



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA**

Tesis doctoral:

**“Valoración clínica, analítica y ecográfica en el diagnóstico
de la apendicitis aguda vs. dolor abdominal por otras
causas en pediatría”**

Programa de Doctorado 3139 en Medicina

Presentada por: Alicia Martínez Sebastián

Dirigida por:

Prof^a. Julia Colomer Revuelta

Dra. Ana Rodríguez Varela

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- Apellidos y nombre: Colomer Revuelta, Julia N.I.F. 22635714B, Departamento/Instituto: Pediatría, Obstetricia y Ginecología Centro: Facultad de Medicina.
- 2.- Apellidos y nombre: Rodríguez Varela, Ana N.I.F. 34263866 F, Pediatría, Obstetricia y Ginecología Centro: Facultad de Medicina.

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre Colomer Revuelta, Julia N.I.F.22635714B, Departamento/Instituto: Pediatría, Obstetricia y Ginecología Centro: Facultad de Medicina.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Valoración clínica, analítica y ecográfica en el diagnóstico de la apendicitis aguda VS. dolor abdominal por otras causas en Pediatría"

de D/Dña. Alicia Martínez Sebastián,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 2/6/2025

Firmado por ANA RODRIGUEZ
VARELA - DNI ***6386** el día
03/06/2025 con un certificado
emitido por ACCVCA-120

MARIA JULIA
COLOMER
REVUELTA

Firmado digitalmente por MARIA
JULIA(COLOMER)REVUELTA
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=MARIA JULIA(COLOMER)
REVUELTA,
serialNumber=22635714B,
givenName=MARIA JULIA,
sn=COLOMER REVUELTA,
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2025.06.02 21:44:22 +02'00'

Fdo.: 

Fdo.: 

Fdo.: 

Fdo.: 

Director/a

Director/a

Director/a

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS:

A mi familia, por su apoyo incondicional, imprescindible en mi vida.

A mis directoras, Julia y Ana, por acompañarme y guiarme a lo largo de este maravilloso proyecto.

A Ximo y a Álvaro, por toda la ayuda con el trabajo de laboratorio.

A María, Rachid y Pablo, por su disponibilidad desde el laboratorio hospitalario y cuidar de las muestras con cariño.

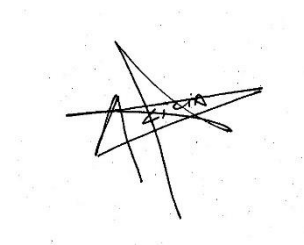
A Pilar, por animar siempre al médico a que desarrolle su faceta investigadora.

Al personal del Servicio de Pediatría y Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Doctor Peset que, sin ellos, este estudio no hubiera sido posible, por el excelente trato que brindan a los niños y a sus familias.

Tesis doctoral

“Valoración clínica, analítica y ecográfica en el diagnóstico de la apendicitis aguda vs. dolor abdominal por otras causas en pediatría”

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por Doña Alicia Martínez Sebastián, licenciada en Medicina y Cirugía, con DNI 75717060-w

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alicia Martínez Sebastián', is written over a faint, circular, dotted background.

Firmado: Alicia Martínez Sebastián. Sevilla, 2025

Directoras:

Prof^a. Julia Colomer Revuelta

Dra. Ana Rodríguez Varela

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	20
2	MARCO TEÓRICO	26
2.1	DOLOR ABDOMINAL AGUDO	26
2.1.1	Concepto	26
2.1.2	Causas	26
2.1.3	Manejo del dolor abdominal agudo en pediatría	27
2.1.4	Diagnóstico diferencial.....	28
2.2	APENDICITIS AGUDA	29
2.2.1	Concepto	29
2.2.2	Epidemiología.....	30
2.2.3	Anatomía	30
2.2.4	Consideraciones anatómicas en población pediátrica.....	31
2.2.5	Fisiopatología	32
2.2.6	Diagnóstico.....	33
2.2.6.1	Manifestaciones clínicas	33
2.2.6.2	Pruebas de laboratorio.....	35
2.2.6.3	Pruebas de imagen	40
2.2.6.4	Escalas de puntuación clínica	43
2.2.7	Manejo terapéutico	46
2.2.7.1	Cirugía	46
2.2.7.2	Antibioticoterapia.....	47
2.2.8	Hallazgos intraoperatorios y anatomopatológicos.....	48
3	JUSTIFICACIÓN.....	52
4	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
5	POBLACIÓN Y MÉTODOS	58
5.1	POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO	58
5.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	58
5.3	TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO	59
5.4	DISEÑO DEL ESTUDIO	60
5.5	VARIABLES DEL ESTUDIO	60
5.6	METODOLOGÍA.....	61
5.7	MEDIOS TÉCNICOS	63
5.8	RECOGIDA DE DATOS Y HERRAMIENTAS DE ESTUDIO	63
5.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
5.10	CONFIDENCIALIDAD, INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	65

6	RESULTADOS	68
6.1	COMPARATIVA ENTRE GRUPOS AA Y NO-AA	78
6.2	ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES	82
6.3	ANÁLISIS DEL PEDIATRIC APPENDICITIS SCORE.....	91
6.4	PROPUESTA DE UN SCORE ANALÍTICO	94
6.5	PROPUESTA DE UN SCORE ANALÍTICO-ECOGRÁFICO (DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO).....	97
6.6	PROPUESTA DE UN SCORE ANALÍTICO-ECOGRÁFICO (DIÁMETRO APENDICULAR)	100
7	DISCUSIÓN.....	104
7.1	UTILIDAD CLÍNICA DE LOS HALLAZGOS	105
7.1.1	Aplicación práctica del Pediatric Appendicitis Score	105
7.1.2	Interpretación de los biomarcadores más útiles (leucocitos, neutrófilos, índice neutrófilo linfocito, Factor de necrosis tumoral alfa).....	106
7.1.2.1	Biomarcadores clásicos: utilidad y limitaciones	107
7.1.2.2	Índice neutrófilo linfocito: un marcador coste-efectivo	109
7.1.2.3	Factor de necrosis tumoral alfa: un hallazgo inesperado y prometedor	110
7.1.2.4	Biomarcadores emergentes: Proadrenomedulina, Pentraxina-3, Interleucina-6 y Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	113
7.1.3	Ecografía: herramienta clave en manos entrenadas.....	114
7.1.4	Calculadoras de riesgo: hacia una medicina personalizada.....	116
7.2	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	116
7.3	IMPLICACIONES PRÁCTICAS	118
7.4	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	119
8	CONCLUSIONES	122
9	BIBLIOGRAFÍA.....	125
10	ANEXOS.....	144
10.1	ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS POR PARTE DEL PERSONAL MÉDICO.....	144
10.2	ANEXO 2: HOJA INFORMATIVA Y AUTORIZACIÓN PARA PADRES Y TUTORES LEGALES.....	146
10.3	ANEXO 3: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE ADOLESCENTE MAYOR DE 12 AÑOS.....	149
10.4	ANEXO 4: TABLA DE RESULTADOS	151

RESUMEN

Valoración clínica, analítica y ecográfica en el diagnóstico de la apendicitis aguda vs. dolor abdominal por otras causas en pediatría

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal (DA) es uno de los motivos más frecuentes de consulta en urgencias pediátricas. La apendicitis aguda (AA) representa una de las principales patologías quirúrgicas en pediatría, pero su diagnóstico sigue siendo un reto clínico debido a numerosas causas. Factores como la presentación clínica atípica, el amplio diagnóstico diferencial, la dificultad en la comunicación en menores de 5 años, la inespecificidad de los biomarcadores y las limitaciones del Pediatric Appendicitis Score (PAS) y de la ecografía dificultan el diagnóstico precoz. Esta tesis plantea la necesidad de identificar nuevos biomarcadores, así como herramientas diagnósticas más precisas.

MARCO TEÓRICO

Se revisan los conceptos de DA agudo y AA, incluyendo su fisiopatología, epidemiología, anatomía, diagnóstico diferencial y herramientas diagnósticas. Se analizan los biomarcadores clásicos (leucocitos, neutrófilos, PCR) y nuevos (índice neutrófilo linfocito (INL), proadrenomedulina (PADM), pentraxina-3 (PTX3), interleucina-6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), alfa-2-glicoproteína rica en leucina (A2GRL)), así como las escalas de predicción clínica (PAS, Alvarado) y las pruebas de imagen, destacando la ecografía como técnica de elección en pediatría.

JUSTIFICACIÓN

La dificultad diagnóstica de la AA en niños, junto con la falta de biomarcadores específicos y la limitada precisión de las herramientas diagnósticas actuales,

justifica la realización de este estudio. Se busca mejorar la precisión diagnóstica mediante la combinación de variables clínicas, analíticas y ecográficas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- Hipótesis principal: Existen diferencias significativas en los biomarcadores y características clínicas entre niños con AA y aquellos con DA por otras causas.
- Objetivo principal: Comparar las características clínicas, analíticas y ecográficas entre ambos grupos de estudio.
- Objetivos secundarios: Analizar las características clínicas y demográficas del DA en la población pediátrica, evaluar la utilidad del PAS, analizar biomarcadores clásicos y nuevos, valorar la A2GRL urinaria como prueba no invasiva y desarrollar calculadoras de riesgo.

METODOLOGÍA

Estudio observacional analítico prospectivo de casos y controles realizado en el Hospital Universitario Doctor Peset entre 2019 y 2022. Se incluyeron 160 pacientes (80 con AA y 80 controles) de entre 0 y 15 años. Se recogieron datos clínicos, analíticos y ecográficos, y se analizaron biomarcadores en sangre y orina. Se aplicaron modelos de regresión logística y curvas ROC para evaluar la capacidad diagnóstica de los parámetros.

RESULTADOS

En cuanto a la clínica: Vómitos, anorexia y signo de Blumberg fueron significativamente más frecuentes en AA.

En cuanto al PAS: Mostró una capacidad diagnóstica aceptable (AUC 0,774), siendo especialmente útil para discriminar entre riesgo bajo y alto.

En cuanto a los biomarcadores:

Leucocitos (AUC 0,829), neutrófilos (AUC 0,836) e INL (AUC 0,797) fueron los más útiles. La PCR tuvo menor capacidad diagnóstica (AUC 0,637). Los pacientes del grupo AA, no mostraron una elevación significativa de los biomarcadores en sangre (PADM, PTX3, IL6) y orina (A2GRL) en comparación con controles. TNF-alfa mostró una capacidad diagnóstica excelente (AUC 0,959), con niveles más bajos en AA que en controles.

La ecografía fue altamente predictiva. Un hallazgo ecográfico de AA elevó la odds ratio (OR) casi 700 veces. El diámetro apendicular y la presencia de signos indirectos fueron muy significativos.

En cuanto a las calculadoras de riesgo, se desarrollaron los siguientes modelos combinados:

Analítico (TNF-alfa + porcentaje de neutrófilos): AUC 0,983.

Analítico-ecográfico (diagnóstico ecográfico + porcentaje de neutrófilos): AUC 0,980.

Analítico-ecográfico (diámetro apendicular + porcentaje de neutrófilos): AUC 0,913.

DISCUSIÓN

Los biomarcadores clásicos siguen siendo útiles, especialmente combinados. El INL se presenta como un marcador sencillo y coste-efectivo. El TNF-alfa, aunque elevado en otras patologías inflamatorias, mostró un valor discriminativo inverso en AA. La A2GRL urinaria no mostró utilidad diagnóstica significativa en este estudio. Se confirma la utilidad del PAS como herramienta de apoyo, aunque no suficiente por sí sola. La ecografía, especialmente cuando se realiza por personal entrenado, demostró ser una herramienta clave.

CONCLUSIONES

Según los resultados extraídos del presente trabajo:

-La combinación de síntomas clínicos, PAS, biomarcadores clásicos y ecografía mejora la precisión diagnóstica.

- El PAS es útil para estratificar riesgo, pero debe complementarse con otros parámetros.
- Leucocitos, neutrófilos e INL son buenos predictores de AA.
- TNF-alfa mostró excelente capacidad discriminativa.
- La ecografía es una herramienta diagnóstica clave.
- Las calculadoras de riesgo propuestas podrían optimizar el diagnóstico precoz y reducir intervenciones innecesarias.

ABSTRACT

Clinical, laboratory and ultrasound evaluation in the diagnosis of acute appendicitis vs. abdominal pain due to other causes in pediatrics

INTRODUCTION

Abdominal pain (AP) is one of the most common reasons for consultation in pediatric emergency departments. Acute appendicitis (AA) represents one of the main surgical pathologies in pediatrics, but its diagnosis remains a clinical challenge due to numerous causes. Factors such as the atypical clinical presentation, the broad differential diagnosis, communication difficulties in children under 5 years of age, the nonspecificity of biomarkers, and the limitations of the Pediatric Appendicitis Score (PAS) and ultrasound make early diagnosis difficult. This thesis raises the need to identify new biomarkers, as well as more accurate diagnostic tools.

THEORETICAL FRAMEWORK

The concepts of acute AP and AA are reviewed, including their pathophysiology, epidemiology, anatomy, differential diagnosis, and diagnostic tools. Classical biomarkers (leukocytes, neutrophils, CRP) and new ones (neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), proadrenomedullin (ProADM), pentraxin-3 (PTX3), interleukin-6 (IL6), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), alpha-2 leucine-rich glycoprotein (A2GRL)) are analyzed, as well as clinical prediction scores (PAS, Alvarado) and imaging tests, highlighting ultrasound as the technique of choice in pediatrics.

JUSTIFICATION

The diagnostic difficulty of AA in children, together with the lack of specific biomarkers and the limited accuracy of current diagnostic tools, justifies

conducting this study. The aim is to improve diagnostic accuracy by combining clinical, analytical, and ultrasound variables.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

- Main hypothesis: There are significant differences in the biomarkers and clinical characteristics between children with AA and those with AP due to other causes.
- Primary objective: To compare the clinical, laboratory, and ultrasound characteristics between both study groups.
- Secondary objectives: To analyze the clinical and demographic characteristics of AP in the pediatric population, evaluate the usefulness of the PAS, analyze classic and new biomarkers, assess urinary A2GRL as a noninvasive test, and develop risk calculators.

METHODOLOGY

A prospective, analytical, case-control observational study conducted at Doctor Peset University Hospital between 2019 and 2022. 160 patients (80 with AA and 80 controls) between 0 and 15 years of age were included. Clinical, laboratory, and ultrasound data were collected, and blood and urine biomarkers were analyzed. Logistic regression models and ROC curves were applied to evaluate the diagnostic capacity of the parameters.

RESULTS

Regarding the clinical features: Vomiting, anorexia, and Blumberg's sign were significantly more frequent in AA.

PAS showed acceptable diagnostic capacity (AUC 0.774), being especially useful in discriminating between low and high risk.

Biomarkers: Leukocytes (AUC 0.829), neutrophils (AUC 0.836), and NLR (AUC 0.797) were the most useful. CRP had a lower diagnostic capacity (AUC 0.637). Patients in the AA group did not show a significant elevation of biomarkers in

blood (ProADM, PTX3, IL6) and urine (A2GRL) compared to controls. TNF-alpha showed excellent diagnostic capacity (AUC 0.959), with lower levels in AA than in controls.

Ultrasound was highly predictive. The presence of AA increased the odds ratio (OR) almost 700-fold. Appendiceal diameter and the presence of indirect signs were highly significant.

Regarding risk calculators, the following combined models were developed:

Laboratory (TNF-alpha + neutrophil percentage): AUC 0.983.

Laboratory-ultrasound (ultrasound diagnosis + neutrophil percentage): AUC 0.980.

Laboratory-ultrasound (appendicular diameter + neutrophil percentage): AUC 0.913.

DISCUSSION

Traditional biomarkers remain useful, especially when combined. The NLR is presented as a simple and cost-effective marker. TNF-alpha, although elevated in other inflammatory pathologies, showed an inverse discriminatory value in AA. Urinary A2GRL did not show significant diagnostic utility in this study. The usefulness of the PAS as a supportive tool is confirmed, although not sufficient on its own. Ultrasonography, especially when performed by trained personnel, has proven to be a key tool.

CONCLUSIONS

According to the results of this study:

- The combination of clinical symptoms, PAS, classic biomarkers, and ultrasound improves diagnostic accuracy.
- PAS is useful for risk stratification, but should be complemented with other parameters.

- Leukocytes, neutrophils, and NLR are good predictors of AA.
- TNF-alpha showed excellent discriminatory capacity.
- Ultrasound is a key diagnostic tool.
- The proposed risk calculators could optimize early diagnosis and reduce unnecessary interventions.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ecografía de AA

Figura 2. Curva ROC de biomarcadores analizados

Figura 3. Matriz de gráficos de dispersión: análisis de PCR, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, porcentaje de neutrófilos, INL y TNF-alfa

Figura 4. Superficie 3D: probabilidad de diagnóstico de AA según valor de TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos

Figura 5. Curva ROC con probabilidad estimada de AA según modelo conjunto TNF-alfa y porcentaje de neutrofilos

Figura 6. Diagrama de caja y bigotes con distribución de porcentaje de neutrófilos y TNF- alfa en casos y controles

Figura 7. Diagrama de caja y bigotes con distribución de valores del PAS en casos y controles

Figura 8. Niveles de riesgo por PAS según grupo caso o control

Figura 9. Curva ROC para PAS

Figura 10. Ejemplo para uso de calculadora de predicción, según valor de porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa

Figura 11. Curva ROC del score combinado de porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico en el diagnóstico de AA

Figura 12. Curva ROC para modelo múltiple con porcentaje de neutrófilos y diámetro transversal del apéndice

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología más frecuente de dolor abdominal agudo y abdomen agudo por edad en pediatría

Tabla 2. Pediatric Appendicitis Score

Tabla 3. Antibioticoterapia empírica en AA

Tabla 4. Distribución de sexo por grupo de estudio

Tabla 5. Distribución etaria por grupo de estudio

Tabla 6. Grupo etario según grupo de estudio

Tabla 7. Tiempo de evolución clínica hasta consulta en urgencias por grupo de estudio

Tabla 8. Síntomas según grupo de estudio

Tabla 9 A. Tipo de dolor según grupo de estudio

Tabla 9 B. Grupo de estudio según tipo de dolor

Tabla 10. Parámetros analíticos en urgencias según grupo de estudio

Tabla 11. Biomarcadores analizados en el laboratorio universitario según grupo de estudio

Tabla 12. Valor PAS según grupo de estudio

Tabla 13. Estratificación del riesgo en PAS por grupo de estudio

Tabla 14. Diagnóstico ecográfico según grupo de estudio

Tabla 15. Diámetro transversal apendicular según grupo de estudio

Tabla 16. Presencia de signos indirectos en ecografía por grupo de estudio

Tabla 17. Diagnósticos al alta de urgencias pediátricas en grupo control

Tabla 18. Evolución clínica según grupo de estudio

Tabla 19. Seguimiento posterior de pacientes según grupo de estudio

Tabla 20. Diagnóstico intraoperatorio en pacientes operados realizado por cirujano

Tabla 21. Diagnóstico anatomopatológico tras cirugía

Tabla 22. Asociación entre grupo y variables demográficas, clínicas, analíticas y ecográficas

Tabla 23. Validez predictiva de los diferentes parámetros analíticos

Tabla 24. Asociación entre grupo y variables analíticas (porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa)

Tabla 25. Validez predictiva del modelo múltiple TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos

Tabla 26. Validez predictiva del modelo basado en PAS

Tabla 27. Asociación entre grupo y variables analíticas (porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa)

Tabla 28. Asociación entre grupo y variables (porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico)

Tabla 29. Validez predictiva del modelo múltiple (porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico)

Tabla 30. Asociación entre grupo y variables (porcentaje de neutrófilos y diámetro transversal del apéndice)

Tabla 31. Validez predictiva del modelo múltiple (porcentaje de neutrófilos y diámetro del apéndice)

Tabla 32. Resumen de biomarcadores analizados

ANEXO 4. Tabla de resultados

Tabla 33. Valor TNF-alfa según diagnóstico ecográfico

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AA: apendicitis aguda

A2GRL: alfa-2-glicoproteína rica en leucina

AUC: área bajo la curva

CEIC: Comité Ético de Ensayos y de Investigación Clínica

DA: dolor abdominal

E: especificidad

FID: fosa iliaca derecha

IC: intervalo de confianza

IL6: interleucina-6

INL: índice neutrófilo linfocito

OR: odds ratio

PADM: proadrenomedulina

PTX3: pentraxina-3

PCR: proteína C reactiva

PAS: Pediatric Appendicitis Score

POCT: point-of-care-testing (pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia)

POCUS: point-of-care-ultrasound (ecografía en el punto de atención)

RMN: resonancia magnética nuclear

S: sensibilidad

TAC: tomografía axial computarizada

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal (DA) es una de las quejas más comunes en la población pediátrica, siendo el DA agudo el más común y uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias.

La apendicitis aguda (AA), es una de las posibles causas de DA agudo en la población pediátrica y una emergencia quirúrgica común en la infancia. Un diagnóstico temprano y preciso podría disminuir la tasa de perforación y otras complicaciones como los abscesos o la peritonitis. La tasa de fallo diagnóstico puede ser muy alta en pediatría, llegando a alcanzar valores de hasta el 30% en algunos estudios ¹. Esto podría ser debido a multitud de factores, entre los que destacan parámetros clínicos, ecográficos y analíticos característicos de la edad pediátrica, como son:

- CLÍNICA ATÍPICA: Poca especificidad de la presentación clínica, junto con la dificultad en la comunicación en menores de 5 años, lo que podría dificultar aún más el diagnóstico. El diagnóstico del dolor en fosa iliaca derecha (FID) en la población pediátrica puede ser un desafío para el médico, ya que a menudo los síntomas son inespecíficos. Este factor junto a la rápida consulta en centros hospitalarios por cuadros poco evolucionados, podría enmascarar y dificultar el diagnóstico final de una AA, infraestimando la puntuación en el Pediatric Appendicitis Score (PAS), debido al corto tiempo de evolución.

- EDAD DE PRESENTACIÓN: A medida que disminuye la edad de presentación se observan más frecuentemente complicaciones propias de un diagnóstico tardío, como la peritonitis secundaria a la perforación apendicular, especialmente en menores de 4 años. Las escalas validadas para niños en apendicitis como el PAS no son específicas en niños tan pequeños. Por otro lado, la baja incidencia de esta entidad a estas edades y la inespecificidad de alguno de los síntomas, parecen llevar al clínico a un bajo índice de sospecha y a un retraso del diagnóstico.

- AMPLIO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL del DA en la edad pediátrica. El dolor en el cuadrante inferior derecho de los niños puede deberse a varias condiciones subyacentes distintas de la AA, que van desde enfermedades gastrointestinales

a genitourinarias y/o ginecológicas. Es importante reconocer que hay múltiples afecciones que pueden simular una apendicitis como pueden ser: duplicaciones císticas gastrointestinales, divertículo de Meckel, anomalías en el uraco, invaginaciones intestinales, infecciones por parásitos, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, adenitis mesentérica, infarto omental, púrpura de Schonlein-Henoch, enfermedad pélvica inflamatoria, neoplasias de intestino u ovario, pielonefritis, cálculos renales y torsión ovárica, entre otras. Esta amplia variedad de patologías dificulta en diagnóstico de AA en la infancia. Por tanto, un conocimiento claro del espectro de causas subyacentes es esencial para un adecuado manejo, particularmente en aquellos que se presentan con un abdomen agudo y requieran un abordaje quirúrgico.

- INESPECIFICIDAD DE PARÁMETROS ANALÍTICOS: Los parámetros analíticos ayudan a descartar el diagnóstico, pero son poco específicos. En el niño existe una tendencia a la leucocitosis y a la neutrofilia (ambos parámetros valorados en la escala PAS), que pueden estar promovidas por estrés, vómitos, uso de ciertos medicamentos, y a la predisposición a procesos infecciosos en esta etapa de la vida. En cuanto a la cifra de proteína C reactiva (PCR) (no incluida en el PAS, pero clásicamente usada como marcador de inflamación/infección) no hay unanimidad de resultados en los estudios publicados. Los trabajos que establecen como valor superior de PCR 6-10 mg/L obtienen una sensibilidad (S) que varía entre el 58- 93% y una especificidad (E) entre el 28-82% ². Parece que la PCR es más sensible en pacientes con más de 24 horas de evolución clínica. En el estudio de Prada-Arias et al. de 2018, donde se evaluó el PAS en pacientes con DA en urgencias pediátricas, se estableció un punto de corte de PCR en 25 mg/L, proponiendo su uso en la escala PAS, en lugar de la temperatura, para aumentar el rendimiento diagnóstico ³.

