoffmann S, Hassan I, et al. Diagnostic score in appendicitis. Validation of a diagnostic score (Eskelinen score) in patients in whom acute appendicitis is suspected. *Langenbecks Arch Surg.* 2004; 389:213-218.
185. Wilasrusmee C, Siribumrungwong P, et al. Developing and validating of Ramathibodi appendicitis score (RAMA-AS) for diagnosis of appendicitis in suspected appendicitis patients. *World Journal of Emergency Surgery* 2017; 12:49.
186. Rastović P, Trninić Z, Galić G, et al. Accuracy of Modified Alvarado Score, Eskelinen Score and Ohmann Score in Diagnosing Acute Appendicitis. *Psychiatr Danub* 2017; 29:134-141.
187. Unal Ozdemir Z, Ozdemir H, Sunamak O, et al. Comparison of the reliability of scoring systems in the light of histopathological results in the diagnosis of acute appendicitis. *Hong Kong J Emerg Med.* 2019; 26:323-326.
188. Wilasrusmee C, Siribumrungwong P, et al. Developing and validating of Ramathibodi appendicitis score (RAMA-AS) for diagnosis of appendicitis in suspected appendicitis patients. *World Journal of Emergency Surgery* 2017; 12:49
189. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch Surg* 2002; 137:799-804.
190. Flum DR, Morris A, Koepsell T, et al. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA.* 2001; 286:1748-1753.
191. Newman K, Ponsky T, Kittle K, et al. Appendicitis 2000: variability in practice, outcomes, and resource utilization at thirty pediatric hospitals. *J Pediatr Surg.* 2003; 38:372-379.
192. Kieran JA, Curet MJ, Schermer CR. Institutional variations in the management of patients with acute appendicitis. *J Gastrointest Surg* 2003;7:523-528.

193. Martin AE, Vollman D, Adler B, et al. CT scans may not reduce the negative appendectomy rate in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39:886-890.
194. Karakas SP, Guelfguat M, Leonidas JC, et al. Acute appendicitis in children: comparison of clinical diagnosis with ultrasound and CT imaging. *Pediatr Radiol* 2000; 30:94-98.
195. Partrick DA, Janik JE, Janik JS, et al. Increased CT scan utilization does not improve the diagnostic accuracy of appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2003; 38:659-662.
196. Snyder BK, Hayden SR. Accuracy of leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1999; 33:565-574.
197. Paulson EK, Kalady MF, Pappas TN. Clinical practice. Suspected appendicitis. *N Engl J Med* 2003; 348:236-242.
198. Kharbanda AB, Stevenson MD, Macias CG, et al. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Interrater reliability of clinical findings in children with possible appendicitis. *Pediatrics*. 2012; 129:695-700.
199. Wu HP, Yang WC, Wu KH, Chen CY, et al. Diagnosing appendicitis at different time points in children with right lower quadrant pain: comparison between Pediatric Appendicitis Score and the Alvarado score. *World J Surg*. 2012; 36:216-221.
200. Lin KB, Chan CL, Yang NP, et al. Epidemiology of appendicitis and appendectomy for the low-income population in Taiwan, 2003-2011. *BMC Gastroenterology*. 2015; 15:18.
201. Khanafer I, Martin D-A, Mitra TP, et al. Test characteristics of common appendicitis scores with and without laboratory investigations: a prospective observational study. *BMC Pediatr*. 2016; 16:147

**ANEXOS**

## ANEXOS

### ARTÍCULOS ORIGINALES QUE COMPONEN LA TESIS DOCTORAL:

- 1- Juan González del Castillo, Francisco Javier Ayuso, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zarate, Carmen Navarro, Kinda Altali, Cristina Fernandez, David Huckins, Francisco Javier Martín-Sánchez, representing INFURG-SEMES grouping to emergency departments. Diagnostic accuracy of the APPY1 Test in patients aged 2–20 years with suspected acute appendicitis presenting to emergency departments. *Emerg Med J* 2016;33:853–859.
  
- 2- Kinda Altali, Pedro Ruiz-Artacho, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zárate, Carmen Navarro, Cristina Fernández, Andrés Bodas-Pinedo, Juan González-Del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez. 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;29:231-236.
  
- 3- Kinda Altali Alhames, Francisco Javier Martín Sánchez, Pedro Ruiz-Artacho, Francisco Javier Ayuso, Victoria Trenchs, Mikel Martínez Ortiz de Zarate, Carmen Navarro, Manuel Fuentes Ferrer, Cristina Fernández, Juan González del Castillo, Andrés Bodas. Diagnostic accuracy of combining C-Reactive protein and Alvarado Score among 2-to-20-yearold patients with acute appendicitis suspected presenting to Emergency Departments. *Rev Esp Quimioter* 2021;34:220-22.