- INESPECIFICIDAD DEL PAS: La escala de evaluación clínica PAS validada por Samuel et al. en el año 2002 ⁴ estratifica a los pacientes por grupos de riesgo de apendicitis según criterios clínicos y analíticos. Sin embargo, no está validada en niños menores de 5 años ³⁻⁴ y puede sugerir una probabilidad “alta” de apendicitis con puntuaciones bajas. Según algunos estudios, como se expone en el de Planella-Cornudella M, et al. de 2019 ⁵, el PAS de bajo riesgo (≤ 3 puntos) presenta un riesgo de apendicitis del 2% con una S del 100% y un valor predictivo

negativo (VPN) del 100%, recomendando según el algoritmo de decisión dar de alta a estos pacientes no siendo necesarios más estudios. Un PAS intermedio (4-6 puntos) presenta un riesgo intermedio de apendicitis que varía entre 8 y 48%, recomendando en la mayoría de los casos la realización de una prueba de imagen, siendo la ecografía especialmente útil. Se apreció que realizando ecografías sistemáticas en PAS ≥ 4 puntos, se conseguía una S del 96,2% con una E del 94,1%. Este aumento de la E se debe a que con la ecografía se pueden descartar los falsos positivos que se obtenían con el PAS solo. Una puntuación del PAS ≥ 7 indica un alto riesgo de apendicitis 50-60% presentado una elevada E (93%) pero baja S (57%), lo que aconsejaría tratamiento quirúrgico sin necesidad de más estudios de imagen. Aunque actualmente se recomienda precaución con el uso clínico del PAS, al no conseguir el rendimiento que se considera necesario, sí se le reconoce utilidad para estratificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, en los que puede ser necesario realizar otras pruebas, ayudar en la toma de decisiones clínicas y mejorar el uso de los recursos. Este parece ser más útil para descartar apendicitis en los pacientes con puntuaciones PAS bajas que para su confirmación. En cuanto a su uso generalizado en urgencias, debemos tener en cuenta que, es posible que médicos con poca experiencia den puntuaciones de PAS erróneas, produciendo diferente variabilidad en la puntuación entre observadores distintos, lo que incrementaría una falta de fiabilidad en la prueba, recomendando por este motivo, un entrenamiento mínimo previo.

- INESPECIFICIDAD Y DIFICULTAD EN LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE IMAGEN EN NIÑOS: Las pruebas de imagen suelen estar alteradas, aunque pocas veces son concluyentes. La ecografía representa una técnica de imagen de primera línea para la valoración de los niños que se presentan en el servicio de urgencias por dolor en FID que puede ayudar a su vez, en el diagnóstico de otras afecciones abdominales y pélvicas que puedan simular una apendicitis. Debido a que cada vez es más accesible en cualquier servicio de urgencias, pudiéndose incluso ser realizada por el clínico que reciba al paciente en un primer momento. Es una técnica barata y que evita irradiar al niño, por lo que resulta una técnica ideal en pediatría. Por otro lado, puede haber cierto error y demora en el diagnóstico ecográfico, al ser esta una técnica observador

dependiente y ser más dificultosa su realización e interpretación en niños con mucho dolor o pacientes obesos. El diagnóstico ecográfico de la AA se basa en un signo directo como es el diámetro del apéndice cecal en el plano transversal, estimándose como punto de corte los 6 mm, por debajo del cual existe un alto VPN (>95%) ⁶, así como la presencia de signos indirectos que, junto con el diámetro, ayudan a establecer el diagnóstico como son la afectación inflamatoria de la grasa mesentérica, la hiperemia apendicular, el líquido libre y/o la dilatación de asas, entre otros. La presencia de estos signos establece un alto valor predictivo positivo (VPP) para la existencia de patología en FID y en asociación con aumento del diámetro apendicular, establecen el diagnóstico ecográfico de AA con un VPP > 95% ⁷. Algunos estudios sugieren que el rendimiento diagnóstico mejora al realizarla en el grupo de pacientes con PAS ≥ 4 ⁵. Si el apéndice no se visualiza o los hallazgos no son diagnósticos (ecografías no concluyentes), se puede observar al paciente con exploraciones físicas seriadas o repetición de estudios de imagen (ecografía, tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN)) realizados más tarde. El diagnóstico de apendicitis no puede ser excluido de manera fiable a menos que se observe un apéndice normal.

- NECESIDAD DE BIOMARCADORES MÁS ESPECÍFICOS: En cuanto al diagnóstico analítico, existen numerosos biomarcadores, algunos usados habitualmente como el número de leucocitos o neutrófilos (ambos incluidos en el PAS) y el valor de PCR (incluida en el estudio de Prada-Arias et al. ³) que pueden ayudarnos en el diagnóstico de AA en la infancia. Algunos estudios están analizando el uso de nuevos biomarcadores que puedan añadir E al diagnóstico de AA en población infantil, cobrando especial interés los de obtención menos invasiva por las características de la población infantil, alguno de los cuales desarrollaremos ampliamente más adelante.

Podemos concluir que la clínica, alteración analítica y ecográfica, pueden ser muy inespecíficos en el niño lo que supone un reto diagnóstico para el pediatra. Aunque omitir el diagnóstico de apendicitis puede resultar en una morbilidad significativa y muerte, el sobrediagnóstico expone a los niños a procedimientos quirúrgicos innecesarios, con una posible exposición innecesaria a radiación debido a la TAC y complicaciones posquirúrgicas. Hasta la actualidad no hay

ninguna prueba de laboratorio o combinación de ellas que hayan resultado de utilidad predictiva para el diagnóstico de la AA en población pediátrica, por lo que necesitamos escalas o marcadores más precisos, que nos permitan diagnosticar a una mayor cantidad de pacientes con el menor tiempo de demora posible, para evitar un aumento de la morbilidad, mortalidad y de los costes. Es por ello, por lo que planteamos el presente estudio.

MARCO TEÓRICO

2 MARCO TEÓRICO

2.1 DOLOR ABDOMINAL AGUDO

2.1.1 Concepto

El DA es uno de los motivos de consulta más frecuentes tanto en atención primaria, consultas de gastroenterología infantil, como en los servicios de urgencias pediátricos. Podemos definirlo como la descripción de un síntoma, que engloba un conjunto de situaciones clínicas diversas en las cuales la sensación dolorosa intensa a nivel abdominal ocupa un lugar central en su presentación clínica.

El DA puede ser agudo (cuando la duración es menor de un mes), siendo en este caso imprescindible el descartar una causa orgánica, o crónico (cuando la duración es de al menos 2 meses y se presenta de forma recurrente) siendo más frecuente en este caso, una etiología funcional ⁸.

Dentro de los cuadros de DA agudo, debemos detectar los supuestos de “abdomen agudo”. Este se caracteriza por tener una duración generalmente inferior a 48-72 horas, ser constante, intenso, acompañarse de afectación del estado general y una palpación abdominal dolorosa ⁹.

2.1.2 Causas

Las causas pueden ser múltiples y no hay ninguna prueba diagnóstica definitiva.

Lo más frecuente, es que el dolor tenga su origen en un órgano abdominal, peritoneo visceral y/o parietal, sistema vascular, omentos y nervios sensitivos abdominales.

Sin embargo, no debe olvidarse que el dolor localizado en abdomen puede tener su origen en un órgano extra abdominal (pulmón o genitales) provocando un dolor irradiado, ser manifestación de enfermedades generales (faringitis estreptocócica), alteraciones metabólicas como acidosis diabética, crisis Adissoniana, porfiria, errores congénitos del metabolismo, intoxicación exógena (saturnismo), ingestiones (hierro), vasculitis (púrpura de Schönlein Henoch), sistema nervioso (neuralgia parietal, herpes zoster)... ¹⁰

Su origen también puede ser funcional, sin una base orgánica y con características y fisiopatología propia ⁸ y/o contar con un origen infeccioso.

En cuanto a la práctica clínica, muchos de los DA valorados en los servicios de urgencias se etiquetan como “DA inespecíficos” (siendo este uno de los diagnósticos más frecuentes utilizados al alta de urgencias), contando estos con una duración autolimitada, recuperándose los pacientes habitualmente espontáneamente, sin tener que llegar a un diagnóstico etiológico, por lo limitado del cuadro.

La función principal del pediatra ante un cuadro de DA, será distinguir con una detallada historia clínica y exploración física completa y cuidadosa, aquellos cuadros que puedan llegar a esconder patologías de mayor gravedad y que puedan enmascarar un “abdomen agudo”. Por tanto, según su sospecha diagnóstica, el médico decidirá si es necesario la ampliación del estudio con pruebas de laboratorio (analítica de sangre y/u orina) y de imagen (radiografía, ecografía o TAC abdominal), según el caso estudiado.

2.1.3 Manejo del dolor abdominal agudo en pediatría

La anamnesis, junto con la exploración física general, prestando especial atención a los signos de patología abdominal, ayudan a dirigir el estudio diagnóstico y a evitar pruebas complementarias innecesarias.

La identificación temprana de signos de alarma tanto en la historia clínica como en la exploración física, será esencial para evitar complicaciones graves.

Según el algoritmo de manejo de DA agudo propuesto por la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría ⁹, deberemos diferenciar en un primer momento, si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable o no. Si el paciente se encuentra estable, realizaremos una anamnesis y exploración física. Si durante la anamnesis detectamos la posibilidad de haber recibido un traumatismo abdominal, valoraremos administrar fluidoterapia, y realizar diferentes exploraciones y/o pruebas (tira de orina, estudio de imagen y analítica), así como la valoración por cirugía. Si sospechamos un abdomen quirúrgico, deberemos dejar al paciente a dieta absoluta, realizar estudio analítico y de imagen, interconsultar a cirugía y valorar la necesidad de antibioticoterapia ⁹.

Si por el contrario, el paciente no ha presentado un traumatismo abdominal, ni sospechamos un abdomen quirúrgico, pero presenta síntomas digestivos, respiratorios y/o nefrourológicos, deberemos realizar estudio analítico, de imagen y/o microbiológico, así como realizar un tratamiento etiológico, según patología ⁹.

Ante cualquier paciente inestable, debemos realizar una monitorización estrecha, valorar oxigenoterapia, expansión de volumen, analgesia, antibioticoterapia, pruebas complementarias dirigidas según sospecha y valoración por cirugía ⁹.

2.1.4 Diagnóstico diferencial

Tabla 1. Etiología más frecuente de DA agudo y abdomen agudo por edad en pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP, 2020) ⁹ modificada por la autora.

	Causas frecuentes de DA agudo	Causas frecuentes de abdomen agudo
< 2 años	Cólico del lactante, gastroenteritis	Invaginación intestinal, apendicitis , vólvulo intestinal, hernia incarcerada
2-5 años	Gastroenteritis, infección urinaria, neumonía, asma, infecciones virales, estreñimiento	Apendicitis , hernia incarcerada, divertículo de Meckel, obstrucción intestinal por cirugía previa, tumores
>5 años	Gastroenteritis, traumatismos, infección urinaria, DA funcional, estreñimiento, infecciones virales	Apendicitis , enfermedad inflamatoria intestinal, colecistitis, pancreatitis, cetoacidosis diabética, torsión

		testicular/ovárica, cólico nefrítico, tumores
Adolescentes	Gastroenteritis, estreñimiento, infección urinaria, neumonía, asma, infecciones virales, dismenorrea	Apendicitis , torsión testicular/ovárica, enfermedad inflamatoria pélvica, cólico nefrítico, colecistitis, pancreatitis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores, embarazo ectópico

El diagnóstico de AA se encuentra en el diagnóstico diferencial de abdomen agudo en todos los rangos etarios, siendo imprescindible su descarte diagnóstico en la mayoría de los casos. La AA constituye la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico en pediatría.

Por lo tanto, podemos concluir que la correcta evaluación del DA en pediatría es un desafío debido a la variabilidad en la presentación de los síntomas según la edad, el amplio diagnóstico diferencial y la posibilidad de manifestaciones atípicas.

2.2 APENDICITIS AGUDA

2.2.1 Concepto

La AA se define como la inflamación del apéndice vermiforme y representa la causa más común de abdomen agudo e indicación quirúrgica de urgencia tanto en el niño como en el adulto. Esta es uno de los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta cuando nos encontramos ante un cuadro de abdomen agudo en pacientes pediátricos y adolescentes ⁹.

El estudio del apéndice cecal se remonta a los dibujos anatómicos realizados por Leonardo da Vinci en 1492; fue posteriormente detallado por Berengario da Carpi

en 1521 e ilustrado en el trabajo de Andreas Vesalius *De Humani Corporis Fabrica*, publicado en 1543 ¹¹. Fue caracterizada por primera vez como entidad quirúrgica en 1886 por el patólogo Reginald Fitz ¹².

2.2.2 Epidemiología

La apendicitis puede presentarse en cualquier grupo etario infantil, incluyendo el neonato ¹³⁻¹⁴.

La incidencia de AA en la infancia varía según la edad, siendo más frecuente en niños escolares y adolescentes.

Aproximadamente entre el 5% y el 8% de los casos de apendicitis ocurren en niños preescolares menores de 5 años, siendo su diagnóstico más difícil debido a la inespecificidad en su presentación clínica ¹⁵. En esta población la tasa de complicaciones es mayor, pudiendo llegar la tasa de perforación a ser de hasta el 70-80% presentándose esta como una peritonitis, debido a que suelen diagnosticarse más tardíamente por su vaga presentación ¹⁵.

Por tanto, la imprecisión en su diagnóstico es mayor, mientras menor sea el paciente, de ahí que resulte más difícil llegar en forma adecuada al diagnóstico y resolución terapéutica, contando con una mayor tasa de complicaciones asociadas.

Un metaanálisis reciente (Ferris M et al.)¹⁶ mostró una incidencia acumulada de 100 casos por 100.000 personas-año en EEUU, con cifras moderadamente superiores en Europa occidental (151 casos por 100.000 personas-año). Los autores destacaron que en los países occidentales se observó una estabilidad en los hallazgos desde 1990. Por otra parte, observaron que la incidencia de apendicitis en países de reciente industrialización como Corea del Sur, Turquía o Chile era más elevada ¹⁶.

2.2.3 Anatomía

El apéndice es una estructura anatómica en forma de “dedo de guante” que 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 (como el situs inversus) y/o variantes anatómicas.

La longitud promedio del apéndice es de 9 cm, pudiendo variar desde formas cortas de 2,5 cm hasta formas largas de 23,5 cm ¹⁷. La arteria apendicular, rama de la arteria ileocólica (una rama de la arteria mesentérica superior), es la principal fuente de irrigación del apéndice. La arteria apendicular es terminal, por lo que es parte de una irrigación terminal, por lo que, 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 ¹⁸.

Aunque durante mucho tiempo se consideró un órgano vestigial sin función significativa, investigaciones recientes sugieren que el apéndice podría tener un papel en el sistema inmunológico, gracias a su tejido linfoide. Se cree que el apéndice podría servir como un reservorio de bacterias comensales, que ayudarían a repoblar el intestino después de procesos infecciosos, no llegando a conocer actualmente las implicaciones que podría tener en la microbiota intestinal y/o funcionamiento del sistema digestivo su extirpación ^{19; 22}.

El apéndice puede variar en su posición anatómica, siendo la más frecuente el apéndice ascendente en el receso retrocecal (65%) ²⁰. Otras localizaciones menos frecuentes serían: 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%) ²⁰. En ocasiones, cuando el apéndice no se encuentra en una posición típica, puede ser difícil su diagnóstico clínico y ecográfico y/o producir manifestaciones clínicas atípicas, como la diarrea. Es importante tener en cuenta estas variaciones anatómicas al evaluar a un paciente con DA por las implicaciones clínicas y pronósticas que pueden llegar a tener.

2.2.4 Consideraciones anatómicas en población pediátrica

Debemos conocer las características anatómicas especiales de los niños, como son ²¹⁻²²:

1. Un apéndice más delgado y frágil que favorece la rápida progresión hacia la perforación.
2. Mayor proporción de tejido linfóide en especial durante la adolescencia que puede favorecer su obstrucción.
3. Menor cantidad de grasa intraabdominal y menor capacidad de aislamiento del proceso inflamatorio, con mayor riesgo de peritonitis.
4. Un peritoneo más sensible, que favorece síntomas más generalizados de irritación peritoneal, como DA difuso y menor localización del dolor en FID.
5. La variabilidad en la posición del apéndice también contribuye a una presentación clínica diversa, lo que puede hacer que el diagnóstico sea más difícil en comparación con los adultos.

Estas características especiales del apéndice en el niño, hacen que la apendicitis sea una enfermedad que puede progresar rápidamente hacia complicaciones graves como la perforación y/o peritonitis, si no se diagnostica y trata de manera oportuna. Por el contrario, en el primer año de vida, el apéndice tiene forma de embudo, lo que hace que sea menos probable que se obstruya.

2.2.5 Fisiopatología

La fisiopatología de la AA sigue siendo desconocida. Existen diversas teorías que intentan explicar su origen ^{22; 26}.

Se cree que una obstrucción luminal por heces, fecalitos, hiperplasia linfóide, cuerpos extraños o tumores, podrían ser la causa de la misma. Esto favorecería una acumulación mucosa, sobrecrecimiento bacteriano (por flora fecal más habitual, siendo los microorganismos más frecuentes *Escherichia coli*, especies de *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* y *Pseudomonas*) ²³, con aumento de presión intraluminal produciendo una inflamación mantenida, compromiso vascular, isquemia de la pared y perforación por necrosis secundarias. Si este proceso no se trata, el apéndice perforado puede generar un absceso con peritonitis local y/o en casos más evolucionados en los que las estructuras vecinas no pueden contener la infección y formar un plastrón, generaría una peritonitis sistémica. La perforación ocurre raramente en las primeras 12 horas

de síntomas, volviéndose común después de las 72 horas, de ahí la importancia de un diagnóstico temprano ²⁴.

Algunas infecciones por virus, bacterias (mezcla de aerobios y anaerobios) y/o parásitos, como adenovirus, virus de la rubeola, el virus de Epstein-Barr, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, especies de *Actinomyces*, *Schistosoma* spp., *Fusobacterium* spp. (asociado a mayor riesgo de perforación) ²⁵ entre otros patógenos, pueden actuar de trigger de apendicitis y/o producir hiperplasia linfoide localizada con obstrucción secundaria ^{22; 26}.

Las teorías más recientes se centran en factores genéticos (el riesgo de AA es 3 veces mayor en personas con antecedentes familiares de AA), ambientales (predominancia por el verano, mayores niveles de contaminación) y/o víricos (agrupación en clústeres espaciotemporales) ²².

2.2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de apendicitis no es siempre sencillo en la infancia. Para realizar un adecuado diagnóstico necesitaremos realizar una anamnesis y exploración física completas, así como solicitar una analítica sanguínea y pruebas radiológicas, como la ecografía y/o TAC abdominal. A pesar de realizar todos los pasos anteriores, puede haber errores diagnósticos, ya que en ocasiones podemos encontrar apendicitis blancas (sin signos de inflamación) en el estudio anatomopatológico postquirúrgico o pasar por alto cuadros poco evolucionados o con presentaciones atípicas. Para evitar posibles errores o guiar el diagnóstico, la comunidad científica ha intentado realizar diversas escalas de predicción clínica o se ha embarcado en la búsqueda de numerosos biomarcadores, que pudieran ayudarnos en el diagnóstico ^{22; 24}.

2.2.6.1 Manifestaciones clínicas

Ante la presentación clínica de una AA debemos preguntar sobre ciertos síntomas en la anamnesis y valorar diversos signos en la exploración física.

En cuanto a los síntomas, los más habituales son:

-DA: inicio del dolor en región periumbilical con migración posterior a FID, dentro de las primeras 24 horas. El dolor suele ser continuo, de intensidad creciente,

que incrementa con el movimiento o cambios de postura, obligando al paciente a adoptar una postura antiálgica (incurvación hacia delante y a la derecha habitualmente).

Habría una condición descrita clásicamente como el "paraíso de los tontos", en la que se produciría una desaparición completa de la sintomatología dolorosa (tanto en lo referido por el enfermo, como al provocado por la palpación abdominal), habiendo estado previamente presente, sin mediar efecto analgésico ²⁷. Es importante conocer este concepto, ya que esto puede hacer creer tanto al paciente como al médico que la afección ha mejorado, pudiendo producir cuadros mucho más evolucionados y/o complicaciones. Algunos autores contemporáneos consignan que el dolor puede aminorar de manera temporal cuando ocurre la perforación del apéndice, pero no hablan de que desaparezca ²⁸.

- Fiebre 24-48 horas después del inicio de los síntomas.

- Nauseas y/o vómitos después de la aparición del dolor.

- Hiporexia y/o anorexia.

- Diarrea, si el apéndice está localizado a nivel retrocecal. Este síntoma hace que habitualmente se haga el diagnóstico diferencial con una gastroenteritis aguda, pudiendo llevarnos a errores diagnósticos fatales.

Si el cuadro evoluciona y no es tratado, podemos encontrar mayor afectación del estado general pudiendo estar acompañado o no de sepsis (taquicardia, taquipnea, mayor hipertermia...) y mayor generalización del dolor junto a mayor defensa abdominal, lo que a veces puede dificultar aún más el diagnóstico en el niño.

A la hora de explorar al paciente, debemos tener en cuenta los siguientes signos ²⁹⁻³⁰:

- Defensa muscular involuntaria a la palpación abdominal.

- Signo del rebote o Blumberg: dolor por rebote del apéndice inflamado sobre la pared abdominal al retirar la mano bruscamente después de la palpación profunda sobre la zona dolorosa.

- Signo de Rovsing: dolor referido en la FID al presionar la fosa ilíaca izquierda.
- Signo Psoas: el paciente debe estar acostado en decúbito lateral izquierdo. Se producirá dolor en el punto de McBurney con la extensión dorsal de la cadera derecha.
- Signo del obturador: dolor con la flexión y la rotación interna de la cadera derecha, por irritación del músculo obturador interno.
- Signo de Dunphy: dolor en FID al toser (ya que aumenta la presión abdominal).

La ausencia de signos clásicos de apendicitis no debería excluir el diagnóstico de la misma.

2.2.6.2 Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son parte de la evaluación inicial, si bien son muy inespecíficas para el diagnóstico de apendicitis, nos ayudan a descartar otras patologías.

Existen numerosos biomarcadores, algunos habitualmente solicitados en una analítica básica ante un cuadro sugestivo de AA en urgencias como el número de leucocitos o neutrófilos (ambos incluidos en el PAS) y el valor de PCR (incluida en el estudio de Prada-Arias)³ que pueden ayudarnos en el diagnóstico de AA en la infancia. Algunos estudios están analizando el uso de nuevos biomarcadores que puedan añadir especificidad al diagnóstico de AA en población infantil, como podrían ser los siguientes:

- Leucocitos y neutrófilos

Ante un cuadro de AA, es común observar una leucocitosis y, especialmente, una neutrofilia en el hemograma secundarios a una respuesta inflamatoria a la infección y a la inflamación que ocurre en el apéndice.

No podemos olvidar, que en el niño existe una tendencia a la leucocitosis y neutrofilia, que pueden estar promovidas por estrés y/o vómitos y a la predisposición a procesos infecciosos en esta etapa de la vida, lo que complica el diagnóstico. Por lo que, la combinación de leucocitosis con neutrofilia es un hallazgo sugestivo, pero no exclusivo, de apendicitis².

Algunos estudios proponen los valores absolutos de leucocitos o neutrófilos como marcadores con mejor rendimiento para descartar apendicitis pediátrica; con precisión mejorada combinando el valor de leucocitos ($>10,0 \times 10^9/L$) y PCR (>10 mg/L) ³¹. La combinación de leucocitos ($>10,0 \times 10^9/L$) junto a PCR (>10 mg/L) incrementó la S hasta el 97% (95% IC 0.93 a 0.99). El marcador más específico fue PCR (≥ 50 mg/L, E 87% (95% IC 0.80 a 0.91)) o su combinación con leucocitos ($>10,0 \times 10^9/L$ y ≥ 50 mg/L, E 93% (95% IC 0.91 a 0.95)) ³¹.

- Proteína C reactiva

Proteína sintetizada en el hígado que aumenta en las 4-6 horas posteriores a una lesión aguda del tejido y alcanza su punto máximo a las 36-48 horas.

En cuanto a la cifra de PCR (no incluida en el PAS, pero clásicamente usada como marcador de inflamación/infección) no hay unanimidad de resultados en los estudios publicados. Los trabajos que establecen como valor superior de PCR 6-10 mg/L obtienen una S que varía entre el 58- 93% y una E entre el 28- 82% ³. Parece que la PCR es más sensible en pacientes con más de 24 horas de evolución. En el estudio de Prada-Arias et al. de 2018 ³, donde se evaluó el PAS en pacientes con DA en urgencias pediátricas, se estableció el punto de corte de PCR en 25 mg/L, proponiendo su uso en la escala PAS, en lugar de la temperatura, para aumentar el rendimiento diagnóstico ³.

- Índice neutrófilo linfocito

El INL (cociente absoluto del conteo de neutrófilos y linfocitos) es un parámetro simple que valora de manera sencilla el estado inflamatorio del paciente y ha probado ser de utilidad como marcador de inflamación en patología abdominal aguda, especialmente útil en casos de apendicitis complicadas o peritonitis. La medición de este parámetro podría ser especialmente útil en centros hospitalarios donde puede ser muy difícil y costoso el acceso a nuevos biomarcadores, proponiéndose como un marcador sencillo de obtener con un hemograma. Tanto su punto de corte óptimo, como los niveles de S y E del mismo, son muy variados dependiendo del estudio consultado, aunque hay estudios que sugieren valores más elevados ante cuadros complicados de AA. En la actualidad no hay datos concluyentes ni unanimidad en su uso, siendo muy variable este valor dependiendo del estudio consultado ³²⁻³⁶.

- Pentraxina-3

La PTX3, proteína de fase aguda, fue identificada en 1990 como el brazo largo de la familia de las pentraxinas (en la que está incluida la PCR). Esta se expresa en varios tipos de tejidos y células en respuesta a la inflamación. Sin embargo, no es producida por los hepatocitos, produciéndose localmente en el sitio inflamatorio. Al igual que la PCR, algunos estudios han demostrado recientemente el papel de PTX3 en la inmunidad innata humoral, donde también tiene la capacidad de unirse a las células apoptóticas como inducir la secreción por los macrófagos de citocinas inmunosupresoras ³⁷⁻³⁸.

Su punto de corte óptimo para diagnosticar AA en población infantil o adulta, así como su E y S, son muy variables según el estudio consultado, pudiendo estar su valor aún más elevado ante casos complicados ³⁷⁻³⁸.

- Proadrenomedulina

La PADM es un precursor de la adrenomedulina péptido producido en condiciones de estrés por varios tejidos. Puede ser medido de forma rutinaria en sangre periférica porque tiene una vida media larga, falta de actividad y falta de capacidad para unirse a otras proteínas. También tiene funciones vasodilatadoras, antiinflamatorias y microbicidas.

Varios estudios realizados en adultos asocian altos niveles de PADM con neumonía adquirida en la comunidad ³⁹, shock séptico ⁴⁰⁻⁴¹ y enfermedades cardiovasculares ⁴², lo que convierte a la PADM en un marcador útil de gravedad y/o morbilidad.

El número de estudios que evalúan el papel de PADM en niños es muy limitado, aunque algunos estudios (Oikonomopoulou et al. 2019 ⁴³, Míguez et al. 2016 ⁴⁴) sugieren que este marcador solo o en combinación con otros, podría ser útil en el diagnóstico de AA en niños, presentando valores en estos pacientes significativamente elevados (media 0.51 nmol/L, desviación estándar 0.16) ⁴³ que podría ser mayor en casos de AA complicadas (0.64 nmol/L, desviación estándar 0.17) ⁴³, siendo estos valores muy variados también, según el estudio consultado.

- Interleucina-6

La IL6 es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, que se produce en respuesta a la infección y/o daño tisular, con actividad proinflamatoria y antiinflamatoria. Su liberación está inducida por la IL1 y se incrementa en respuesta a TNF-alfa.

En cuanto a sus funciones dentro del cuadro clínico de AA, la IL6 actúa como marcador de inflamación, aumentando sus niveles en pacientes con AA, por lo que algunos estudios la proponen como un buen marcador en el diagnóstico y monitoreo de la gravedad de la misma, por lo que podría ayudar a diferenciar entre apendicitis no complicada y complicada, siendo esto útil para decidir el manejo quirúrgico y la urgencia del tratamiento ⁴⁵. También estimula la fiebre y la producción de proteínas de fase aguda, como la PCR en el hígado, proponiendo algunos estudios, su análisis conjunto, especialmente en fases precoces de la enfermedad ⁴⁵. La IL6 también es clave para la respuesta inmunitaria adaptativa, con la activación de linfocitos T y B, por lo que ayudará a modular la respuesta inmunitaria.

Aun así, la mayoría de estudios concluyen que el rendimiento diagnóstico de la IL6 sola para el diagnóstico de AA en niños es limitado, prefiriendo el análisis conjunto con otros marcadores ^{37; 45-47}.

En cuanto a su papel en el diagnóstico y pronóstico de AA, hay que tener en cuenta que parece existir una relación directa entre el nivel sérico de IL6 y las horas de evolución del DA en niños con AA, siendo sus valores mayores en cuadros más evolucionados y/o ante la presencia de complicación ⁴⁵⁻⁴⁶.

- Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF-alfa también desempeña un papel importante en la respuesta inflamatoria de la apendicitis. Como una de las citocinas proinflamatorias principales, el TNF-alfa contribuye a la activación y amplificación de la inflamación en el apéndice, y sus niveles suelen estar elevados en casos de AA. Ayuda a la activación y reclutamiento de células inmunes como macrófagos y/o neutrófilos, entre otras, perpetuando la respuesta inflamatoria. Estimula la producción de otras citocinas proinflamatorias como la IL1 y la IL6, amplificando la cascada inflamatoria.

También aumenta la permeabilidad vascular, lo que favorece el edema y la llegada de células inmunes al lugar de la infección. Cuando la respuesta inflamatoria es más intensa, como ocurre en casos complicados (AA perforadas y/o gangrenosas) sus niveles pueden ser más elevados, proponiéndolo algunos estudios como marcador diagnóstico y/o pronóstico, en combinación con otros marcadores, como la IL6 o los leucocitos ⁴⁸⁻⁵⁰.

- Alfa-2-glicoproteína rica en leucina

La A2GRL es una glicoproteína sérica de 312 aminoácidos secretada por las células hepáticas. Su secreción se ve incrementada por diversas citocinas que incluyen IL6, IL-1beta y TNF-alfa, que son inductoras de los reactantes de fase aguda. Por tanto, es una proteína secretora tipo 1 de la fase aguda cuya expresión es regulada por los mediadores de respuesta de la fase aguda. Las concentraciones se incrementan durante infecciones microbianas y procesos oncológicos, probablemente como resultado de la respuesta hepática a las citocinas proinflamatorias. Su función es desconocida pero se ha comprobado que está ligada a citocromo C. Se ha sugerido que el citocromo C extracelular, que es liberado por la muerte celular secundaria a inflamación aguda, puede ser atrapado por un complejo junto a la A2GRL y ser sacado de la circulación. También tiene un papel en las interacciones de adhesión entre los linfocitos y el endotelio. Puede ayudar en el control de la granulopoyesis al modular la expresión de diferentes tipos de receptores de superficie, incluyendo receptores para el factor transformante y del crecimiento, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y, posiblemente, del factor estimulante de colonias de macrófagos ⁵¹.

Sin embargo, los métodos de estudio y los resultados concernientes al valor diagnóstico de la A2GRL en el diagnóstico de AA han sido escasos y en ocasiones, contradictorios. Además, hasta la fecha se desconoce el valor diagnóstico en adultos y niños con diagnóstico de AA, aunque algunos estudios ⁵¹⁻⁵⁵ han sugerido que parece un biomarcador no invasivo prometedor como herramienta diagnóstica para excluir la apendicitis en niños sin la necesidad de tomar muestras de sangre, ya que puede ser medida en una muestra de orina y/o saliva ⁵².

2.2.6.3 Pruebas de imagen

En las últimas décadas, la imagen diagnóstica ha desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico de AA, lo que ha contribuido a mejorar la precisión diagnóstica y por consiguiente, disminuir tanto el índice de laparotomías en blanco, como los costes hospitalarios.

Ante un cuadro de sospecha de AA, solemos realizar en un primer momento una ecografía abdominal, siendo esta la prueba más accesible en la mayoría de servicios de urgencias y/o centros de salud, así como la menos invasiva y segura para el niño, ya que no lo exponemos a radiación ionizante.

La TAC abdominal por su parte, expone al niño a radiación ionizante ⁵⁶⁻⁵⁷, lo que supone un riesgo para el paciente pediátrico. En ocasiones, en niños pequeños, es necesario una sedación y monitorización durante el tiempo que dure el procedimiento. Uso de contraste para descartar patología y/o complicaciones. No está disponible en todos los centros hospitalarios, aunque suele ser más accesible que la RMN y aumenta los costes hospitalarios en comparación con el uso del ultrasonido. Puede ser muy útil en casos sugestivos de complicación y/o duda diagnóstica, siendo la S para el diagnóstico de AA del 94-100% y la E del 93-100 % ⁵⁸⁻⁵⁹.

La RMN por otro lado, no expone al niño a radiación, y ofrece imágenes de alta calidad. Desafortunadamente, no está disponible en muchos centros hospitalarios, precisa de sedación durante el procedimiento en la mayoría de los niños de corta edad e incrementa los costes diagnósticos. Solemos recurrir a ella, como en el caso del TAC, en casos de sospecha de complicación, duda diagnóstica y/o ampliar el diagnóstico diferencial. Hay estudios que han observado que la RMN no tiene mejor precisión que la ecografía en discriminar apendicitis perforadas ⁶⁰.

La evidencia sugiere que la RMN sin contraste puede proporcionar una precisión diagnóstica similar a la de la TAC con las ventajas anteriormente mencionadas, destacando la no exposición a radiación ionizante en el paciente pediátrico. Cuenta con una S y E del 96% ⁶¹.

- Ecografía

La ecografía o ultrasonido, en una técnica accesible en la mayoría de centros hospitalarios, siendo cada vez más accesible incluso en centros de salud.

Como principales ventajas, destacan la accesibilidad en la mayoría de centros sanitarios y el ser una técnica barata e inocua para el niño, ya que no lo expone a radiación ionizante. Ofrece una mejor visualización de estructuras en la mayoría de pacientes pediátricos, ya que estos disponen de una musculatura fina y poca grasa abdominal, lo que facilita la visualización abdominal ⁶².

Como inconvenientes, destacamos que la precisión diagnóstica depende de la habilidad y experiencia del radiólogo o médico realizador de la técnica. Puede estar dificultada por el hábito corporal del niño, siendo especialmente dificultosa su realización en el paciente obeso.

Debemos ser cautelosos con esta técnica, ya que posee una S del 86% (IC del 95%: 83-88) y una E del 81% (IC 78-84), como se ha demostrado en algunos estudios ⁶³.

Por ultimo, destacar que el diagnóstico de AA no se puede excluir a menos que observemos un apéndice normal en la prueba de imagen, de ahí la importancia de valorar cambios inflamatorios secundarios por un radiólogo y/o médico experto. Las tasas de visualización del apéndice informadas varían del 22- 98 % de las ecografías realizadas ⁵⁸. Ante casos dudosos en los que no se visualice el apéndice, se puede valorar la realización de ecografías seriadas o la realización de TAC y/o RMN, según se encuentre el niño clínicamente.

La mayor rentabilidad de esta técnica se obtiene en procesos avanzados, con perforación, y si el paciente presenta un plastrón apendicular, peritonitis local y/o generalizada; en estas situaciones, la indicación quirúrgica no ofrece dudas. Sin embargo, en las fases iniciales del proceso inflamatorio, el medio más seguro y sensible de diagnóstico es la exploración clínica seriada por el mismo médico ⁶⁴.

- Criterios diagnósticos ecográficos de apendicitis

Para la realización del estudio ecográfico, el paciente debe acostarse en decúbito supino en una superficie firme. A continuación, se procederá a realizar la

exploración del cuadrante inferior derecho del abdomen con un transductor lineal de alta frecuencia ⁶⁵.

El apéndice normal es compresible, móvil y no presenta alteración de la ecogenicidad de la grasa circundante.

Los hallazgos ecográficos que sugieren AA incluyen ⁶⁵⁻⁶⁶:

-Diámetro transversal mayor a 6 mm: Este parámetro tiene una S del 98%. Algunos autores proponen que al encontrar un apéndice con un diámetro entre 6 y 9 mm debe considerarse “indeterminado” y deben buscarse otros signos de apendicitis; tales como la no compresibilidad o la forma y alteración de la ecogenicidad de los tejidos adyacentes.

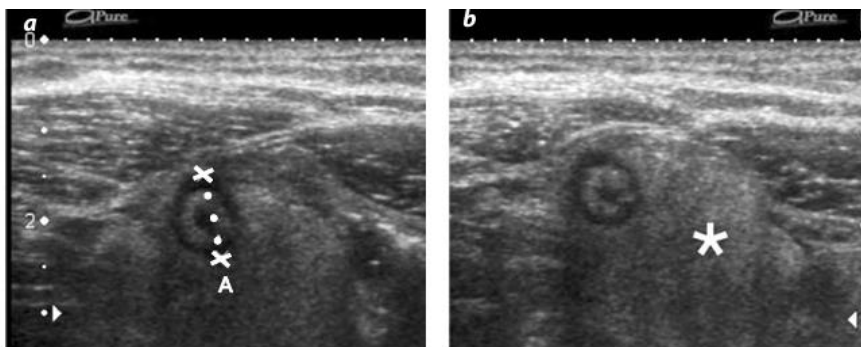


Figura 1. Ecografía de AA ⁶⁵. a) Imagen axial del apéndice cecal sin compresión, en la cual se ve engrosada, con un diámetro transversal de 13 mm. b) El diámetro del apéndice no se modifica con las maniobras de compresión. Igualmente, se observa una alteración en la ecogenicidad de la grasa adyacente que no es compresible (*).

- Apéndice no compresible.
- Pared del apéndice engrosada > 3 mm.
- Signos de perforación: colección de fluido periapendicular, irregularidad de la pared y presencia de un apendicolito extraluminal.
- Pérdida de definición de la pared apendicular.
- Aumento de la vascularización visualizada en el Doppler color.

- Presencia de apendicolito: su hallazgo aumenta el riesgo de perforación.

Los signos indirectos contribuyen al diagnóstico de apendicitis y son especialmente valiosos cuando el apéndice no se observa directamente en ecografía o en pacientes con una presentación clínica atípica ⁶⁶.

Son signos indirectos:

- Cambios inflamatorios de la grasa circundante: se ve un aumento de la ecogenicidad de la grasa periapendicular asociado a una ausencia de la deformación con la compresión.
- Líquido libre periapendicular.
- Formación de absceso local.
- Engrosamiento del ciego o íleon terminal.
- Ganglios linfáticos mesentéricos en el área periapendicular pueden estar aumentados de tamaño debido a la reacción inflamatoria secundaria a la apendicitis.

2.2.6.4 Escalas de puntuación clínica

El diagnóstico de la AA se basa en la historia clínica, el examen físico, las pruebas de laboratorio y de imagen, como comentamos anteriormente.

Las escalas de predicción clínica permiten estratificar el riesgo de AA en bajo, intermedio y alto, identificando a aquellos pacientes con riesgo intermedio que necesitan una prueba de imagen para llegar a un diagnóstico.

Las escalas que han mostrado mayor utilidad en pediatría son la escala de Alvarado y el PAS. Estas escalas pueden ser útiles para identificar a los niños que se pueden beneficiar de un diagnóstico por imagen y/o una consulta quirúrgica. Pretenden ayudar en la toma de decisiones clínicas y mejorar el uso de los recursos ⁶⁷.

El PAS generalmente tiene una S y E superior al Alvarado en niños. El PAS tiene un mejor rendimiento para descartar apendicitis en pacientes con puntajes bajos, mientras que el Alvarado tiene más falsos negativos en esta categoría, por lo

que reduciríamos con el uso del PAS la realización de estudios innecesarios en casos de baja probabilidad ⁶⁷⁻⁶⁹.

Una limitación de estas escalas es la fiabilidad interobservador de los hallazgos de los síntomas y/o signos clínicos comúnmente utilizados en las mismas. Esto explicaría en parte, por qué la precisión diagnóstica de los sistemas de puntuación clínica puede ser inconsistente. Es aconsejable que haya personas entrenadas en el uso de estas escalas para que los resultados sean valorables.

Por último, destacar que todavía no existe consenso sobre la adecuación diagnóstica de los sistemas de puntuación en la apendicitis infantil, por lo que cualquier escala validada podría ser igualmente de utilidad, no siendo estas las únicas disponibles en pediatría ⁶⁷.

- Escala de Alvarado:

Aunque inicialmente fue desarrollada para adultos, también se ha aplicado en niños con ciertas limitaciones ⁶⁸⁻⁷⁰.

Componentes (puntaje total: 10):

- Dolor migratorio: 1 punto
- Anorexia: 1 punto
- Náuseas/vómitos: 1 punto
- Sensibilidad en cuadrante inferior derecho: 2 puntos
- Rebote doloroso: 1 punto
- Fiebre ($>37.5^{\circ}\text{C}$): 1 punto
- Leucocitosis (>10.000): 2 puntos
- Desviación a la izquierda de neutrófilos: 1 punto

Interpretación: ⁶⁷

0-4: Baja probabilidad (considerar otro diagnóstico).

5-6: Probabilidad intermedia (considerar estudios adicionales, como ecografía).

7-10: Alta probabilidad (considerar intervención quirúrgica).

Algunas de sus limitaciones serían, que en niños pequeños algunos signos clínicos como el dolor migratorio y el rebote doloroso pueden ser difíciles de evaluar, así como que esta escala tiene una menor capacidad para discriminar casos con probabilidad intermedia, lo que puede llevar a estudios innecesarios.

- Pediatric Appendicitis Score

Por su parte, el PAS fue diseñado específicamente para niños, teniendo en cuenta las características clínicas y fisiológicas propias de esta población. Es una herramienta que utiliza la historia, el examen físico y los resultados de laboratorio para categorizar el riesgo de apendicitis en niños con DA en una escala de 10 puntos (tabla 2) ⁷¹.

Tabla 2. Pediatric Appendicitis Score

VARIABLE	PUNTUACIÓN
SÍNTOMAS	
Migración del dolor	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
SIGNOS	
Sensibilidad en FID	2
Dolor en FID con tos, percusión y/o salto	2
Fiebre > 38 °C	1
ANALÍTICA	
Leucocitosis > 10.000/mm ³	1
Neutrófilos > 7.500 células/microL	1
TOTAL	10

Interpretación:

0-3: Riesgo bajo de apendicitis.

4-6: Riesgo intermedio. Evaluar más (ecografía o TAC).

7-10: Alta probabilidad de apendicitis (considerar cirugía).

- Un PAS ≤ 3 sugiere un bajo riesgo de apendicitis.
- Un PAS ≥ 7 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 el PAS solo, 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 ⁶⁷⁻⁶⁹.
- Un PAS de 4 - 6 es indeterminado para la apendicitis y el mejor enfoque no está claro. Indican, por lo general, la realización de una ecografía y/o TAC.

Como limitaciones destacar que de forma aislada, el PAS puede ser inadecuado para estratificar el riesgo entre los niños con DA, especialmente entre los pacientes con una alta prevalencia de apendicitis. No está validado en niños pequeños menores de 4 años ³⁻⁴.

Los ítems clínicos que utiliza el PAS, tienen el potencial de lograr una precisión diagnóstica aceptable y una baja utilización de la TAC. Algunos estudios han propuesto una modificación de algunos de estos ítems, como serían la sustitución de la temperatura en el Score, pues carece de poder de discriminación, proponiendo su sustitución por el uso de la PCR, considerándola conjuntamente con la cifra de leucocitos y neutrófilos ³.

2.2.7 Manejo terapéutico

2.2.7.1 Cirugía

Apendicectomía:

Una vez indicada la intervención quirúrgica, se considera una urgencia médica.

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 ⁶².

Los posibles tipos de apendicectomía serían los siguientes ⁶²:

- Tradicional (abierta): requiere que se realice una incisión de tamaño mediano en la parte inferior derecha del abdomen. El apéndice se extirpa

a través de esta incisión después de que se separe quirúrgicamente de la base del colon. Por lo general, una apendicectomía abierta requiere el uso de anestesia general o espinal. Las posibles incisiones serían: incisión de McBurney (oblicua) o incisión Rocky-Davs (transversal).

- Laparoscópica: depende de la disponibilidad y experiencia del cirujano. Reduce la morbilidad asociada a la cirugía (menor tiempo de recuperación posterior). Requiere anestesia general.

En caso de perforación o existencia de tejido cicatricial previo, puede ser más recomendable la realización de un abordaje abierto, siempre a criterio del cirujano.

2.2.7.2 Antibioticoterapia

El tratamiento antibiótico único de apendicitis simples no complicadas resulta controvertido. Un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados que compararon antibioticoterapia vs. apendicectomía demostró que aunque los antibioticoterapia única por sí sola puede ser suficiente, los pacientes deben ser conscientes de una tasa de fracaso al año en torno al 25-30%, con la consiguiente necesidad de reingreso y/o cirugía posterior ⁷².

Por su parte, el uso de antibióticos preoperatoriamente está justificado, pues disminuye complicaciones postquirúrgicas como la infección de la herida quirúrgica y/o formación de abscesos intraabdominales. Se deben iniciar antibióticos profilácticos preoperatorios mucho antes de que comience la incisión en la piel (>60 minutos) y pueden iniciarse tan pronto como el paciente esté programado para la cirugía. Sin embargo, en casos de apendicitis complicadas con perforación se usan pautas más completas o de mayor espectro de los mismos.

Debe elegirse un antibiótico que sea activo contra la flora encontrada en el apéndice, correspondiente principalmente a microorganismos anaerobios y/o bacterias gramnegativas. La antibioterapia dirigida se establecerá tras el aislamiento microbiológico.

Según las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) ⁷³ y teniendo siempre en cuenta los patrones de resistencia

locales de cada centro, el tratamiento antibiótico empírico ante un caso de apendicitis en el niño, sería:

Tabla 3. Antibioticoterapia empírica en AA ⁷³

	Antibioticoterapia	INTRAVENOSA	ORAL	
	Elección	Alternativa		
AA no complicada	Cefoxitina	Gentamicina+ clindamicina	-	Dosis única
AA grangrenosa/ perforada	Ceftriaxona+metronidazol o ampicilina+gentamicina+ metronidazol	Ciprofloxacino+ metronidazol	Amoxicilina -clavulánico	3-5 días
Peritonitis difusa	Ceftriaxona+ metronidazol	Ciprofloxacino+ metronidazol	Amoxicilina -clavulánico	5-7 días
Plastrón/ absceso apendicular	Ceftriaxona+ metronidazol	Ciprofloxacino+ metronidazol	Amoxicilina -clavulánico	-

Tabla procedente de protocolos Sociedad Española de Infectología Pediátrica 2023 ⁷³, modificada por la autora.

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 y favorece la aparición de multirresistencias ⁷⁴.

Se recomiendan el uso de antibióticos intravenosos postoperatorios durante 3-5 días, para pacientes complejos y/o con apendicitis perforada ⁶².

2.2.8 Hallazgos intraoperatorios y anatomopatológicos

La clasificación macroscópica de la AA es muy variable. El aspecto exterior apreciado por el cirujano, puede diferir de la extensión y severidad de las lesiones histopatológicas descritas por el patólogo ⁷⁵.

Tras la cirugía, se debe hacer el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. La evaluación macroscópica del apéndice, junto con el análisis histológico, es esencial para confirmar diagnósticos como apendicitis, tumores y/u otras condiciones asociadas.

En la observación macroscópica de los hallazgos quirúrgicos podremos observar las distintas fases por las que podría pasar el apéndice inflamado, según el tiempo de evolución.

Enumeramos de menor a mayor severidad las distintas fases del proceso inflamatorio ⁷⁶⁻⁷⁸:

- Fase congestiva o catarral: coloración rojiza debido a la hiperemia. Engrosamiento leve de la pared. Serosa opaca, con posible exudado fibrinoso.
- Flemonosa: pared del apéndice engrosada por edema. Hiperemia. Serosa opaca, a menudo con exudado fibrinoso en la superficie. Luz del apéndice puede contener líquido turbio o inflamatorio.
- Supurada: pared más gruesa, con áreas de ablandamiento debido al pus. Luz llena de material purulento. Serosa con exudado fibrinopurulento, más difuso que en la fase flemonosa.
- Gangrenosa: áreas negruzcas o verdosas debido a necrosis. Fragilidad de la pared, con perforación posible. Exudado fibrinopurulento en la superficie serosa.
- Perforada: ruptura de la pared con salida de material purulento o fecal. Asociada a peritonitis local o difusa.

Sin embargo, esto no define claramente la gravedad de la patología ni su repercusión en la cavidad peritoneal o sistémica.

Lo más importante es la clasificación según la relevancia clínica de los hallazgos intraoperatorios, que en última instancia, pautan el manejo posterior. Podríamos dividir estos hallazgos en 2 subtipos ^{75; 78}:

- Apendicitis no complicada: no hay necrosis, gangrena o perforación macroscópica del órgano, peritonitis ni complicaciones extraabdominales. Suele

corresponderse con los dos primeros estadios anatomopatológicos. Menor riesgo de infección de herida quirúrgica.

- Apendicitis complicada: presencia de apendicitis gangrenosa con o sin perforación macroscópica, peritonitis (local o difusa, independientemente del estadio de la apendicitis) o complicaciones extraabdominales. Mayor riesgo de infección de herida quirúrgica.

Podemos concluir, que el porcentaje de complicaciones aumenta de acuerdo con el tipo de apendicitis aguda y su grado de evolución.

JUSTIFICACIÓN

3 JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de la AA sigue siendo un desafío médico, especialmente debido al cuadro clínico frecuentemente inespecífico.

Los marcadores sanguíneos inflamatorios y los métodos de diagnóstico por imágenes como la ecografía son limitados, ya que deben ser interpretados por expertos y aún no ofrecen suficiente certeza diagnóstica.

A su vez, disponemos de diversas escalas que pueden ayudarnos a estratificar el riesgo de apendicitis en la población pediátrica, como el PAS, aunque esta puede tener diferentes puntuaciones dependiendo de quien lo realice, especialmente si el personal que la aplica no es médico pediatra. Tampoco está validada en niños muy pequeños y los ítems analíticos que valora (leucocitos y neutrófilos) pueden verse alterados en la infancia, por una tendencia natural a la leucocitosis y neutrofilia en el niño, por lo que diversos estudios han cuestionado su utilidad y rendimiento diagnóstico, proponiendo la valoración de nuevos marcadores (como su combinación con la PCR) o la supresión de algunas variables habitualmente valoradas, como la temperatura.

Otros estudios introducen nuevos biomarcadores que pueden resultar útiles en el diagnóstico de la apendicitis, siendo algunos de ellos ideales para la población pediátrica, por su fácil recogida y no invasividad, como la A2GRL urinaria. Por su parte, diversas citocinas proinflamatorias, así como la PADM o la PTX3, pueden resultar útiles en el estudio diagnóstico de AA, no habiendo actualmente datos concluyentes sobre ninguna, haciendo necesarios más estudios en población infantil.

Algunas de estas pruebas de laboratorio podrían ser fácilmente realizadas en los servicios de atención primaria y facilitarían el diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de AA pudiendo ser utilizados como complemento junto con otras técnicas de imagen que son cada vez más accesibles en todos los ámbitos sanitarios, como lo es la ecografía, lo que aumentaría la rentabilidad diagnóstica de esta entidad clínica.

Un sistema de puntuación preciso y rigurosamente desarrollado para la apendicitis infantil sería extremadamente valioso para los médicos debido a

todos los problemas anteriormente planteados característicos de la población pediátrica.

Planteamos el siguiente trabajo, ya que creemos que son necesarios más estudios y escalas de valoración clínica para aumentar la precisión diagnóstica de la apendicitis y llegar a diagnósticos más precoces y certeros, evitando falsos negativos que podrían llevar a complicaciones como la perforación y formación de abscesos o a falsos positivos, que podrían llevar a cirugías innecesarias de los niños que consulten en un servicio de urgencia por DA sugestivo de abdomen agudo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- HIPÓTESIS DE TRABAJO:

El diagnóstico de la AA en pediatría puede ser muy complicado, por la inespecificidad en la presentación clínica y el amplio diagnóstico diferencial en el niño, teniendo tanto escalas de valoración clínica, como variables analíticas y ecográficas, que pueden ayudarnos en el diagnóstico, pero que en muchas ocasiones, pueden ser normales o altamente inespecíficas en la población pediátrica, encontrándonos en una búsqueda constante de marcadores clínicos, analíticos y ecográficos que aumenten la E en el diagnóstico, lo que nos lleva a cuestionar, si las escalas aplicadas hasta el momento son suficientemente precisas en el niño a cualquier edad.

- HIPÓTESIS DE ESTUDIO:

Planteamos las siguientes hipótesis:

H0 (nula): Los niños con AA no tienen elevación de ciertos biomarcadores o parámetros analíticos en sangre u orina, al igual que los niños con DA por otras causas.

H1 (alternativa): Los niños con AA tienen elevación de ciertos biomarcadores o parámetros analíticos (leucocitos, neutrófilos, PCR, INL, PADM, PTX3, A2GRL, IL6, TNF-alfa) en sangre u orina. Los niños con DA por otras causas carecen de la elevación de estos biomarcadores o parámetros analíticos o su elevación es menor.

-OBJETIVO PRIMARIO:

Comparar las características clínicas, analíticas y ecográficas de niños y niñas que acudan a Urgencias por DA por AA (casos) con las de aquellos que acudan por DA por otras causas (controles) con el objetivo de ver si existen diferencias discriminativas que nos ayuden a diferenciar de manera precoz aquellos con una AA que requieren una actuación urgente.

- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Estudiar las características clínicas y demográficas del DA en la edad pediátrica y ver si hay diferencias significativas entre los grupos de estudio.
2. Valorar la utilidad y discriminación del PAS para el diagnóstico de la AA en pediatría y su comparación con niños que acudieron a urgencias por DA por otras causas.
3. Valorar nuevos parámetros analíticos inflamatorios (PADM, PTX3, A2GRL, IL6, TNF-alfa) que contribuyan al diagnóstico de AA solos o en combinación.
4. Valorar la utilidad de la A2GRL urinaria como prueba diagnóstica no invasiva en niños y evitar tratamientos o exploraciones complementarias innecesarias.
5. Desarrollar un score o calculadora de riesgo de apendicitis que incluya variables clínicas, analíticas y/o ecográficas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

5 POBLACIÓN Y MÉTODOS

5.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO

Este estudio se llevó a cabo en el servicio de urgencias pediátricas del Hospital Universitario Doctor Peset (hospital público de carácter general y universitario ubicado en el barrio de Patraix en Valencia, que cubre una población de aproximadamente 288.583 habitantes).

La población de estudio estuvo compuesta por niños y niñas de entre 0 y 15 años de edad, que acudieron a las urgencias hospitalarias por DA sugestivo de abdomen agudo, que precisaron pruebas complementarias para obtener un diagnóstico.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Quedaron fuera del estudio los niños que cumplieron alguna de las siguientes condiciones:

- Niños con antecedentes de enfermedades gastrointestinales que precisaron control o seguimiento en consultas externas de pediatría, historia clínica de enfermedad hematológica, oncológica, hepática, infecciosa o inflamatoria, presente o diagnosticada en el mes previo al inicio del cuadro.
- Niños apendicectomizados o intervenidos de cualquier cirugía mayor en los últimos 3 meses.
- Niños con tratamiento crónico antiinflamatorio, inmunosupresor o corticoideo durante el último mes.
- Rechazo por parte de los padres/tutores o del propio menor a participar en el estudio.

Fue reclutado todo niño o niña de entre 0 y 15 años que acudió a Urgencias por DA sugestivo de AA, que no cumplió ninguno de los criterios de exclusión anteriormente expuestos y firmó el correspondiente consentimiento informado.

5.3 TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO

Captación de la muestra:

Los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión fueron informados del estudio y accedieron a participar de manera voluntaria, firmando el correspondiente consentimiento informado, por los padres o tutores legales responsables del menor o, en el caso de pacientes mayores de 12 años, también por el propio menor.

Tipo de muestreo:

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de conveniencia, ya que se trató de captar sujetos que cumplieran las características descritas con anterioridad que consultaron en nuestro centro.

Tamaño muestral:

Se reclutó a todos los sujetos que acudieron a Urgencias del centro hospitalario por dolor sugestivo de AA y firmaron el correspondiente consentimiento informado, entre 2019-2022, con un número final esperado de apendicitis diagnosticadas (casos) de 80, junto a 80 controles seleccionados aleatoriamente de la muestra total de casos de DA no apendicitis (proporción aproximada de dolor por otras causas no apendicitis: 2/3 del total de pacientes reclutados), para el estudio de nuevos biomarcadores. Se analizaron analítica y ecográficamente todos los pacientes, así como se realizó un seguimiento evolutivo posterior de todos los niños que acudieron al servicio de Urgencias y fueron incluidos en el estudio. Se realizó un análisis de todas las variables, valorándose diferencias significativas entre ambos grupos de estudio, para seleccionar aquellas con mayor poder de discriminación.

El tamaño muestral final correspondió a la capacidad de análisis de 160 muestras según el presupuesto aprobado para el análisis de biomarcadores de la Facultad de Medicina de Valencia en colaboración con la Fundación para el fomento de la investigación sanitaria y biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). El análisis de las muestras se realizó durante el año 2023 en el laboratorio de dicha institución.

5.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional analítico unicéntrico de casos y controles prospectivo basado en recursos. Se agruparon según diagnóstico en casos (niños con diagnóstico de AA) y controles (niños con cualquier cuadro de DA sugestivo de abdomen agudo no debido a apendicitis).

5.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

1. Variable dependiente: presencia de AA en el niño.

2. Variables independientes:

- Demográficas:

Edad (se incluyeron niños entre 0 y 15 años): se dividieron en 3 categorías (escolares menores o iguales de 8 años, preadolescentes de 9-11 años y adolescentes mayores o iguales de 12 años).

Sexo (hombre o mujer).

- Clínicas:

Localización del dolor (en región umbilical o FID).

Tiempo de evolución (en horas) del dolor en el momento de la consulta.

Presencia o ausencia de sensibilidad en FID.

Presencia o ausencia de fiebre (temperatura mayor a 38°C), náuseas, vómitos, anorexia.

- Analíticas: valor de PCR, leucocitos, neutrófilos absolutos y porcentaje, INL, PADM, PTX3, TNF-alfa, IL6, A2GRL (urinario).

- Ecográficas: diagnóstico realizado (apéndice normal o AA en caso de diámetro mayor de 6 mm y/o presencia de signos indirectos). Se recogió diámetro y presencia o ausencia de signos indirectos en ambos grupos, según información disponible en informe radiológico.

- Quirúrgicas: diagnóstico quirúrgico realizado por cirujano intraoperatoriamente y anatomopatológico tras estudio posterior por anatomopatólogo (subdivididas para ambas categorías generalmente en apéndice flemonosa, ulcerada, gangrenosa o perforada con o sin peritonitis).

5.6 METODOLOGÍA

Cada paciente con DA sugestivo de abdomen agudo, tras la anamnesis y exploración clínica, siguió los siguientes pasos:

1. Aceptación y firma del consentimiento informado para la inclusión en el estudio por parte de la familia y/o el paciente (en mayores de 12 años).
2. Realización de la extracción de sangre periférica (10 ml) solicitada con el perfil “abdomen agudo” creado específicamente para el estudio por el laboratorio, que incluyó hemograma, bioquímica con PCR, estudio de coagulación y un tubo de bioquímica extra del que se separaron alícuotas de plasma, suero y serie celular en criotubos así como una muestra de orina con la técnica de chorro medio en envase estéril y pasándose posteriormente a tubo de vacío seco (10 ml, sin asepsia previa), siendo almacenados a -80 °C hasta su análisis. Estas dos últimas muestras fueron procesadas de manera independiente por el laboratorio de Análisis Clínicos hospitalario y enviadas a la Universidad de Valencia para la realización del estudio de los marcadores (PADM, PTX3, TNF-alfa, IL6, A2GRL) excepto los valores de PCR analizada por nephelometry (Image from Beckman Coulter Brea Cal. USA) e INL, que se analizaron directamente del valor de la analítica extraída en urgencias.
3. Aplicación de la escala de evaluación clínica PAS por pediatra para calcular el riesgo de AA.
4. Realización de una ecografía a todo paciente con sospecha de AA, en el que se tuvo en cuenta: diámetro transversal del apéndice medido en milímetros (siendo significativo un valor superior a 6 mm), grado de afectación grasa, hiperemia, líquido periapendicular y libre, dilatación de asas, presencia de adenopatías mesentéricas.

5. Posteriormente se realizó un seguimiento evolutivo del paciente, tanto si fue trasladado a otro hospital para valoración por cirugía pediátrica, como si fue dado de alta, comprobándose los resultados diagnósticos finales de cirugía y anatomía patológica, así como si hubo reconsultas posteriores de los pacientes en los servicios de Urgencias.

6. En el laboratorio de Análisis Clínicos del hospital se prepararon las alícuotas de plasma, orina y suero. Para ello se centrifugaron los tubos de suero (Tubo BD Vacutainer con Sílice activador de la coagulación y gel separador) y de sangre total (Tubo BD Vacutainer EDTA K2) a 10.500 revoluciones por minuto en una centrífuga refrigerada 380R HETTICH. Tras la centrifugación se separaron tanto el suero como el plasma en tubos de alícuotas de polipropileno (4 ml). Las muestras de orina no se centrifugaron. Se homogeneizaron y se extrajo una alícuota al llegar al laboratorio. Las tres alícuotas de cada paciente se almacenaron en un congelador a -80°C hasta que fueron recogidas por parte del laboratorio de la Facultad de Medicina.

7. En el laboratorio de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, se procesaron las alícuotas remitidas desde el laboratorio hospitalario. El procesado de las muestras de sangre se llevó a cabo por centrifugación a 3.500 revoluciones por minuto, 10 minutos, en centrífuga termostatzada a 4°C (Hettich, Universal 320 R. D-78532 Tubingen, Germany) para separar suero y plasma. El TNF-alfa e IL6 fueron determinadas mediante análisis Multiplex Milliplex MAP Millipore Merck Multiplex assay mediante técnica de Luminex, en LABScan 100 (Merck Millipore Merck KGaA Darmstadt Germany) utilizando el software 3.1 Luminex (Austin TX USA). Para el análisis de la PADM, PTX3 y A2GRL en orina, se utilizó kits ELISA, con la técnica de inmunoensayo enzimático en sandwich. Para la determinación de PADM se utilizó human mid regional ProADM MR de Mybiosource (San Diego CA USA) y para PTX3 pentraxin y A2GRL se utilizó enzyme linked immunosorbent assay kits ABK1-E2822 y ABK1 E- 1787 respectivamente de Abyntek (Zamudio, País Vasco, Spain).

5.7 MEDIOS TÉCNICOS

Para llevar a cabo el proyecto se necesitó:

1. La colaboración de pediatras del Hospital Universitario Doctor Peset y de Atención Primaria que realizaron guardias en Urgencias de Pediatría o personal de enfermería y auxiliares pertenecientes al hospital quienes detectaron a los pacientes y derivaron al proyecto, recogiendo datos y muestras.
2. Hojas de recogida de datos y consentimientos informados.
3. Tubo de bioquímica extra para muestras sanguíneas y tubo seco estéril para muestras urinarias (2 tubos por paciente de 10 ml).
4. El análisis de las muestras por la Universidad de Valencia (paneles y kits anteriormente expuestos en metodología).

Gastos derivados de los mismos:

2 kits Luminex IFN, TNFa IL6: 1.968 euros

2 kits PROADM: 1.786 euros

2 kits Pentraxin: 2.078 euros

2 kits Elisa leucine rich Alpha 2: 1.995 euros

Gasto total: 7.827 euros

5.8 RECOGIDA DE DATOS Y HERRAMIENTAS DE ESTUDIO

Por cada paciente se cumplimentó una hoja de recogida de datos en formato papel (anexo 1) con datos extraídos de la historia clínica electrónica y base de datos facilitada desde el laboratorio de la Universidad para los biomarcadores analizados en la misma. Estos datos se incluyeron en una base de datos cuya confidencialidad se garantizó según la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018, 5 de diciembre.

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La muestra para la investigación estuvo constituida por 160 pacientes pediátricos afectados por DA finalmente diagnosticados como AA (80 casos) o no-AA (80 controles).

Se recogieron variables clínicas, analíticas, ecográficas y quirúrgicas de los pacientes. Entre las analíticas se incluyeron ciertos biomarcadores de especial interés para los modelos predictivos. También fue un objetivo secundario evaluar la discriminación entre los grupos proporcionada por el PAS.

La hipótesis principal del estudio fue que había diferencias en el nivel de los biomarcadores de los niños con y sin AA.

Se realizaron análisis de datos descriptivo e inferencial de los parámetros estudiados.

El análisis descriptivo proporcionó los estadísticos más relevantes para todas las variables recogidas en la investigación: media, desviación estándar, mínimo, máximo, mediana y rango intercuartílico (para parámetros continuos) y frecuencias absolutas y relativas (para categóricos).

El análisis inferencial tuvo por objetivo principal estudiar la asociación entre el diagnóstico AA y los potenciales predictores clínicos, ecográficos y analíticos.

Se estimaron modelos de regresión logística binaria simple para estudiar la asociación entre el grupo (caso AA/control no-AA) y las variables de perfil del paciente. Se aportó la odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% de la asociación no ajustada. Una selección de las variables más relevantes ($p < 0,1$) se utilizaron para la estimación de un modelo múltiple con método de entrada paso a paso y consiguiente obtención de OR ajustados. Los modelos resultantes se compararon en términos de curvas ROC y validez predictiva.

El nivel de significatividad empleado en los análisis fue el 5% ($\alpha = 0.05^*$). (*Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación).

Para un modelo logístico estimado en la muestra actual ($n=160$), la potencia alcanzada fue 90,4% para detectar como estadísticamente significativas tasas

de AA del 25% y 50% para dos grupos de pacientes (por ejemplo, con y sin un síntoma), asumiendo un 95% de confianza.

Para un tamaño de efecto más pequeño (tasas 30% y 50%), la potencia se redujo al 73% en las mismas condiciones anteriores.

5.10 CONFIDENCIALIDAD, INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los padres o tutores legales conocieron los objetivos y procedimientos, para lo que fueron informados tanto verbalmente como por escrito, proporcionando el consentimiento por escrito (anexo 2). En el caso de los pacientes mayores de 12 años, también se les proporcionó un consentimiento por escrito (anexo 3). Todos tuvieron la oportunidad de realizar preguntas sobre el estudio.

Aspectos Éticos:

De acuerdo con las normas internacionales sobre la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en la International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (CIOMS, 1991), y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios deben someterse a revisión por un Comité Ético. Por ello, el presente estudio se presentó para su evaluación al Comité Ético de Ensayos y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doctor Peset (código CEIm: 12/19).

Aprobación por los Comités Éticos de Investigación Clínica:

Se obtuvo la aprobación por escrito por parte del CEIC para el protocolo final, la hoja de información del paciente y formulario de consentimiento informado, antes de incluir a los pacientes en el estudio.

Confidencialidad de los datos:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD) y a lo dispuesto en el reglamento

de la UE 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Los resultados del estudio siempre se presentaron de forma global y nunca, bajo ningún concepto, de forma individualizada. El acceso a los datos personales quedó restringido al equipo investigador, autoridades sanitarias y personal sanitario, manteniendo en todo momento la confidencialidad de la identidad del paciente.

Información y consentimiento:

En este estudio se solicitó el consentimiento informado de los padres o tutores legales de los pacientes pediátricos. En caso de pacientes mayores de 12 años, también se entregó el consentimiento informado al paciente. La hoja de información al paciente / formulario de consentimiento informado contenía la información específica sobre el estudio que el investigador proporcionó al sujeto y el consentimiento del sujeto para participar en el mismo. Entre otras cosas, el investigador explicó de forma completa y en términos coloquiales la naturaleza del estudio, sus propósitos, métodos, beneficios previstos, riesgos posibles y las molestias que podían acarrear la participación en el mismo. La hoja de información al paciente/ formulario de consentimiento informado se firmó y fechó antes de la inclusión del paciente en el estudio. El consentimiento informado constó en las historias clínicas de los niños incluidos en el estudio.

Conflicto de intereses:

Los autores declararon que no existía conflicto de intereses en la elaboración de este proyecto.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

La muestra para la investigación estuvo constituida por 160 pacientes pediátricos afectados por DA finalmente diagnosticados como AA (80 casos) o no-AA (80 controles). Se trató de 89 niños (55,6%) y 71 niñas (44,4%) (tabla 4) con una edad media global de $10 \pm 2,9$ años y un rango de 3 a 15 años (tabla 5).

Tabla 4. Distribución de sexo por grupo de estudio

	GRUPO					
	Total		Control		AA	
	N	%	N	%	N	%
Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
Hombre	89	55,6%	40	50,0%	49	61,3%
Mujer	71	44,4%	40	50,0%	31	38,8%

Tabla 5. Distribución etaria por grupo de estudio

	GRUPO		
	Total	Control	AA
N	160	80	80
Media (*)	10,0	10,2	9,8
Desviación típica	2,9	3,0	2,8
Mínimo	3,0	3,0	3,0
Máximo	15,0	14,0	15,0
Percentil 25	8,0	8,5	8,0
Mediana	10,0	11,0	10,0
Percentil 75	12,0	13,0	12,0

(*) Edad medida en años

De entre todos los niños incluidos en el estudio, 45 fueron niños escolares de 8 años o menos, 55 fueron preadolescentes de 9-11 años y 60 fueron adolescentes de 12 años o más, correspondiendo el mayor porcentaje de casos (28 adolescentes (35% del total)) y controles (32 (40%)) a este último grupo etario (tabla 6).

Tabla 6. Grupo etario según grupo de estudio

	GRUPO					
	Total		Control		AA	
	N	%	N	%	N	%
Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
<=8 años	45	28,1%	20	25,0%	25	31,3%
9-11	55	34,4%	28	35,0%	27	33,8%
>=12 años	60	37,5%	32	40,0%	28	35,0%

El tiempo de evolución clínica hasta la consulta en urgencias pediátricas fue de unas 24,9 horas de media, siendo un poco más precoz la consulta ante un caso de apendicitis (24,2 horas frente a las 25,7 horas en dolores abdominales por otras causas) (tabla 7).

Tabla 7. Tiempo de evolución clínica hasta consulta en urgencias por grupo de estudio

	GRUPO		
	Total	Control	AA
N	160	80	80
Media (*)	24,9	25,7	24,2
Desviación típica	28,8	27,6	30,1
Mínimo	1,0	1,0	1,5
Máximo	192,0	168,0	192,0
Percentil 25	8,0	8,0	8,0
Mediana	16,0	16,0	16,0
Percentil 75	24,0	25,0	24,0

(*) Tiempo de evolución medido en horas

En cuanto a la clínica, los vómitos (presentes en el 51,3% de las apendicitis) y la anorexia (presente en el 55% de las apendicitis), si presentaron diferencias clínicamente relevantes entre grupos. Por el contrario, la presencia de fiebre y/o nauseas no estuvo presente en la mayoría de sujetos estudiados (tabla 8). En cuanto al DA, la mayoría de pacientes con apendicitis presentaron dolor en FID y signo de Blumberg positivo durante la exploración física (tabla 8 y 9A).

Tabla 8. Síntomas según grupo de estudio

		GRUPO					
		Total		Control		AA	
		N	%	N	%	N	%
FIEBRE	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	125	78,1%	65	81,3%	60	75,0%
	Sí	35	21,9%	15	18,8%	20	25,0%
NAUSEAS	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	100	62,5%	55	68,8%	45	56,3%
	Sí	60	37,5%	25	31,3%	35	43,8%
VOMITOS	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	94	58,8%	55	68,8%	39	48,8%
	Sí	66	41,3%	25	31,3%	41	51,3%
ANOREXIA	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	90	56,3%	54	67,5%	36	45,0%
	Sí	70	43,8%	26	32,5%	44	55,0%
BLUMBERG	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	35	21,9%	23	28,8%	12	15,0%
	Sí	125	78,1%	57	71,3%	68	85,0%

Tabla 9 A. Tipo de dolor según grupo de estudio

		GRUPO					
		Total		Control		AA	
		N	%	N	%	N	%
DOLOR UMBILICAL	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	106	66,3%	58	72,5%	48	60,0%
	Sí	54	33,8%	22	27,5%	32	40,0%
DOLOR FID	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	14	8,8%	6	7,5%	8	10,0%
	Sí	146	91,3%	74	92,5%	72	90,0%

El 59,3% de los 54 pacientes que tuvieron dolor umbilical, tuvieron una apendicitis (tabla 9B).

Tabla 9 B. Grupo de estudio según tipo de dolor

		GRUPO					
		Total		Control		AA	
		N	%	N	%	N	%
DOLOR UMBILICAL	Total	160	100,0%	80	50,0%	80	50,0%
	No	106	100,0%	58	54,7%	48	45,3%
	Sí	54	100,0%	22	40,7%	32	59,3%

DOLOR FID	Total	160	100,0%	80	50,0%	80	50,0%
	No	14	100,0%	6	42,9%	8	57,1%
	Sí	146	100,0%	74	50,7%	72	49,3%

En cuanto a los marcadores analíticos analizados en el laboratorio hospitalario, tanto el valor de PCR (media 38,2 mg/L), leucocitos (media 15.188,8 cél/μL), neutrófilos (media 12.201,5 cél/μL; media en porcentaje 78,8%) e INL (media 8,99) tuvieron valores mayores en el grupo apendicitis. Por su parte, los linfocitos tuvieron un valor mayor en el grupo control (media 2.372,5 cél/μL) (tabla 10).

Tabla 10. Parámetros analíticos en urgencias según grupo de estudio

		GRUPO		
		Total	Control	AA
PCR	N	160	80	80
	Media	27,8	17,3	38,2
	Desviación típica	50,4	36,0	60,0
	Mínimo	,0	,0	,0
	Máximo	280,0	181,0	280,0
	Percentil 25	,0	,0	,0
	Mediana	2,5	,0	9,5
	Percentil 75	35,0	13,0	44,5
Leucocitos	N	160	80	80
	Media	12591,9	9995,0	15188,8
	Desviación típica	5205,9	4379,8	4658,9
	Mínimo	4800,0	4800,0	6900,0
	Máximo	29200,0	22400,0	29200,0
	Percentil 25	8400,0	6750,0	11750,0
	Mediana	11750,0	8700,0	14350,0
	Percentil 75	15600,0	11650,0	17400,0
Linfocitos	N	160	80	80
	Media	2120,0	2372,5	1867,5
	Desviación típica	1435,6	1562,2	1256,4
	Mínimo	500,0	500,0	600,0
	Máximo	13900,0	13900,0	9600,0
	Percentil 25	1200,0	1800,0	1100,0
	Mediana	1950,0	2200,0	1600,0
	Percentil 75	2600,0	2700,0	2200,0
Neutrófilos	N	160	80	80
	Media	9399,5	6597,5	12201,5
	Desviación típica	5297,7	4392,0	4614,6
	Mínimo	2000,0	2000,0	3600,0
	Máximo	25900,0	19100,0	25900,0
	Percentil 25	5000,0	3150,0	8800,0
	Mediana	8800,0	5600,0	11900,0
	Percentil 75	12850,0	8350,0	14400,0

% Neutrófilos	N	160	80	80
	Media	70,0	61,1	78,8
	Desviación típica	16,4	16,8	10,0
	Mínimo	27,0	27,0	49,2
	Máximo	92,0	90,0	92,0
	Percentil 25	57,5	45,0	72,0
	Mediana	74,0	59,5	82,5
	Percentil 75	84,0	77,0	86,0
INL	N	160	80	80
	Media	6,62	4,24	8,99
	Desviación típica	5,68	4,67	5,63
	Mínimo	,40	,40	1,40
	Máximo	25,50	21,80	25,50
	Percentil 25	1,90	1,20	3,80
	Mediana	4,50	2,00	8,15
	Percentil 75	10,40	5,35	13,15

Respecto a los biomarcadores analizados en el laboratorio universitario (IL6, TNF-alfa, PADM, PTX3 y A2GRL urinaria), solo el valor de la IL-6 resultó mayor en el grupo de pacientes con apendicitis en comparación con los controles (tabla 11).

Tabla 11. Biomarcadores analizados en el laboratorio universitario según grupo de estudio

		GRUPO		
		Total	Control	AA
IL6	N	160	80	80
	Media	31,7	27,5	35,9
	Desviación típica	64,5	68,6	60,3
	Mínimo	,0	,0	,3
	Máximo	449,3	449,3	339,2
	Percentil 25	,6	,7	,6
	Mediana	8,7	2,0	12,3
	Percentil 75	28,9	17,9	40,6
TNF-alfa	N	160	80	80
	Media	26,4	40,3	12,5
	Desviación típica	19,7	18,6	6,7
	Mínimo	,0	9,3	,0
	Máximo	108,9	108,9	50,7
	Percentil 25	11,3	29,2	8,4
	Mediana	18,6	37,1	11,3
	Percentil 75	38,1	50,2	14,3
PADM	N	160	80	80

	Media	191,9	194,7	189,1
	Desviación típica	84,1	80,6	87,8
	Mínimo	3,5	35,6	3,5
	Máximo	463,7	381,2	463,7
	Percentil 25	135,4	136,4	129,8
	Mediana	177,7	174,5	181,9
	Percentil 75	242,8	255,1	235,9
A2GRL	N	153	79	74
	Media	2,66	2,93	2,36
	Desviación típica	3,38	4,37	1,79
	Mínimo	,60	,60	,67
	Máximo	19,04	19,04	8,99
	Percentil 25	1,09	1,09	1,18
	Mediana	1,44	1,33	1,61
	Percentil 75	2,15	1,62	3,10
PTX3	N	160	80	80
	Media	8,28	8,85	7,72
	Desviación típica	21,49	22,58	20,48
	Mínimo	3,00	3,00	3,00
	Máximo	165,81	156,03	165,81
	Percentil 25	3,00	3,00	3,00
	Mediana	3,00	3,00	3,00
	Percentil 75	3,00	3,00	3,00

Las unidades utilizadas fueron picogramos/mililitro (pg/ml) para marcadores séricos y nanogramos/mililitro (ng/ml) para el urinario.

Cuando aplicamos la escala de valoración PAS, el valor medio de riesgo correspondió a 7 para pacientes con apendicitis (lo que supuso un riesgo alto, correspondiente al 66,3% de niños con AA), frente a un valor de riesgo 5 para controles (riesgo intermedio, correspondiente al 60% de los controles) (tabla 12 y 13).

Tabla 12. Valor PAS según grupo de estudio

	GRUPO		
	Total	Control	AA
N	160	80	80
Media	6,1	5,1	7,1
Desviación típica	2,1	2,0	1,6
Mínimo	1,0	1,0	2,0
Máximo	10,0	10,0	10,0
Percentil 25	5,0	4,0	6,0
Mediana	6,0	5,0	7,0
Percentil 75	8,0	6,0	8,0

Tabla 13. Estratificación del riesgo en PAS por grupo de estudio

	GRUPO					
	Total		Control		AA	
	N	%	N	%	N	%
Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
Bajo	16	10,0%	14	17,5%	2	2,5%
Intermedio	73	45,6%	48	60,0%	25	31,3%
Alto	71	44,4%	18	22,5%	53	66,3%

Cuando se realizó el estudio ecográfico, la mayoría de los diagnósticos correspondieron a AA (42,5% del total de pacientes, siendo mayor este porcentaje si tenemos en cuenta el diagnóstico por subtipos y/o complicación). Ante un niño con dolor en FID, pudimos detectar pacientes con un amplio número de patologías. El tener un estudio normal y la presencia de adenitis, fueron los diagnósticos más frecuentes en el grupo control. En el 6,9% del total de niños el diagnóstico ecográfico resultó no concluyente, recomendando por lo general repetición del estudio de imagen, sin presentar ninguno de estos pacientes finalmente una apendicitis (tabla 14).

Tabla 14. Diagnóstico ecográfico según grupo de estudio

	GRUPO					
	Total		Control		AA	
	N	%	N	%	N	%
Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
Normal	35	21,9%	35	43,8%	0	,0%
AA	68	42,5%	4	5,0%	64	80,0%
AA flemonosa	5	3,1%	0	,0%	5	6,3%
AA gangrenosa	3	1,9%	0	,0%	3	3,8%
AA gangrenosa en punta	1	,6%	0	,0%	1	1,3%
AA perforada	6	3,8%	0	,0%	6	7,5%
Adenitis	21	13,1%	21	26,3%	0	,0%
Colitis	1	,6%	1	1,3%	0	,0%
Enteritis	1	,6%	1	1,3%	0	,0%
Ileitis	3	1,9%	3	3,8%	0	,0%
Invaginación	1	,6%	1	1,3%	0	,0%
Invaginación ileo-ileal/AA	1	,6%	0	,0%	1	1,3%
Quiste anexial	2	1,3%	2	2,5%	0	,0%
Torsión ovárica	1	,6%	1	1,3%	0	,0%
No concluyente	11	6,9%	11	13,8%	0	,0%

Cuando la ecografía concluyó apendicitis, el diámetro transversal medio fue de 9,21 mm frente a 4,95 mm en los controles, siendo el valor diagnóstico habitual mayor de 6 mm (tabla 15).

Tabla 15. Diámetro transversal apendicular según grupo de estudio

	GRUPO		
	Total	Control	AA
N	102	27	75
Media (*)	8,09	4,95	9,21
Desviación típica	3,08	1,47	2,70
Mínimo	2,00	2,00	5,00
Máximo	20,00	8,00	20,00
Percentil 25	6,10	4,00	7,00
Mediana	8,00	5,00	8,50
Percentil 75	9,70	6,00	10,00

(*) Diámetro transversal medido en milímetros (mm)

El 97,4% de las apendicitis presentó signos indirectos ecográficos, frente al 3,8% de los controles (tabla 16).

Tabla 16. Presencia de signos indirectos en ecografía por grupo de estudio

	GRUPO					
	Total		Control		AA	
	N	%	N	%	N	%
Total	158	100,0%	80	100,0%	78	100,0%
No	79	50,0%	77	96,3%	2	2,6%
Si	79	50,0%	3	3,8%	76	97,4%

Cuando el paciente con DA por otras causas no debidas a una apendicitis recibió el alta médica, el diagnóstico más frecuente fue el de “dolor abdominal inespecífico” (45% del total), seguido por el de “adenitis mesentérica” (31,3%) (tabla 17).

Tabla 17. Diagnósticos al alta de urgencias pediátricas en grupo control

	GRUPO			
	Total		Control	
	N	%	N	%
Total	80	100,0%	80	100,0%
Adenitis mesentérica	25	31,3%	25	31,3%
Adenitis mesentérica, ileitis aguda	1	1,3%	1	1,3%
Adenitis mesentérica, amigdalitis	1	1,3%	1	1,3%
Amigdalitis estreptocócica	1	1,3%	1	1,3%
Colitis infecciosa	1	1,3%	1	1,3%
Dolor abdominal inespecífico	36	45,0%	36	45,0%
Enfermedad pélvica inflamatoria	1	1,3%	1	1,3%
Enteritis aguda	1	1,3%	1	1,3%
Estreñimiento	1	1,3%	1	1,3%
Faringitis aguda	1	1,3%	1	1,3%
Gastroenteritis aguda	3	3,8%	3	3,8%
Ileitis infecciosa	2	2,5%	2	2,5%
Invaginación ileo-ileal	1	1,3%	1	1,3%
Neumonía	2	2,5%	2	2,5%
Quiste ovárico	1	1,3%	1	1,3%
Torsión ovárica	1	1,3%	1	1,3%
Torsión testicular	1	1,3%	1	1,3%

En cuanto a la evolución clínica de estos niños, el 41,9% del total de pacientes recibieron el alta médica tras su consulta en urgencias (correspondiendo al 83,8% de los controles; el 12,5% de los mismos precisó ingreso para tratamiento, control evolutivo y/o repetición de estudios). El 51,3% del total de pacientes requirió traslado a un hospital terciario para valoración por cirugía pediátrica (servicio no presente en nuestro centro) (tabla 18). Solo un paciente derivado con diagnóstico de apendicitis en nuestro centro hospitalario, no fue operado en el centro receptor con disponibilidad de cirugía pediátrica (tabla 19).

Tabla 18. Evolución clínica según grupo de estudio

	GRUPO					
	Total		Control		AA	
	N	%	N	%	N	%
Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
Alta	67	41,9%	67	83,8%	0	,0%
Traslado	82	51,3%	3	3,8%	79	98,8%
Ingreso	10	6,3%	10	12,5%	0	,0%
Cirugía general	1	,6%	0	,0%	1	1,3%

Del total de pacientes estudiados, el 88,8% no reconsultó en urgencias pediátricas, frente al 11,3% que si lo hicieron (tabla 19).

Tabla 19. Seguimiento posterior de pacientes según grupo de estudio

		GRUPO					
		Total		Control		AA	
		N	%	N	%	N	%
RECONSULTA	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	142	88,8%	70	87,5%	72	90,0%
	Si	18	11,3%	10	12,5%	8	10,0%
ECOGRAFIA REPETIDA HOSPITAL RECEPTOR	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	128	80,0%	58	72,5%	70	87,5%
	Si	32	20,0%	22	27,5%	10	12,5%
OPERADO	Total	160	100,0%	80	100,0%	80	100,0%
	No	80	50,0%	79	98,8%	1	1,3%
	Si	80	50,0%	1	1,3%	79	98,8%

Cuando el paciente fue operado, el diagnóstico más frecuente realizado por el cirujano fue el de AA flemonosa (44,3%), seguido por el de AA (25,3%) y AA gangrenosa (15,2%) (tabla 20).

Tabla 20. Diagnóstico intraoperatorio en pacientes operados realizado por cirujano

	GRUPO			
	Total		AA	
	N	%	N	%
Total	79	100,0%	79	100,0%
AA	20	25,3%	20	25,3%
AA con peritonitis	1	1,3%	1	1,3%
AA con peritonitis aguda	1	1,3%	1	1,3%
AA con plastrón	3	3,8%	3	3,8%
AA flemonosa	35	44,3%	35	44,3%
AA gangrenosa	12	15,2%	12	15,2%
AA gangrenosa con peritonitis	1	1,3%	1	1,3%
AA gangrenosa con plastrón	1	1,3%	1	1,3%
AA gangrenosa perforada y peritonitis	1	1,3%	1	1,3%
AA perforada	2	2,5%	2	2,5%
AA perforada con peritonitis	1	1,3%	1	1,3%
AA ulcero flemonosa con peritonitis	1	1,3%	1	1,3%

En cuanto al diagnóstico anatomopatológico realizado en el laboratorio, el diagnóstico más frecuente fue el de apendicitis úlcero-flemonosa. Dos apéndices resultaron normales en el estudio anatomopatológico (tabla 21).

Tabla 21. Diagnóstico anatomopatológico tras cirugía

	GRUPO			
	Total		AA	
	N	%	N	%
Total	80	100,0%	80	100,0%
Normal	2	2,5%	2	2,5%
AA	15	18,8%	15	18,8%
AA flemonosa	7	8,8%	7	8,8%
AA gangrenosa	8	10,0%	8	10,0%
AA gangrenosa perforada	7	8,8%	7	8,8%
AA perforada	1	1,3%	1	1,3%
AA ulcerada	2	2,5%	2	2,5%
AA úlcero flemonosa	34	42,5%	34	42,5%
AA úlcero perforada	1	1,3%	1	1,3%
AA úlcero necrótica	3	3,8%	3	3,8%

6.1 COMPARATIVA ENTRE GRUPOS AA Y NO-AA

La tabla siguiente presenta los resultados de los modelos de regresión logística para evaluar el grado de asociación de todas las variables con la clasificación del paciente (AA vs. control):

Tabla 22. Asociación entre grupo y variables demográficas, clínicas, analíticas y ecográficas

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	0,63	0,34 – 1,19	0,153
Edad		0,95	0,85 – 1,06	0,325
Grupo edad	<=8 a	1		0,658
	9-11 a	0,77	0,35 – 1,70	0,520
	>=12 a	0,70	0,32 – 1,52	0,368
Dolor umbilical	No	1		
	Sí	1,76	0,91 – 3,41	0,096
	No	1		

Dolor FID	Sí	0,73	0,24 – 2,21	0,578
Tiempo evolución		0,99	0,98 – 1,01	0,750
Fiebre	No	1		
	Sí	1,44	0,68 – 3,08	0,340
Náuseas	No	1		
	Sí	1,71	0,90 – 3,27	0,104
Vómitos	No	1		0,107
	Sí	2,31	1,21 – 4,41	0,011*
Anorexia	No	1		
	Sí	2,54	1,34 – 4,83	0,004**
Blumberg	No	1		
	Sí	2,29	1,05 – 5,00	0,038*
PCR		1,01	1,00 – 1,02	0,014*
Leucocitos		1,00026	1,00017 – 1,00036	<0,001***
Linfocitos		0,99965	0,99933 – 0,99998	0,035*
Neutrófilos		1,00028	1,00018 – 1,00037	<0,001***
Neutrófilos (%)		1,09	1,06 – 1,12	<0,001***
INL		1,20	1,11 – 1,29	<0,001***
IL6		1,00	0,99 – 1,01	0,415
TNF-alfa		0,81	0,75 – 0,86	<0,001***
PADM		0,99	0,98 – 1,00	0,674
A2GRL		0,95	0,86 – 1,05	0,297
PTX3		0,99	0,98 – 1,01	0,739
PAS		1,76	1,43 – 2,16	<0,001***
Riesgo	Bajo	1		<0,001***
	Intermedio	3,65	0,77 – 17,3	0,104
	Alto	20,6	4,27 – 99,6	<0,001***
Hallazgos ecográficos	Normal	1		<0,001***
	AA	682,5	73,6 - 6330	<0,001***
	Otros	1,17	0,07 – 19,5	0,915
	No concluyente	1,00	1,00 – 1,00	1,000
Diámetro		6,84	2,83 – 16,6	<0,001***
Signos indirectos	No			
	Sí	975,3	158,5 – 6002	<0,001***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Resultados del modelo de regresión logística binaria simple para probabilidad de pertenencia a grupo AA. Estimación de OR no ajustados.

Un buen número de variables y ciertos biomarcadores se expresaron fuertemente relacionados con el diagnóstico.

- Una primera débil tendencia implicó al dolor de tipo umbilical (OR=1,76; $p=0,096$). Se concluyó que este síntoma clínico incrementó el riesgo de AA en un 76%.
- Los vómitos, la anorexia y el Blumberg presentaron asociación significativa con el grupo. El incremento de riesgo fue similar cuando se comparó cualquier condición anterior con la ausencia de la misma.
- Cada unidad adicional de PCR elevó la razón de probabilidades de AA un +1% (OR=1,01; $p=0,014$).
- Para los leucocitos, un incremento de 1000 unidades supuso elevar el riesgo de presentar AA en un 29,6% (OR=1,00026; $p<0,001$).
- Para los linfocitos, un incremento de 100 unidades redujo el riesgo de presentar AA en un 4,5% (OR=0,99965; $p=0,035$).
- Para los neutrófilos, un incremento de 1000 unidades supuso elevar el riesgo de presentar AA un 32,3% (OR=1,00028; $p<0,001$).
- Cada punto porcentual adicional en el porcentaje de neutrófilos multiplicó la OR de AA por 1,09, o sea, elevó el riesgo un 9% ($p<0,001$).
- Cada unidad adicional del INL multiplicó la OR de AA por 1,20, o sea, elevó el riesgo un 20% ($p<0,001$).
- La elevación del TNF-alfa redujo la OR de pertenencia al grupo AA (OR=0,81; $p<0,001$). Cada unidad adicional de TNF-alfa repercutió en una disminución de la odds del 19%.
- Cada unidad adicional del PAS multiplicó la OR de AA por 1,76, o sea, elevó el riesgo un 76% ($p<0,001$).

- El nivel de riesgo derivado del PAS tuvo también una asociación significativa con el grupo de pertenencia del paciente. No se alcanzaron diferencias entre nivel intermedio y bajo ($OR=3,65$; $p=0,104$); pero sí entre nivel alto y bajo ($OR=20,6$; $p<0,001$). La tasa de casos AA fue incrementándose conforme se escalaba en los niveles de riesgo.
- El resultado de la ecografía fue un notable predictor del diagnóstico. Cuando la ecografía fue normal no hubo ningún caso de AA. Cuando concluyó AA, en el 95,2% se confirmó el diagnóstico. Cuando encontró otros hallazgos no-AA, sólo en el 3,23% de los pacientes hubo finalmente una AA. Por último, si el resultado de la ecografía resultó no concluyente, tampoco se confirmó ningún caso de AA. En definitiva, un hallazgo en la ecografía de AA elevó la OR de AA casi 700 veces ($p<0,001$).
- El diámetro medido estuvo también significativamente asociado al diagnóstico. El impacto de 1 mm adicional produjo una elevación de la OR de casi 7 veces ($OR=6,84$; $p<0,001$).
- La presencia de signos indirectos determinó también una elevada probabilidad de diagnóstico de AA ($OR=975,3$; $p<0,001$).

6.2 ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES

El primer objetivo fue evaluar el potencial predictivo de los diferentes biomarcadores. Se estimó la curva ROC y AUC (*) para cada marcador analítico (figura 2):

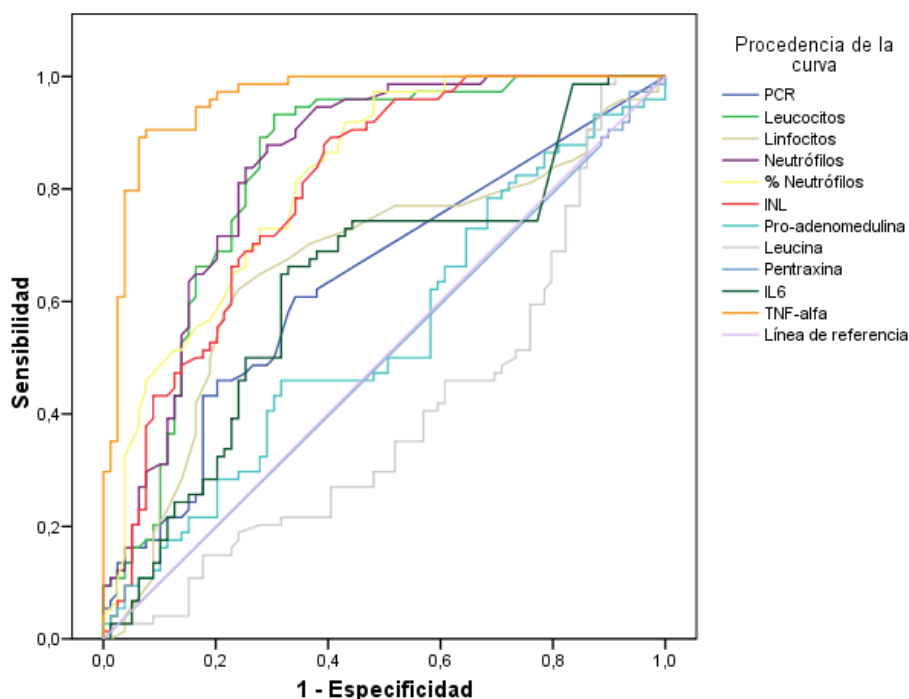


Figura 2. Curva ROC de biomarcadores analizados

(*El AUC representa la capacidad discriminante de una regla predictiva del diagnóstico AA basada en los infinitos puntos de corte posibles de cada parámetro).

Podemos observar cómo TNF-alfa, leucocitos, neutrófilos (valor absoluto y porcentaje) e INL fueron los parámetros con curvas de mayor curvatura y, por tanto, más relevantes a nivel predictivo por encerrar áreas mayores.

La tabla 23 resume los indicadores de validez diagnóstica de cada uno de los parámetros que se detectaron como significativos a partir de los puntos de corte óptimos. A continuación exponemos los resultados del análisis de la curva ROC (AUC) y puntos de corte óptimos según índice de Youden (este índice es el valor de $S + E - 1$; el punto óptimo de corte es aquél que, en cada curva, lo maximiza):

Tabla 23. Validez predictiva de los diferentes parámetros analíticos

	PCR	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilo	Neutrófilo %	INL	TNF-alfa
AUC (95% CI)	0.637 (0.549–0.725); p=0.003**	0.829 (0.761–0.897); p=0.001**	0.665 (0.576–0.754); p<0.001***	0.836 (0.771–0.901); p<0.001***	0.818 (0.752–0.883); p<0.001***	0.797 (0.726–0.867); p<0.001***	0.959 (0.929–0.989); p<0.001***
P. corte óptimo(*)	15.5	10450	1750	7300	60.5	3.0	18.3
Sensibilidad (%)	46.3%	92.5%	61.3%	86.3%	96.3%	86.3%	88.8%
Especificidad (%)	80.0%	70.0%	76.3%	71.3%	51.3%	60.0%	92.5%
VPP (%)	69.8%	75.5%	72.1%	75.0%	66.4%	68.3%	92.2%
VPN (%)	59.8%	90.3%	66.3%	83.8%	93.2%	81.4%	89.2%
Correctos (%)	63.1%	81.3%	68.7%	78.7%	73.7%	73.1%	90.6%

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

(*) Punto de corte óptimo: las unidades utilizadas para el análisis de los biomarcadores emergentes fueron picogramos/mililitro (pg/ml) para los marcadores séricos y nanogramos/mililitro (ng/ml) para el marcador urinario.

La capacidad discriminante del modelo basado en TFN-alfa fue la máxima de entre los siete parámetros (AUC=0,959). El punto óptimo de corte fue 18,3, para el que se obtuvieron indicadores de validez muy elevados (S=88,8%; E=92,5%).

Los VPP y VPN también se cifraron en un orden similar, en torno al 90%. El total de casos correctamente clasificados a partir de la regla diagnóstica (si TNF<18,3 → predice AA) fue del 90,6%.

La media de TNF-alfa en el grupo control fue 40,3 frente a sólo 12,5 en AA. Por tanto, todo esto fue consistente con el modelo simple de la tabla 22 (OR=0,81 <1 y, por tanto, si el marcador estaba aumentado era menos probable que fuese una AA. En la tabla 33 del anexo 4 (valor TNF-alfa dividido por diagnósticos ecográficos) podemos observar como el valor de TNF-alfa fue mayor en cuadros infeccioso-inflamatorios no debidos a una apendicitis. Confirmamos, por tanto, que la mayoría de los diagnósticos NO-AA y los pacientes sin alteración ecográfica tenían cifras mayores de TNF-alfa que los AA. El tiempo de evolución fue prácticamente idéntico en ambos grupos, por lo que otros factores, tiempo independientes, pudieron estar implicados.

A continuación, se planteó un modelo múltiple basado en los siete parámetros tomados conjuntamente. El siguiente gráfico múltiple de dispersión (figura 3)

sugirió que las correlaciones entre algunos de los parámetros analizados fueron bastante importantes, por lo que para evitar un modelo totalmente ajustado con problemas de multicolinealidad, se optó por una entrada paso a paso de las variables y a partir de ahí se excluyó en el caso de que persistiera fuerte correlación.

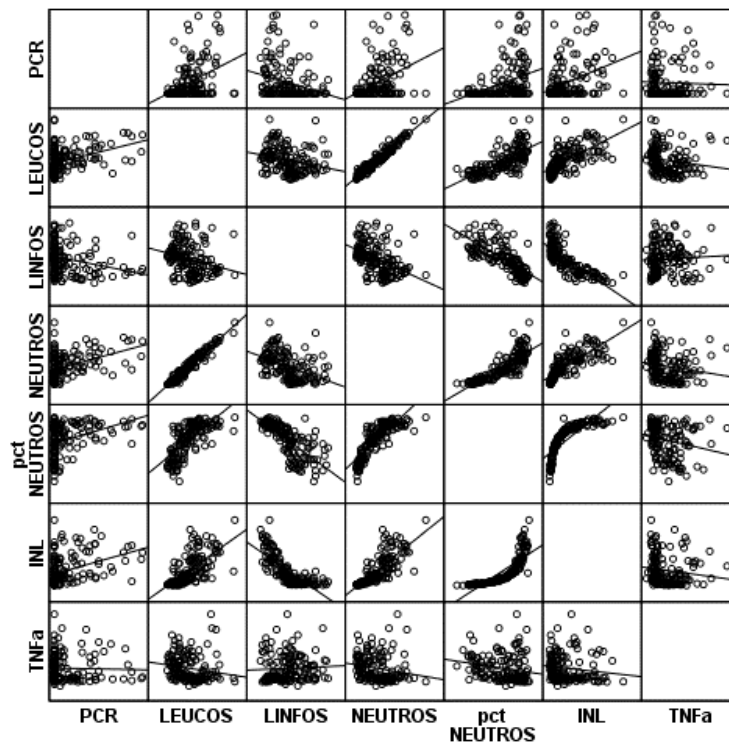


Figura 3. Matriz de gráficos de dispersión: análisis de PCR, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, porcentaje de neutrófilos, INL y TNF-alfa.

Los gráficos de dispersión muestran cómo están relacionadas dos variables continuas poniendo una variable en el eje x y una segunda, en el eje y. Esta imagen es un modelo múltiple de dispersión que analiza la relación conjunta y cruzada entre los diferentes marcadores. Permite explorar visualmente las correlaciones bivariadas entre cada par de variables, identificando patrones lineales, inversos o no lineales.

Entre los diferentes gráficos representados en la figura 3 podemos destacar lo siguiente:

- PCR vs. leucocitos, neutrófilos (valor absoluto y porcentaje) e INL: se observó una tendencia positiva, aunque dispersa, lo que indicó que a mayor PCR, solían

aumentar leucocitos y neutrófilos (valor absoluto y porcentaje). Esto es esperable en procesos inflamatorios agudos, como en el caso de una AA.

- Leucocitos vs. neutrófilos (valor absoluto y porcentaje): relación positiva y lineal, lo que confirmó que el aumento de leucocitos suele estar ligado al de neutrófilos.
- Neutrófilos absolutos vs. porcentaje: relación lineal positiva, coherente ya que ambos se relacionan directamente.
- Neutrófilos vs. INL: relación fuerte, porque el INL depende directamente del número de neutrófilos.
- INL vs. linfocitos: relación claramente inversa (a mayor linfocitosis, menor INL).
- TNF-alfa vs. otras variables: se observaron relaciones más débiles. Aunque se observó una leve tendencia a correlacionarse con PCR y neutrófilos, su dispersión indicó que TNF-alfa podía tener un comportamiento independiente o más complejo en relación a los marcadores clásicos analizados en la analítica de urgencias, presentando una relación menos directa con el resto de variables, lo que sugirió que su regulación pudo depender de otros factores.

A continuación, exponemos los resultados del modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de pertenencia al grupo AA. El modelo incluyó TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos como las dos variables más importantes en términos de explicabilidad conjunta del diagnóstico AA.

Tabla 24. Asociación entre grupo y variables analíticas (porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa)

	OR	IC 95%	p-valor
Neutrófilos (%)	1,15	1,08 – 1,22	<0,001***
TNFalfa	0,79	0,72 – 0,86	<0,001***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Estimación de OR ajustados. Método stepwise para la entrada de variables.

- Cada punto porcentual adicional en el porcentaje de neutrófilos multiplicó la OR de AA por 1,15, o sea, elevó el riesgo un 15% ($p < 0,001$).
- La elevación de TNF-alfa redujo la OR de pertenencia al grupo AA ($OR = 0,79$; $p < 0,001$). Cada unidad adicional de TNF-alfa repercutió en una disminución de la odds del 21%.
- El valor del R^2 de Nagelkerke es 86%, por lo que el modelo tuvo una alta capacidad predictiva.
- La ecuación logística estimada se expresa como:

$$\frac{p}{1-p} = 0.013 \cdot 1.15^{\%neutro} \cdot 0,79^{TNFa}$$

donde 'p' representa la probabilidad pronosticada de diagnóstico AA.

Geométricamente, dicha probabilidad responde a esta función (representada en la figura 4 donde podemos visualizar la interacción entre porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa en relación con la probabilidad de AA):

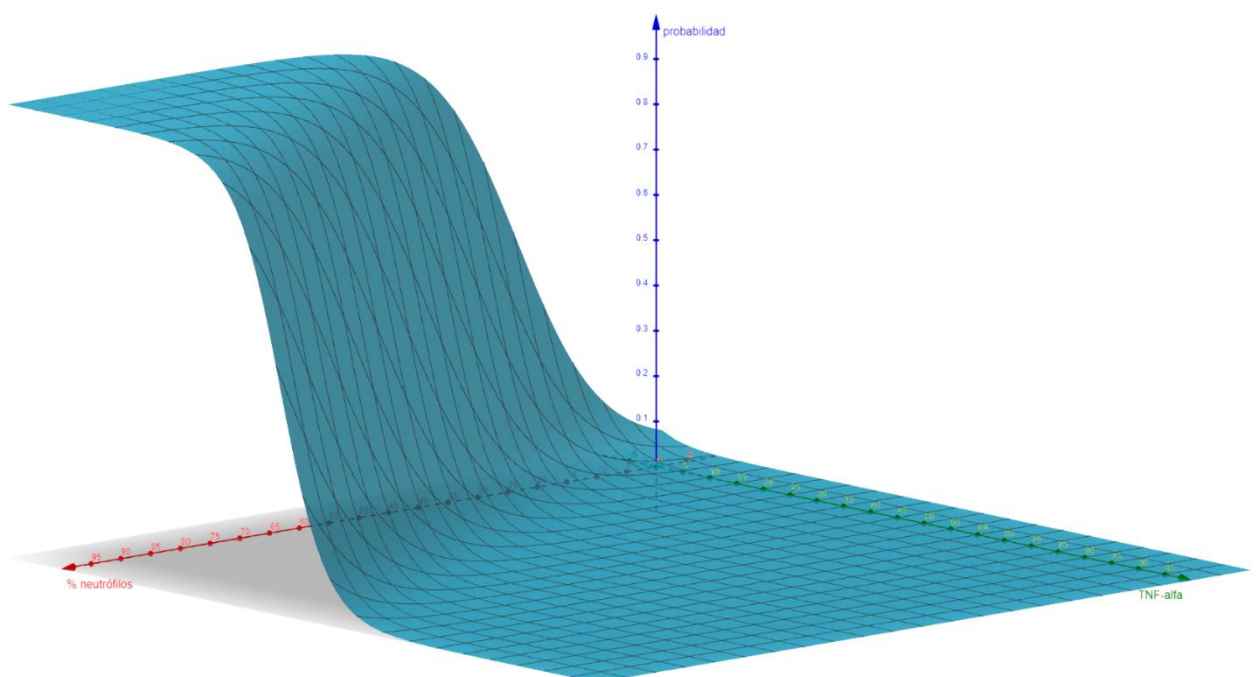


Figura 4. Superficie 3D: probabilidad de diagnóstico de AA según valor de TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos

Interpretación de la superficie 3D:

1. Eje X (rojo): porcentaje de neutrófilos

-A medida que aumenta el porcentaje de neutrófilos (hacia la derecha), se observa un incremento muy marcado de la probabilidad del evento (AA). Esto refuerza la interpretación de la $OR = 1,15$: cada aumento en el porcentaje de neutrófilos se asocia con mayor riesgo de AA.

2. Eje Y (verde): TNF-alfa

-A medida que aumenta el TNF-alfa, la superficie tiende a ser más baja, reduciendo la probabilidad de AA. Esto corresponde al $OR = 0,79$: TNF-alfa actúa como un factor protector, disminuyendo la probabilidad del evento a mayor concentración.

3. Eje Z (azul): probabilidad del evento

-La probabilidad alcanza valores cercanos a 1 (o 100%) cuando los neutrófilos están altos y TNF-alfa bajo.

-En contraste, cuando TNF-alfa está alto y neutrófilos bajos, la probabilidad del evento disminuye dramáticamente hacia 0.

Por tanto, el análisis tridimensional del modelo logístico múltiple muestra que la probabilidad del evento se incrementa exponencialmente con el aumento del porcentaje de neutrófilos, especialmente en presencia de niveles bajos de TNF-alfa. Por el contrario, niveles elevados de TNF-alfa atenúan significativamente este riesgo, incluso en presencia de valores moderados de neutrófilos.

La curva ROC del modelo conjunto, basado en el porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa (figura 5), muestra una excelente capacidad discriminativa para predecir la probabilidad de AA, con un AUC superior a 0,9 (tabla 25). Esto refleja un adecuado equilibrio entre S y E, indicando que la combinación de estos

biomarcadores permite una identificación precisa de los pacientes con mayor probabilidad de presentar AA. Por tanto, el modelo representa una herramienta potencialmente útil para mejorar el diagnóstico clínico y la toma de decisiones.

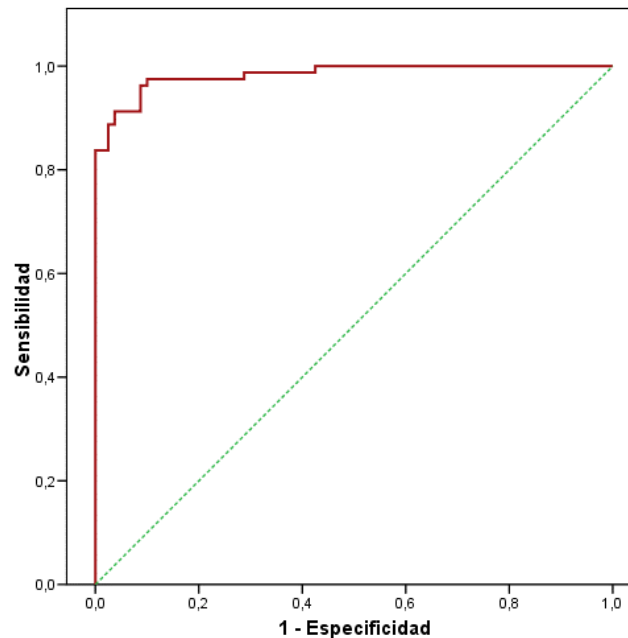


Figura 5. Curva ROC con probabilidad estimada de AA según modelo conjunto TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos

A continuación, exponemos los resultados del análisis de la curva ROC (AUC) y puntos de corte óptimo según índice de Youden:

Tabla 25. Validez predictiva del modelo múltiple TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos

	Modelo
AUC (95% CI)	0.983 (0.968–0.998); p<0.001***
P. corte óptimo	0.66
Sensibilidad (%)	91.3%
Especificidad (%)	96.3%
VPP (%)	96.1%
VPN (%)	91.7%
Correctos (%)	93.3%

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

La capacidad discriminante del modelo basado en ambos parámetros fue muy elevada (AUC=0,983). El punto óptimo de corte fue 0,66 para el que obtuvieron indicadores de validez muy elevados, entre 91% y 96%.

El total de casos correctamente clasificados a partir de la regla diagnóstica (si $p > 0,66 \rightarrow$ predijo AA) fue del 93,3%.

- El porcentaje medio de neutrófilos fue $61,1 \pm 16,8\%$ en controles y $78,8 \pm 10\%$ en AA.
- El valor medio del TNF-alfa fue $40,3 \pm 18,6$ pg/ml en controles y $12,5 \pm 6,7$ pg/ml en AA.

En ambos casos las medianas tomaron valores similares a las medias.

La figura 6 presenta la distribución de ambos parámetros en ambos grupos de estudio:

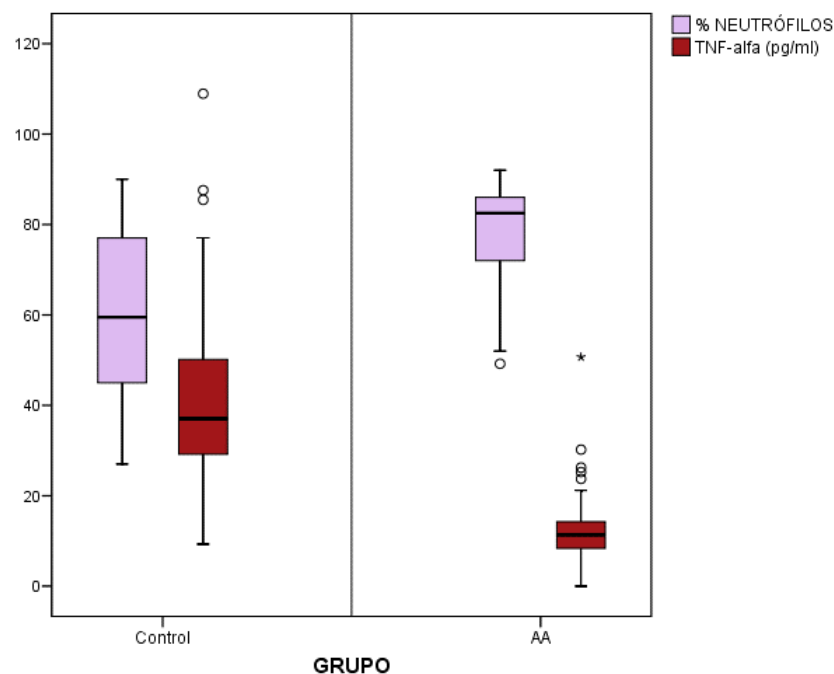


Figura 6. Diagrama de caja y bigotes con distribución de porcentaje de neutrófilos y TNF- alfa en casos y controles

Para la interpretación del gráfico diagrama de caja y bigotes, debemos saber que la caja concentra al 50% de los casos, siendo la mediana la línea horizontal que la divide. Los bordes superior e inferior de la caja se corresponden con el primer y tercer cuartil, por debajo de los cuales está el 25% y 75% de la muestra respectivamente. Los bigotes se extienden hasta los valores en un rango aceptable, por encima de los cuales están los valores atípicos (círculos) y los extremos (asteriscos).

En el grupo control:

-Porcentaje de neutrófilos (caja morada): la mediana esta alrededor del 50%. El rango intercuartílico va aproximadamente de 40 a 80%. El rango total va aproximadamente de 30 a 90-100%.

-TNF-alfa (caja marrón): la mediana está alrededor de 30-40 pg/ml. El rango intercuartílico va de aproximadamente 20 pg/ml hasta 50-55 pg/ml. Hay algunos valores atípicos más altos (80-90 pg/ml). El rango completo va desde menos de 10 pg/ml hasta cerca de 90 pg/ml.

En el grupo de casos:

-Porcentaje de neutrófilos (caja morada): mediana considerablemente más alta, cercana a 80%. Rango intercuartílico más estrecho, aproximadamente de 70 a 90%, lo que indica menor variabilidad comparando con el grupo control. Observamos algunos valores atípicos hacia abajo (50% o menos). Rango total de aproximadamente 50 a 90%.

-TNF-alfa (caja marrón): mediana muy baja, alrededor de 10 pg/ml. Rango intercuartílico entre 5 pg/ml y 20 pg/ml. Algunos valores atípicos por encima (30-40 pg/ml). Rango total de 0 a 40 pg/ml).

En conclusión, tras la interpretación de estos datos, podemos observar que hay una diferencia clara entre ambos marcadores por grupos, destacando el aumento de neutrófilos y la disminución de TNF-alfa en el grupo AA. Estos resultados podrían estar señalando distintos mecanismos inflamatorios/inmunológicos según el contexto clínico del paciente.

6.3 ANÁLISIS DEL PEDIATRIC APPENDICITIS SCORE

El PAS medio se cifró en $5,1 \pm 2,0$ en controles y $7,1 \pm 1,6$ en AA. Las medianas fueron 5 y 7, prácticamente idénticas, en ambos casos.

A continuación interpretaremos un diagrama de caja y bigotes que muestra la distribución de valores del PAS en casos (AA) y controles:

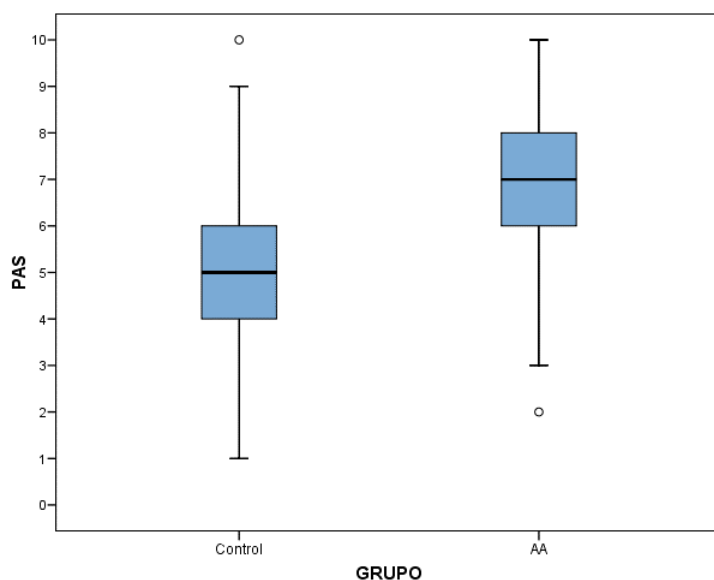


Figura 7. Diagrama de caja y bigotes con distribución de valores del PAS en casos y controles

En el grupo control: mediana aproximadamente en 5, lo que indica que el 50% de los controles tiene un PAS menor o igual a 5. El rango intercuartílico va aproximadamente de 3 a 6. Los bigotes se extienden desde aproximadamente 1 a 9. Un valor atípico por encima de 10.

En el grupo de casos (AA): mediana alrededor de 7, valor más alto que en el grupo control, indicando que los pacientes con apendicitis tienen niveles de riesgo mayor en la escala PAS. Rango intercuartílico aproximadamente de 6 a 8. Bigotes desde 3 hasta cerca de 10. Observamos un valor atípico debajo de 3.

En conclusión, y tras el análisis de estos datos, podemos decir que los pacientes con apendicitis tuvieron valores más altos de riesgo en el PAS en comparación con los controles. Aunque hubo cierta superposición (algunos controles con riesgo alto en PAS y algunos casos con riesgo bajo), la mediana y la dispersión indicaron que los niveles de riesgo en PAS fueron mayores en casos de AA, por

lo tanto, esta escala podría ser una herramienta útil para diferenciar los grupos. Los valores atípicos mostraron que, aunque la tendencia general es clara, hubo excepciones que podrían requerir un análisis más detallado o la combinación del PAS con otros parámetros clínicos, analíticos o de imagen.

En los modelos simples de la tabla 22 ya se concluyó su asociación significativa con el grupo (PAS score < 0,001).

Los subsiguientes niveles de riesgo, determinados a partir del PAS, también exhibieron diferencias evidentes en la distribución (tabla 13 y figura 8).

La gráfica siguiente muestra el nivel de riesgo en el PAS según grupo de estudio, donde se compararon nuestros 2 grupos (control y AA). La variable PAS está clasificada en 3 niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto). Se presentan los porcentajes de pacientes en cada nivel de riesgo por grupo:

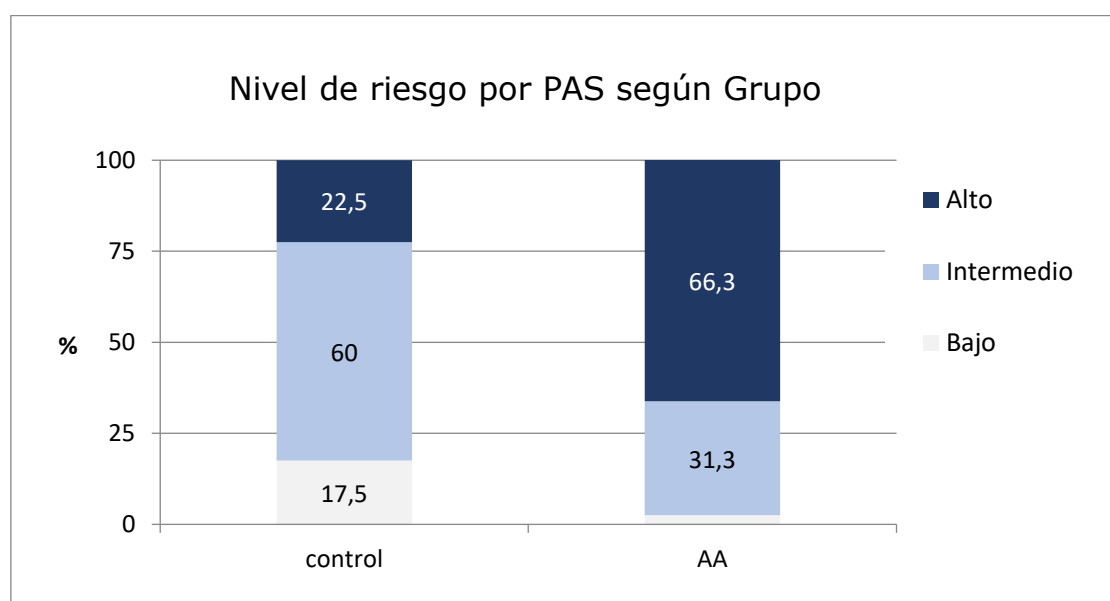


Figura 8. Niveles de riesgo por PAS según grupo caso o control

En el grupo control, podemos ver como la mayoría de los individuos se encontraban en el nivel de riesgo intermedio. En el grupo AA, la mayoría de los pacientes estaban en el nivel de riesgo alto, lo que indicaba que este grupo presentaba un perfil de riesgo significativamente más elevado en comparación con el grupo control.

El objetivo de este apartado fue valorar la utilidad y discriminación del PAS para el diagnóstico de AA. Por tanto, se estimó la curva ROC y los estadísticos de validez diagnóstica:

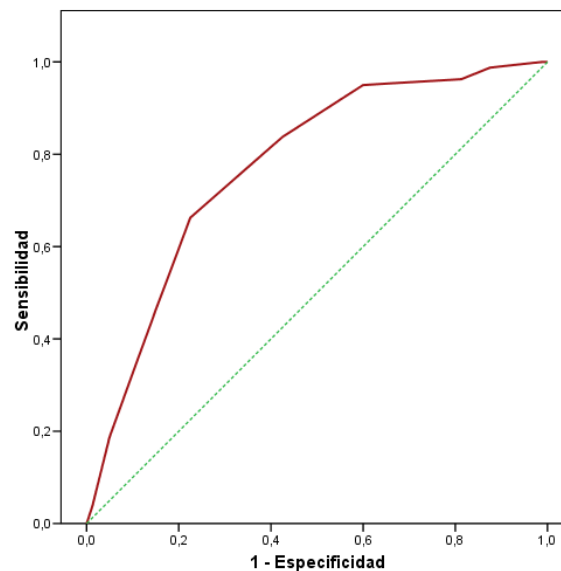


Figura 9. Curva ROC para PAS

La curva ROC para PAS está claramente por encima de la línea diagonal, indicando que esta escala tuvo un poder discriminativo aceptable (AUC 0,774) entre grupos.

A continuación exponemos los resultados del análisis de la curva ROC (AUC) y puntos de corte óptimo según índice de Youden:

Tabla 26. Validez predictiva del modelo basado en PAS

	Modelo
AUC (95% CI)	0.774 (0.701–0.847); p<0.001***
P. corte óptimo	6.5
Sensibilidad (%)	66.3%
Especificidad (%)	77.5%
VPP (%)	74.6%
VPN (%)	69.7%
Correctos (%)	71.8%

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Un AUC entre 0,7 y 0,8 se considera moderadamente buena o aceptable. Por lo tanto, podemos decir que el PAS resultó útil como herramienta clínica para apoyar el diagnóstico de apendicitis en el niño, aunque no fue perfecto, pudiendo haber superposición de puntajes entre pacientes con y sin AA.

En conclusión, el PAS puede ayudar a estratificar el riesgo de apendicitis en urgencias. Sin embargo, dada la capacidad discriminatoria moderada (AUC 0,774), no debería usarse como única herramienta diagnóstica, sino que debería complementarse con otros elementos clínicos, pruebas de laboratorio y/o de imagen. Podría ser útil para decidir qué pacientes necesitarían más estudios (como ultrasonido o TAC) o para descartar AA en casos de baja probabilidad.

Aunque el PAS presentó un valor discriminante claramente superior al azar ($p < 0,001$), los indicadores de validez estuvieron lejos de los obtenidos para TNF-alfa y, por supuesto, de los del modelo conjunto TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos.

6.4 PROPUESTA DE UN SCORE ANALÍTICO

Otro de los objetivos secundarios fue el de desarrollar un score clínico-analítico que incluyera variables clínicas y combinación de biomarcadores.

La estimación de un modelo a partir de los parámetros analíticos y las variables clínicas detectadas como relevantes (dolor umbilical, vómitos, anorexia, signo de Blumberg) generó el mismo resultado que el modelo expuesto en la tabla 27 (realizado con los marcadores porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa). Por este motivo, ninguna variable clínica fue incorporada al modelo. Es decir, si se conocía el valor de estos dos parámetros, el valor predictivo de la AA no aumentaba significativamente al contemplar también las variables clínicas anteriormente mencionadas.

Tabla 27. Asociación entre grupo y variables analíticas (porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa)

	OR	IC 95%	p-valor
Neutrófilos (%)	1,15	1,08 – 1,22	<0,001***
TNFa	0,79	0,72 – 0,86	<0,001***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Resultados del modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de pertenencia a grupo AA. Estimación de OR ajustadas. Método stepwise para la entrada de variables.

Podemos decir que, a mayor porcentaje de neutrófilos, hubo mayor probabilidad de tener una AA. A mayor TNF-alfa, menor probabilidad de tener una AA. Ambos fueron factores predictivos independientes y significativos para pertenecer al grupo AA.

Se calcularon las OR ajustadas, es decir, se consideró el efecto de ambas variables de manera conjunta. Se utilizó el método stepwise para seleccionar las variables, lo que indica que estas fueron las más relevantes dentro del modelo.

El score de uso práctico estuvo basado en la ecuación ya propuesta anteriormente:

$$\frac{p}{1-p} = 0.013 \cdot 1.15^{\%neutro} \cdot 0.79^{TNFa}$$

Es decir, dados los valores de los dos parámetros se estima la 'p' y se compara con un valor de corte. Si la 'p' estimada es mayor que ese corte, se predice AA.

Se determinó que el corte=0,66 era el óptimo en términos conjuntos de S y E.

Sin embargo, se pueden utilizar otros si el investigador está interesado en aumentar la S a costa de perder E o viceversa:

- En el supuesto de desear una regla más S hay que bajar el punto de corte (por ejemplo, a 0,5).
- En el supuesto de desear una regla más E hay que subir el punto de corte (por ejemplo, a 0,75).

Con el siguiente **QR** podrá acceder a la calculadora de predicción de AA según el valor de TNF-alfa y porcentaje de neutrófilos. Incluye una calculadora para la regla de predicción basada en diferentes puntos de corte. El médico puede introducir los valores de los parámetros analíticos y chequear cuál es la predicción para cada paciente.



También podrá encontrar la calculadora en el siguiente enlace:

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Bej560J8-gMpvCOB5_ZM45GoQXt60Btk/edit?gid=487806249#gid=487806249

Calculadora asociada al siguiente email: apendicitispediatria@gmail.com

A continuación se muestra un ejemplo para su aplicación e interpretación:

INTRODUCIR VALORES % NEUTRÓFILOS Y TN		LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS	
% Neutrófilos	80	p = Probabilidad de AA	0,720
TNF-alfa	25		
		cutoff p=0.5	PREDICTION
			AA
		cutoff p=0.66	PREDICTION
			AA
		cutoff p=0.75	PREDICTION
			No AA

Figura 10. Ejemplo para uso de calculadora de predicción, según valor de porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa

EJEMPLO: Un paciente con porcentaje de neutrófilos=80% y TNF-alfa=25 tiene una probabilidad del 72% de tener diagnóstico AA.

Una regla basada en el punto de corte óptimo $p=0,66$ lo clasificará como AA.

Una regla más sensible y menos específica (corte 0,5) también; pero una regla más específica y menos sensible concluirá que el paciente no tiene AA.

6.5 PROPUESTA DE UN SCORE ANALÍTICO-ECOGRÁFICO (DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO)

Proponemos un score con datos analíticos (porcentaje de neutrófilos) y ecográficos. Se valoró la utilidad de los resultados ecográficos para la predicción de AA. Los modelos logísticos simples ya indicaban que tanto el diagnóstico como el diámetro del apéndice presentaban una relación significativa muy intensa con el diagnóstico final.

En primer lugar, se consideró la variable “diagnóstico ecográfico” (el diámetro se midió en una muestra más reducida y será utilizado en el próximo apartado 6.6).

Para poder estimar la OR se consideró ‘artificialmente’ que 1 paciente del grupo AA tenía ecografía normal y otro paciente ‘no concluyente’. Si no se asume esta posibilidad, no será posible la estimación del modelo.

Tabla 28. Asociación entre grupo y variables (porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico)

	OR	IC 95%	p-valor
Neutrófilos (%)	1,08	1,02 – 1,15	0,012*
Hallazgos ecográficos			<0,001***
Normal	1		
AA	332,8	33,3 – 3330,3	<0,001***
Otros	0,52	0,03 – 9,59	0,656
No concluyente	1,72	0,09 – 32,5	0,718

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de pertenencia a grupo AA. Estimación de OR ajustadas. Método stepwise para la entrada de variables.

Por tanto, un diagnóstico ecográfico AA elevó de manera extrema la probabilidad de AA ($p < 0,001$).

Incluso con este grado de predictibilidad tan alto, el parámetro analítico mantuvo su importancia en el modelo ($p = 0,012$).

Por tanto, el score de uso práctico estuvo basado en la ecuación:

$$\frac{p}{1 - p} = 0.00017 \cdot 1.08^{\%neutro} \cdot 332,8^{eco=AA} \cdot 0,52^{eco=otros} \cdot 1,72^{eco=no\ concluyente}$$

Es decir, dados los valores de los dos parámetros se estima la 'p' y se compara con un valor de corte. Si la 'p' estimada es mayor que ese corte, se predice AA.

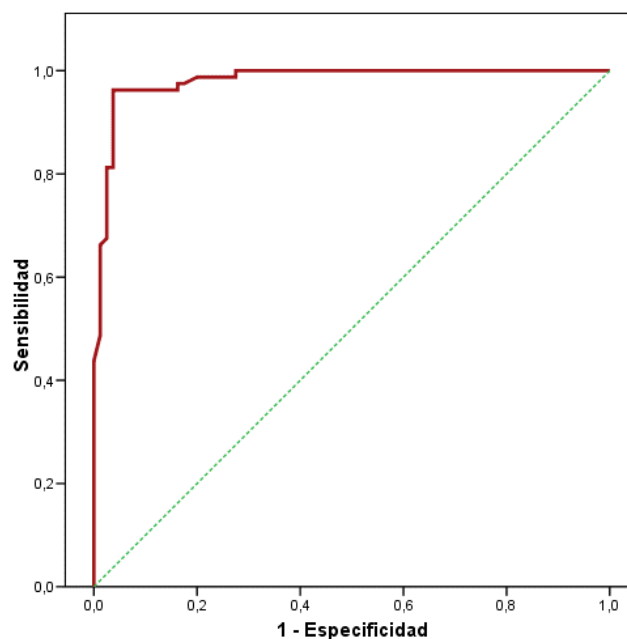


Figura 11. Curva ROC del score combinado de porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico en el diagnóstico de AA

La gráfica que representa la curva ROC del score combinado (porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico) para el diagnóstico de AA mostró una curva que bordeó el eje superior izquierdo, lo que indicó que el score logró altos valores

de S y E. El AUC resultó 0,980, lo que indicó una capacidad diagnóstica excelente (tabla 29).

A continuación exponemos los resultados del análisis de la curva ROC (AUC) y puntos de corte óptimo según índice de Youden:

Tabla 29. Validez predictiva del modelo múltiple (porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico)

	Modelo
AUC (95% CI)	0.980 (0.962–0.999); p<0.001***
P. corte óptimo	0.65
Sensibilidad (%)	96.3%
Especificidad (%)	96.3%
VPP (%)	96.3%
VPN (%)	96.3%
Correctos (%)	96.3%

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

La curva ROC con AUC 0,980, sugirió que la integración de ambos parámetros en un score conjunto permitió una discriminación muy precisa entre pacientes con y sin apendicitis, mejorando significativamente la precisión diagnóstica, frente al uso aislado de cada variable. Por lo tanto, este score diagnóstico podría representar una herramienta clínica útil para apoyar la toma de decisiones en el contexto del diagnóstico de AA.

Con el siguiente código **QR** podrá acceder a la calculadora de predicción, según valor de porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico:



También podrá encontrar la calculadora en el siguiente enlace:

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1cygNpCVIXOd4vesaLILPUVgulQTldHfa/edit?usp=drive_link&oid=106220200045074707478&rtpof=true&sd=true

6.6 PROPUESTA DE UN SCORE ANALÍTICO-ECOGRÁFICO (DIÁMETRO APENDICULAR)

Se propone ahora la estimación de un modelo basado en la analítica básica (porcentaje de neutrófilos) y el estudio por ecografía (diámetro transversal del apéndice, siendo sugestivo de AA cuanto es mayor a 6 mm). Hay que asumir que la muestra de análisis se redujo a 102 casos (27 controles y 75 casos) donde se obtuvo medición del diámetro apendicular.

Tabla 30. Asociación entre grupo y variables (porcentaje de neutrófilos y diámetro transversal del apéndice)

	OR	IC 95%	p-valor
Neutrófilos (%)	1,05	0,99 – 1,12	0,094
Diámetro			
<=6mm	1		
>6mm	83,9	17,7 – 398,2	<0,001***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de pertenencia a grupo AA. Estimación de OR ajustadas. Método con entrada forzosa para la entrada de variables.

Por tanto, la condición de un diámetro grande (>6 mm) fue el factor más relevante ($p<0,001$). Por sí sola es suficiente para alcanzar la predictibilidad óptima de AA. Si se aplica la incorporación forzosa de las variables, el porcentaje de neutrófilos mantiene también una fuerte relación ($p=0,094$).

Por tanto, el diámetro apendicular >6 mm es un componente clave de la calculadora de riesgo conjunto, con gran peso diagnóstico para identificar apendicitis. Por su parte, el porcentaje de neutrófilos, aunque no significativo por sí solo ($p=0,094$), podría contribuir al score global al captar la respuesta inflamatoria, especialmente si se analiza en combinación con otras variables.

Esta calculadora de riesgo al integrar un parámetro inflamatorio (porcentaje de neutrófilos) y un parámetro anatómico (diámetro apendicular), mejoraría la capacidad diagnóstica frente a evaluar cada parámetro de forma aislada.

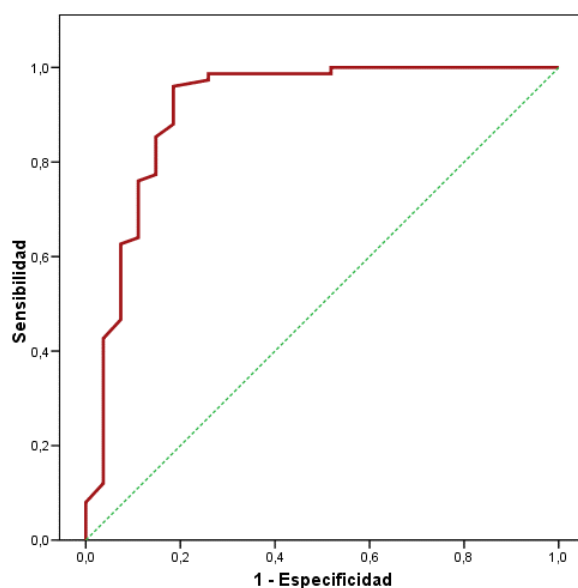


Figura 12. Curva ROC para modelo múltiple con porcentaje de neutrófilos y diámetro transversal del apéndice

La curva ROC del score conjunto que incluye el porcentaje de neutrófilos y el diámetro apendicular muestra un excelente rendimiento diagnóstico para AA, con un AUC de 0,913. Esto indica que la herramienta combinada tiene una alta S y E, siendo adecuada para apoyar la toma de decisiones clínicas en el diagnóstico de apendicitis.

A continuación exponemos los resultados del análisis de la curva ROC (AUC) y puntos de corte óptimo según índice de Youden:

Tabla 31. Validez predictiva del modelo múltiple (porcentaje de neutrófilos y diámetro del apéndice)

	Modelo
AUC (95% CI)	0.913 (0.834–0.992); p<0.001***
P. corte óptimo	0.53
Sensibilidad (%)	96.0%
Especificidad (%)	81.5%
VPP (%)	93.5%
VPN (%)	88.0%
Correctos (%)	92.1%

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Podemos concluir, que el score conjunto que tiene en cuenta porcentaje de neutrófilos y diámetro apendicular ofrece una herramienta poderosa para apoyar el diagnóstico de AA, con una alta S y buen rendimiento global (AUC > 0,9). Sin embargo, dado que la E y el VPN se ven moderadamente penalizados, su uso debe ser complementario y no exclusivo, recomendándose integrarlo dentro de un enfoque diagnóstico amplio que contemple hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

La AA es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico ⁹. Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la anamnesis y exploración física, pudiéndose ayudar de marcadores inflamatorios, pruebas de imagen o escalas de predicción clínica.

En los últimos años se han realizado múltiples trabajos con el objetivo de identificar biomarcadores séricos predictivos, que ayuden a identificar o seleccionar pacientes que estén cursando con una AA ^{31-55; 79-101}, o al menos descartar niños que estén cursando con otro tipo de patología, con el fin de evitar procedimientos diagnósticos más caros o invasivos. Se han propuesto numerosos biomarcadores e incluso paneles de múltiples biomarcadores como el APPY-1 ¹⁰⁰⁻¹⁰¹, sin embargo, los resultados han sido discretos y muy dispares, por lo que si bien estos avances son prometedores, se necesita más investigación para validar su aplicación clínica, sobre todo en el ámbito pediátrico, ya que cuanto más pequeño es el niño, más difícil es la aproximación diagnóstica.

Según los resultados del estudio realizado, los valores de leucocitos, neutrófilos, INL y TNF-alfa fueron los que mejor discriminaron AA. La escala PAS, que tiene en cuenta algunos de los parámetros analíticos anteriormente mencionados (valor absoluto de leucocitos y neutrófilos), encontró diferencias significativas para el diagnóstico entre los valores de riesgo bajo y alto. Por su parte, la ecografía, se mostró como una herramienta diagnóstica útil, presentando los parámetros analizados (diámetro transversal y presencia de signos indirectos) OR elevadas.

A continuación comentaremos algunos de los aspectos que nos han parecido más destacables de los resultados obtenidos.

7.1 UTILIDAD CLÍNICA DE LOS HALLAZGOS

7.1.1 Aplicación práctica del Pediatric Appendicitis Score

El DA agudo inespecífico es el principal proceso que requiere diagnóstico diferencial con la apendicitis en la práctica clínica ¹⁰²⁻¹⁰³, de ahí la necesidad de escalas que discriminen adecuadamente cuadros más graves, que requieran una intervención precoz ³. Este hecho coincide con los resultados obtenidos en nuestra muestra, siendo el 45% de los controles diagnosticados de DA inespecífico al alta de urgencias.

En las últimas décadas, se han desarrollado diversas escalas de predicción clínico-analítica para el diagnóstico de apendicitis, asociándose su uso clínico a un incremento de la precisión diagnóstica.

PAS es la mejor evaluada en pacientes pediátricos, aunque debe ser interpretada con cautela, sobre todo en niños pequeños, ya que no está validada en menores de 4 años ³⁻⁴.

Esta escala, que utiliza parámetros clínicos y analíticos (valor absoluto de leucocitos y neutrófilos del hemograma) a los que asigna una puntuación, categoriza a los pacientes según el riesgo de sufrir una apendicitis en diferentes subgrupos: riesgo bajo (1-3 puntos), intermedio (4-6) o alto (7-10). Se le reconoce utilidad para estratificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, en los que puede ser innecesario realizar otras pruebas diagnósticas, no siendo necesarios más estudios ante valores de riesgo bajo o aconsejando valoración por cirugía ante valores de riesgo alto ¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Algunos estudios recomiendan realizar una ecografía solo ante niveles de riesgo intermedio (4-6), ya que ante niveles de riesgo bajo podría aumentar los falsos positivos (y, por tanto, el número de cirugías innecesarias), aportando poco ante valores de riesgo alto o actuando incluso como factor confusor por el significativo número de falsos negativos asociados a apendicitis perforadas ¹⁰⁶.

Queremos hacer una mención especial a la utilidad de los marcadores tradicionales (leucocitos, neutrófilos y PCR) usados tradicionalmente para el

diagnóstico de AA, que pueden ser analizados en una analítica sanguínea desde urgencias, como ya proponen algunos estudios como el de Prada-Arias M. et al³ y su utilidad dentro de la escala clínica de predicción de apendicitis, PAS. En este trabajo ³ proponen la sustitución en la escala PAS del ítem temperatura por valor de PCR ($p < 0,001$; AUC 0,64, S 43,2%, E 79,7%; punto de corte 25,5 mg/L)³. Según los resultados obtenidos en nuestra investigación, en cuanto a la capacidad discriminativa de PCR y la ausencia de fiebre en la mayoría de los niños diagnosticados de AA de nuestra muestra, podría aumentar la discriminación de la escala PAS la sustitución del ítem temperatura por un valor de PCR determinado.

En cuanto al resto de parámetros clínicos analizados en la escala dentro de nuestro estudio, la presencia de vómitos, anorexia y signo de Blumberg, fueron los ítems clínicos que presentaron mejores resultados, no siendo ninguno de ellos significativo. Por el contrario, estos resultados muestran cierto paralelismo, con mejores cifras en cuanto a significación estadística ($p < 0,001$) en el trabajo de Prada-Arias et al. ³, para las variables dolor con tos, salto y/o percusión (excluyendo dolor en FID por estar presente en todos los pacientes) y anorexia.

Por último, hay que destacar los principales inconvenientes encontrados en cuanto al uso del PAS, ya que esta escala no está validada en niños pequeños, y su fiabilidad puede disminuir si el médico no tiene experiencia en su aplicación, pudiendo ofrecer puntuaciones diferentes en los ítems clínicos medidos.

Por todo lo anteriormente expuesto, se sugiere el uso de esta escala como herramienta de apoyo, pero no como criterio exclusivo de decisión.

7.1.2 Interpretación de los biomarcadores más útiles (leucocitos, neutrófilos, índice neutrófilo linfocito, Factor de necrosis tumoral alfa)

En la siguiente tabla se presenta el resumen de todos los biomarcadores analizados, evaluados por su capacidad diagnóstica. Se incluyen los valores del AUC, S, E, así como una valoración cualitativa de su utilidad diagnóstica. Estos parámetros permiten comparar el rendimiento de cada biomarcador en la detección de AA:

Tabla 32. Resumen de biomarcadores analizados

Biomarcador	Tipo	Origen	AUC	S	E	Utilidad diagnóstica
Leucocitos	Clásico	Sangre	0,829	92,5%	70,0%	Alta
Neutrófilos (valor absoluto)	Clásico	Sangre	0,836	86,3%	71,3%	Alta
Neutrófilos (porcentaje)	Clásico	Sangre	0,818	96,3%	51,3%	Alta
PCR	Clásico	Sangre	0,637	46,3%	80,0%	Baja
INL	Clásico	Sangre	0,797	86,3%	60,0%	Aceptable
PADM	Emergente	Sangre	No disponible	No disponible	No disponible	No significativo
PTX3	Emergente	Sangre	No disponible	No disponible	No disponible	No significativo
IL6	Emergente	Sangre	No disponible	No disponible	No disponible	No significativo
TNF-alfa	Emergente	Sangre	0,959	88,8%	92,5%	Excelente
A2GRL	Emergente	Orina	No disponible	No disponible	No disponible	No significativo

(S: sensibilidad; E: especificidad)

7.1.2.1 Biomarcadores clásicos: utilidad y limitaciones

Los marcadores inflamatorios más utilizados en el diagnóstico de AA son la cifra absoluta de leucocitos y neutrófilos y la determinación sérica de PCR, no encontrándose hasta ahora ningún otro parámetro que ofrezca mejores resultados ⁷⁹.

La S y la E de la cifra de leucocitos y neutrófilos para el diagnóstico de apendicitis es muy variable en la literatura, con cifras del 55-90% y del 43-66%, respectivamente ^{31; 108-109}. Su baja E es debida a que también se elevan en muchos otros procesos inflamatorio y/o infecciosos que pueden cursar con dolor FID ^{2; 110}. Tienen mayor utilidad en las primeras 24 horas de evolución, pues los procesos inflamatorios e infecciosos se asocian a la activación de los neutrófilos en las primeras 3-6 horas del inicio del proceso ¹¹¹.

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 ³¹ (coincidiendo con los valores de los puntos de corte de nuestra muestra).

La PCR es un marcador bioquímico de inflamación inespecífico, cuya síntesis se inicia a las 4-6 horas del estímulo, duplicándose su concentración cada 8 horas,

de manera que su nivel sanguíneo se eleva de manera significativa a partir de las 12-24 horas ¹¹². La S y E 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 ^{109; 113}. El poder de discriminación de la PCR ante una sospecha de AA no es alto (especialmente en estadios iniciales) ^{3; 109; 114}, pero sí es útil para diferenciar la apendicitis no complicada de la complicada (PCR entre 10-50 mg/L se asocia a apendicitis no complicada, siendo más probable la existencia de complicación cuando supera estos niveles) ^{33; 79}. Valores de PCR > 15,5 mg/L fueron sugestivos de AA en nuestra muestra.

Se ha observado que la combinación de diferentes marcadores inflamatorios incrementa el poder discriminatorio y predictivo de apendicitis. Algunos estudios proponen los valores absolutos de leucocitos o neutrófilos como marcadores con mejor rendimiento para descartar apendicitis pediátrica; con precisión mejorada combinando el valor de leucocitos y PCR. En el metanálisis de Fawcner-Corbett et al. ³¹ la combinación de leucocitos ($>10,0 \times 10^9$ /L) junto a PCR (> 10 mg/L) incrementó la S hasta el 97% (95% IC 0.93 a 0.99). El marcador más específico fue PCR (≥ 50 mg/L, E 87% (95% IC 0.80 a 0.91)) o su combinación con leucocitos ($>10,0 \times 10^9$ /L y ≥ 50 mg/L, E 93% (95% IC 0.91 a 0.95)) ³¹. En cuanto a los resultados de nuestra muestra, los valores absolutos de leucocitos y neutrófilos, presentaron las mejores AUC de los parámetros extraídos en la analítica urgente, presentando una mayor S el valor absoluto de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos. Por su parte, el marcador más específico fue el valor de PCR.

Prada-Arias et al. ³ concluyen que la consideración conjunta de PCR ($>25,5$ mg/L) con la cifra de leucocitos y neutrófilos es especialmente útil en el diagnóstico de apendicitis.

En nuestra muestra, los valores de leucocitos, neutrófilos (valor absoluto y porcentaje) y PCR, extraídos de la analítica, fueron significativamente superiores en el grupo con apendicitis. Fueron los biomarcadores con mayores AUC, y por tanto mayor poder de discriminación de AA extraídos de una analítica básica realizada desde urgencias pediátricas. Estos resultados coinciden con otros estudios publicados en la literatura científica ^{31; 79-85}.

Estos biomarcadores presentan la ventaja de ser fácilmente accesibles desde cualquier centro hospitalario español, pudiendo incluso acceder a ellos en las urgencias de algunos centros, mediante pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia o sistemas point-of-care testing (POCT) ¹⁰⁷ teniendo el resultado en unos 15 minutos (dependiendo del equipo los tiempos pueden variar), lo que podría reducir el tiempo diagnóstico.

En conclusión, los valores de la analítica sanguínea con mejor rendimiento para descartar apendicitis pediátrica son el valor absoluto de leucocitos o neutrófilos (coincidiendo estos resultados con nuestra muestra); con precisión mejorada combinando el valor de leucocitos y PCR. Estas pruebas podrían realizarse mediante POCT en combinación con escalas de predicción clínica ³¹.

7.1.2.2 Índice neutrófilo linfocito: un marcador coste-efectivo

Nos parece interesante destacar el papel del INL (cociente absoluto del conteo de neutrófilos y linfocitos), que actúa como un marcador de inflamación sistémica y ha sido estudiado en una gran cantidad de escenarios médicos diversos, desde la patología quirúrgica como la apendicitis ^{32-36; 115-118}, enfermedad cardiovascular ¹¹⁹, patología infecciosa ¹²⁰ o sepsis ¹²¹, entre otros.

En algunos estudios ^{32-36; 115-118}, a destacar el desarrollado recientemente por Delgado-Miguel C. et al.³³ específicamente en población pediátrica, se observó que un valor elevado podría estar asociado con la presencia de apendicitis (AUC: 0,879 para el diagnóstico de apendicitis negativa, punto de corte: 2,65, S 84,2%, E 83,8%)³³, datos similares a los de nuestra muestra. Otros estudios asocian la elevación de su valor en mayor proporción (punto de corte: 5,74 - 9,7) en casos de AA complicadas en población adulta ^{34; 116-118}, o pediátrica (con valores también más elevados que en AA no complicadas (en caso de peritonitis INL >8.75 o absceso > 10.5) ¹²²⁻¹²³.

En cuanto a su fisiopatología, el INL aumenta la precisión diagnóstica con respecto a los recuentos de neutrófilos y de leucocitos porque la respuesta inmune desencadenada por factores infecciosos, isquémicos o inflamatorios produce un aumento del recuento de neutrófilos mediado por factores de crecimiento en progenitores hematopoyéticos y un descenso en el recuento de

linfocitos debido a la apoptosis mediada por el TNF-alfa. Por tanto, en la apendicitis habría una respuesta inflamatoria que puede resultar en una neutrofilia y/o una linfopenia, lo que aumentaría dicho índice ^{33; 124}.

Es un índice sencillo de realizar desde el punto de atención al paciente, que no supondría un incremento del coste diagnóstico, ya que utilizaríamos los marcadores presentes en el hemograma o análisis rápido por POCT.

Sin embargo, debemos de tener en cuenta que el INL no es específico de apendicitis y podría estar elevado en otras condiciones inflamatorias y/o infecciosas, como mencionamos anteriormente ¹¹⁹⁻¹²¹.

Por lo tanto y según nuestros resultados para este parámetro, el INL tendría una buena validez predictiva para diagnosticar AA con punto de corte 3 (la mayoría de nuestros pacientes cursaron con cuadros no complicados), datos que apoyan algunos de los estudios existentes ³²⁻³⁶, por lo que proponemos que el INL podría ser útil como un marcador adicional para el diagnóstico de apendicitis, siempre como apoyo de otros parámetros, resultando fácil y coste-efectivo su realización desde urgencias. La medición de este parámetro podría ser especialmente útil en centros hospitalarios donde puede ser muy difícil y costoso el acceso a nuevos biomarcadores.

En conclusión, respecto a los marcadores clásicos, los leucocitos, neutrófilos e INL demostraron una buena capacidad discriminativa ($AUC > 0,79$), siendo accesibles, rápidos y económicos. La PCR, en cambio, mostró una utilidad limitada ($AUC 0,637$), especialmente en fases tempranas del cuadro. La combinación de estos marcadores, como ya proponen estudios recientes, podría mejorar la S diagnóstica, especialmente en centros sin acceso inmediato a pruebas de imagen.

7.1.2.3 Factor de necrosis tumoral alfa: un hallazgo inesperado y prometedor

El TNF-alfa es una proteína del grupo de las citocinas proinflamatorias, que ayuda a la activación y reclutamiento de macrófagos y/o neutrófilos, entre otras, perpetuando la respuesta inflamatoria. Estimula la producción de otras citocinas proinflamatorias como la IL1 y la IL6, amplificando la cascada inflamatoria. También aumenta la permeabilidad vascular, lo que favorece el edema y la

llegada de células inmunes al lugar de la infección. Cuando la respuesta inflamatoria es más intensa, como ocurre en casos complicados (AA perforadas y/o gangrenosas), tanto en niños como en adultos, sus niveles pueden ser más elevados, proponiéndolo algunos estudios como marcador diagnóstico y/o pronóstico, en combinación con otros marcadores, como la IL6 o los leucocitos ⁴⁸⁻⁵⁰.

Como dato a destacar, en nuestro estudio encontramos un descenso del valor de TNF-alfa en el grupo AA (valor medio: $12,5 \pm 6,7$ pg/ml) en comparación con el grupo control ($40,3 \pm 18,6$ pg/ml). El TNF-alfa presentó la capacidad discriminante máxima del modelo de entre los siete marcadores analizados.

En el estudio de Türkyilmaz et al.⁵⁰ realizado en población pediátrica podemos también observar unos niveles inferiores de TNF-alfa en el grupo AA, respecto al grupo control (no-AA) en la muestra estudiada a las 6 horas de la consulta en urgencias, no resultando significativo su valor ($p > 0,05$).

Esto podría ser debido a que el TNF-alfa es también un mediador de los procesos inflamatorios intestinales, siendo una de las principales citocinas implicadas en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal ⁹⁸ (la presencia de células productoras de TNF- α está incrementada en esta). Estas células se localizarían de forma predominante en la zona subepitelial en la colitis ulcerosa y en todo el grosor de la lámina propia en la enfermedad de Crohn, habiendo tratamientos dirigidos al bloqueo del TNF-alfa, que disminuirían la inflamación intestinal ¹³⁶. La mayoría de los pacientes que fueron incluidos en el grupo control fueron diagnosticados de enfermedades secundarias a procesos infecciosos-inflamatorios intestinales, como cuadros de gastroenteritis aguda, adenitis mesentérica y/o DA inespecífico secundario en su mayoría a procesos infecciosos intercurrentes en la infancia, que pudieron elevar el TNF-alfa en una mayor magnitud debido a la producción de una inflamación más generalizada del intestino, entre otros posibles factores ^{99; 125}. No se tuvieron en cuenta otros posibles factores que podrían modificar su valor, como el índice de masa corporal previo de cada paciente, que podría favorecer un estado proinflamatorio basal en estos niños ¹²⁶⁻¹²⁷. Por lo que podríamos hipotetizar que la elevación de TNF-alfa secundario en su mayoría a cuadros infecciosos y/o inflamatorios digestivos generalizados ⁹⁸, haría menos probable estar ante un cuadro de apendicitis. La

mayoría de nuestros diagnósticos de apendicitis correspondieron a casos no complicados, con inflamación localizada en FID, no observando un aumento de los niveles de TNF-alfa ante casos de AA-complicada, por lo que podría ser un buen discriminador para realizar un diagnóstico diferencial ante cuadros, con afectación del sistema digestivo en su mayoría, no sugestivos de apendicitis simple o complicada, según nuestros resultados.

No encontramos tampoco diferencias de sus niveles debidos a diferencias en el tiempo de evolución del cuadro, ya que tanto en grupo control como el grupo-AA consultaron con tiempos de evolución similares.

Así pues, a pesar de que su papel como mediador de la respuesta inflamatoria aguda y crónica en numerosas enfermedades, como su papel diagnóstico y/o pronóstico de las mismas sigue estando en investigación, este biomarcador sigue siendo protagonista de múltiples estudios en la actualidad. Son múltiples los trabajos que lo han relacionado con una gran variedad de patologías, desde la insuficiencia cardíaca ¹²⁸, a la artritis reumatoide ^{99; 129}, la psoriasis ¹³⁰, la infección por VIH ¹³¹ o la enfermedad inflamatoria intestinal ¹³², entre otras, con la posibilidad de administrar tratamientos dirigidos en algunos casos. Son necesarios más estudios al respecto que nos ayuden a resolver todas estas incógnitas planteadas.

Muchos de los mediadores analizados se asocian frecuentemente con una amplia gama de procesos infecciosos o inflamatorios (frecuentes en la población infantil), por lo que sigue siendo poco probable que un único biomarcador identifique a los niños con AA de aquellos con otras causas alternativas de dolor FID. Por lo tanto, es más probable que se necesite una combinación de biomarcadores para maximizar la precisión, S y E al diagnosticar la apendicitis en población pediátrica ¹²⁶.

Como inconvenientes destacar que fue necesario el análisis del TNF-alfa en el laboratorio de la universidad (con externalización de la muestra), con el incremento del gasto y tiempo que esto puede suponer, en el proceso diagnóstico.

Como conclusión y por todo lo anteriormente expuesto, consideramos que su utilidad como marcador inverso de AA merece ser explorada en estudios posteriores.

7.1.2.4 Biomarcadores emergentes: Proadrenomedulina, Pentraxina-3, Interleucina-6 y Alfa-2-glicoproteína rica en leucina

Estos biomarcadores no mostraron diferencias significativas entre grupos. Aunque algunos estudios han sugerido su utilidad en adultos o en casos complicados, en esta muestra pediátrica no aportaron valor diagnóstico adicional.

La A2GRL se ha propuesto en numerosos trabajos como un biomarcador prometedor en el diagnóstico de la AA en niños. Este reactante de fase aguda se ha identificado en suero, orina y saliva de pacientes con apendicitis, aunque su función fisiológica exacta aún no se comprende completamente ⁵¹⁻⁵².

Su especial interés en pediatría radica en la detección de esta proteína en orina o saliva, lo que podría conducir al desarrollo de pruebas rápidas y no invasivas para el niño.

La A2GRL es una proteína secretora tipo 1 de fase aguda cuya expresión es regulada por los mediadores de respuesta de la fase aguda. Es una glicoproteína sérica de 312 aminoácidos de los cuales 66 son de leucina con peso molecular de 34 a 36 KDa y consiste en una única cadena de polipéptidos unida con un oligosacarido de galactosamida y cuatro de glucosamina. Las concentraciones se incrementan durante infecciones microbianas y/o procesos oncológicos, probablemente como resultado de la respuesta hepática a las citocinas proinflamatorias. Se ha sugerido que esta proteína podría desempeñar un papel en las interacciones de adhesión entre linfocitos y el endotelio, y en la modulación de la expresión de diferentes tipos de receptores de superficie, lo que podría influir en la respuesta inflamatoria asociada a la apendicitis. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que dado que la A2GRL es un reactante de fase aguda puede estar elevado en otras patologías quirúrgicas, inflamatorias o infecciosas ⁵¹.

Hay multitud de estudios publicados en la literatura científica con opiniones encontradas en cuanto a su utilidad para el diagnóstico de AA ^{51-55; 87-89; 153-155}.

En nuestro estudio y según los resultados del modelo de regresión logística binaria simple para probabilidad de pertenencia al grupo AA, presentó una OR sin significación estadística ($p=0,297$) y un AUC $<0,5$, por lo que podemos concluir que las concentraciones urinarias de A2GRL no tuvieron una buena eficacia diagnóstica en niños con AA.

Aunque la A2GRL urinaria, en particular, no cumplió con las expectativas como prueba no invasiva, su potencial sigue siendo interesante por su facilidad de obtención. Serán necesarios más estudios al respecto que puedan dilucidar el valor real de la A2GRL urinaria para el diagnóstico de la AA en la infancia.

7.1.3 Ecografía: herramienta clave en manos entrenadas

El diagnóstico clínico de la apendicitis es difícil en el niño, debido entre otras causas, al amplio diagnóstico diferencial, a su presentación clínica atípica, o a la mayor dificultad diagnóstica y menor índice de sospecha, en niños muy pequeños.

El diagnóstico por imágenes de la apendicitis incluye ecografía, RMN y, con menos frecuencia, TAC ¹³³⁻¹³⁷. En cuanto a la RMN y al TAC, estas tienen algunas desventajas como ser dependientes del operador, costosas, tener disponibilidad limitada fuera de los centros terciarios y el riesgo de una mayor exposición a radiación, especialmente en lo que respecta al TAC.

Por lo que, la ecografía se ha propuesto como una herramienta eficaz, accesible en la mayoría de centros hospitalarios y cada vez más centros de salud españoles, demostrando ser útil para establecer el diagnóstico definitivo de esta patología ^{49; 138-139}, como concluimos en este trabajo. Algunos estudios proponen incluso que su rendimiento diagnóstico puede llegar a ser superior a la clínica y al laboratorio ¹³⁸, aumentando su certeza diagnóstica asociándola a estos parámetros. Los resultados obtenidos en el presente estudio son coincidentes con los de la literatura científica, y confirman que la ecografía es una herramienta útil para el diagnóstico de AA en el niño.

No podemos olvidar que esta también tiene algunos inconvenientes, como ser operador dependiente, no estar disponible en todos los centros sanitarios (o no haber un radiólogo disponible para su realización y/o interpretación) o ser más difícil su realización en el paciente obeso ¹⁴⁰, entre otras limitaciones, lo que podría aumentar errores o el tiempo diagnóstico ¹⁴¹.

En cuanto al diagnóstico ecográfico ¹⁴²⁻¹⁴⁶, algunos de los parámetros ya comentados ampliamente previamente, que debemos tener en cuenta son principalmente: diámetro transversal del apéndice mayor a 6 mm, apéndice no compresible, presencia de apendicolito, aumento de la vascularización visualizada en el Doppler color y/o presencia de signos indirectos (hiperecogeneidad de la grasa circundante, presencia de líquido libre o presencia de colecciones (abscesos) o signos de perforación).

Según nuestros hallazgos, el resultado de la ecografía fue un notable predictor del diagnóstico. Cuando la ecografía fue normal no hubo ningún caso de AA. Cuando concluyó AA, en el 95,2% se confirmó el diagnóstico. Un hallazgo en ecografía de AA elevó la OR de AA casi 700 veces ($p < 0,001$). De entre los signos ecográficos estudiados, destacamos el diámetro transversal y la presencia de signos indirectos, que presentaron OR muy elevadas. El diámetro medio en el grupo AA fue de 9.21 mm respecto a los 4.95 mm del grupo control. El impacto de 1 mm adicional resultó en una elevación de la OR de casi 7 veces ($p < 0,001$). De los niños del grupo AA, 76 presentaron signos indirectos. Finalmente se confirmó el diagnóstico de AA histopatológicamente en 78, de los 80 niños analizados, pudiendo concluir que la ecografía por sí sola, tiene una gran discriminación diagnóstica, siendo en ocasiones superior a la clínica y/o laboratorio, como proponen algunos estudios ¹³⁸.

Podemos concluir, que la ecografía demostró ser altamente predictiva, especialmente cuando se identificaron hallazgos directos (diámetro > 6 mm) o signos indirectos. Su valor diagnóstico fue superior al de cualquier marcador aislado, y su combinación con parámetros analíticos (como el porcentaje de neutrófilos) alcanzó una AUC de 0,980. Esto refuerza la necesidad de formar a los pediatras en técnicas POCUS (Point-of-Care Ultrasound o ecografía en el punto de atención) para reducir tiempos diagnósticos y dependencia de otros especialistas.

7.1.4 Calculadoras de riesgo: hacia una medicina personalizada

La combinación de parámetros analíticos y/o ecográficos se propone como la mejor opción en la actualidad para el diagnóstico de AA en la infancia.

Proponemos varias calculadoras de riesgo con acceso a través de un código QR que combinan tanto parámetros analíticos como ecográficos, para mejorar la precisión diagnóstica de esta entidad clínica.

La calculadora de riesgo para discriminar pacientes con AA, que tiene en cuenta parámetros analíticos como son el porcentaje de neutrófilos y valor de TNF-alfa (resultados del modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de pertenencia al grupo AA), se propone como mejor score (AUC 0,983, $p < 0,001$, S 91,3%, E 96,3%), según los datos analizados por el modelo.

Por su parte, la calculadora de riesgo que tiene en cuenta parámetros analíticos (porcentaje de neutrófilos) y ecográficos (diagnóstico ecográfico de AA), para el diagnóstico de AA (resultados del modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de pertenencia a grupo AA) tuvo también una excelente capacidad discriminante (AUC 0,980, $p < 0,001$, S 96,3%, E 96,3%).

Por tanto, podemos concluir que los modelos combinados desarrollados en este trabajo (analítico y analítico-ecográfico) mostraron una capacidad diagnóstica excelente, superando ampliamente al PAS. Estas herramientas, fácilmente implementables en entornos clínicos mediante hojas de cálculo o apps, podrían optimizar la toma de decisiones, reducir cirugías innecesarias y mejorar la eficiencia del sistema sanitario.

7.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como en toda investigación clínica, este estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados.

En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos a otros contextos asistenciales con

características diferentes, tanto en cuanto a la población atendida como a los recursos disponibles.

El tamaño muestral, aunque adecuado para los objetivos planteados, podría considerarse limitado para validar de forma definitiva algunos de los biomarcadores emergentes analizados. Además, la disponibilidad de recursos materiales y económicos condicionó la posibilidad de realizar determinaciones de biomarcadores en tiempo real, lo que obligó a externalizar algunas muestras, como en el caso del TNF-alfa, incrementando los costes y tiempos del proceso diagnóstico.

Otro aspecto a tener en cuenta es la dificultad inherente al diagnóstico de AA en niños pequeños, quienes suelen presentar síntomas inespecíficos y consultar precozmente en urgencias. En nuestra muestra, el tiempo medio de evolución del DA fue de 24,9 horas, lo que podría haber influido en la expresión de algunos biomarcadores, especialmente aquellos que requieren más tiempo para alcanzar niveles detectables.

La recogida de muestras, especialmente de orina, también presentó dificultades logísticas, lo que limitó el análisis completo de algunos biomarcadores como la A2GRL. Asimismo, la implicación del personal médico en la inclusión de pacientes se vio afectada durante el periodo de pandemia por COVID-19, lo que redujo la tasa de inclusión y dificultó la recogida sistemática de datos y muestras.

Finalmente, es importante señalar que todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado, lo que, si bien garantiza el cumplimiento ético, pudo introducir un sesgo de selección al excluir a aquellos cuyos tutores no aceptaron participar.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que los resultados obtenidos son sólidos y abren nuevas vías de investigación, especialmente en lo que respecta a la utilidad combinada de parámetros clínicos, analíticos y ecográficos en el diagnóstico de la AA pediátrica.

7.3 IMPLICACIONES PRÁCTICAS

Los hallazgos de este estudio tienen importantes implicaciones para la práctica clínica diaria.

En primer lugar, se confirma que la combinación de síntomas clínicos, escalas de predicción como el PAS, biomarcadores clásicos y ecografía mejora significativamente la precisión diagnóstica en niños con sospecha de AA.

El PAS se consolida como una herramienta útil para estratificar el riesgo, aunque debe ser interpretado con cautela y siempre en combinación con otros parámetros. En este sentido, los valores de leucocitos, neutrófilos e INL demostraron ser buenos predictores de AA, fácilmente accesibles desde una analítica básica realizada en urgencias. La posibilidad de obtener estos resultados mediante POCT podría reducir considerablemente los tiempos diagnósticos y de espera, con la consiguiente disminución de posibles complicaciones asociadas y sin un incremento significativo del coste.

El TNF-alfa, aunque no mostró el comportamiento esperado, presentó una excelente capacidad discriminativa, lo que sugiere su posible utilidad como marcador inverso en el diagnóstico diferencial de cuadros inflamatorios abdominales no apendiculares. Este hallazgo, novedoso y prometedor, merece ser explorado en estudios posteriores.

La ecografía, por su parte, se reafirma como una herramienta diagnóstica clave, especialmente cuando es realizada por personal entrenado. Son muchos los estudios que promueven las técnicas POCUS¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ ya que la realización de la técnica por el médico que recibe al paciente disminuiría considerablemente los tiempos diagnósticos y se evitaría derivar al paciente a centros con médico radiólogo, con el consiguiente aumento en tiempos de espera y la posible morbilidad asociada a un retraso diagnóstico. Esta estrategia, además, permitiría una atención más resolutive en centros de menor complejidad. La formación en técnicas POCUS para pediatras podría reducir la dependencia de radiólogos, acortar los tiempos de espera y mejorar la eficiencia del sistema sanitario. Creemos que son necesarios programas que promuevan la formación en ecografía al médico pediatra dentro del programa formativo de la especialidad¹⁵¹⁻¹⁵², por el gran beneficio que esto supondría en la población infantil y la

idoneidad de esta técnica en la infancia por su seguridad, no invasividad, reproducibilidad y utilidad clínica en manos expertas.

Las calculadoras de riesgo desarrolladas en este estudio, basadas en modelos combinados de parámetros analíticos y ecográficos, ofrecen una herramienta práctica y de fácil implementación para optimizar la toma de decisiones clínicas. Su uso podría contribuir a reducir el número de cirugías innecesarias, mejorar la utilización de recursos y aumentar la seguridad del paciente.

7.4 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo abren múltiples líneas de investigación que podrían contribuir a mejorar el diagnóstico de la AA en la infancia.

En primer lugar, se propone seguir explorando la utilidad de biomarcadores como el TNF-alfa, no solo como marcador positivo, sino también como posible indicador inverso en el diagnóstico diferencial de cuadros abdominales.

Futuros estudios serán necesarios para confirmar la utilidad diagnóstica de los biomarcadores analizados (PADM, PTX3, TNF-alfa, IL6), en especial los menos invasivos para el niño como es la A2GRL urinaria. Su implementación podría facilitar el diagnóstico en niños pequeños, donde la obtención de muestras sanguíneas puede ser más compleja.

Otra línea de investigación relevante es la optimización de la escala PAS mediante la inclusión de nuevos parámetros, como la PCR, o la adaptación de sus ítems a diferentes grupos etarios. También se propone evaluar el valor del INL como marcador complementario en la analítica urgente, dada su sencillez, bajo coste y buena capacidad discriminativa.

En cuanto a las herramientas diagnósticas, se sugiere investigar el impacto de la implementación de pruebas POCT para el análisis del porcentaje de neutrófilos, así como la efectividad de la ecografía POCUS realizada por pediatras entrenados. Estas estrategias podrían reducir los tiempos diagnósticos y mejorar la atención en servicios de urgencias pediátricas.

La investigación médica también debería continuar explorando nuevos biomarcadores para mejorar el diagnóstico de apendicitis. Son necesarios más

estudios en este ámbito, que ayuden a mejorar la precocidad y E diagnóstica de la AA en la infancia.

Por último, hay que mencionar que la incorporación de tecnologías basadas en inteligencia artificial y aprendizaje automático (machine learning) se presentan como prometedoras en un futuro. La revisión sistemática para el diagnóstico de la apendicitis pediátrica realizada por Chekmeyan M y Liu SH en 2025¹⁵⁶ destaca que estas herramientas permiten analizar de forma eficiente grandes volúmenes de datos clínicos (incluidos síntomas, parámetros analíticos e imágenes diagnósticas) para identificar patrones complejos que podrían pasar desapercibidos mediante el análisis convencional. La implementación futura de sistemas de inteligencia artificial y machine learning en los servicios de urgencias pediátricas podría contribuir a una mejora en la precisión diagnóstica, disminuyendo tanto los falsos positivos como los negativos, y reduciendo intervenciones quirúrgicas innecesarias. Además, su integración en la práctica clínica favorecería una toma de decisiones más rápida y objetiva, optimizando los recursos hospitalarios. No obstante, aunque la evidencia es prometedora, será necesario validar estas herramientas en contextos clínicos reales antes de su adopción generalizada y superar las barreras tecnológicas y éticas asociadas a su aplicación.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

Según los resultados extraídos del presente trabajo:

1. En cuanto a la presentación clínica, los vómitos (OR=2,31; $p=0,011$), la anorexia (OR=2,54; $p=0,004$) y el signo de Blumberg positivo (OR=2,29; $p=0,038$) presentaron asociación significativa con el grupo AA.
2. El PAS mostró una capacidad diagnóstica aceptable (AUC 0,774; $p<0,001$), lo que respaldó su uso como herramienta de apoyo en la evaluación de la apendicitis en niños. Fue especialmente buen discriminador ante valores de riesgo bajo y alto (OR=20,6; $p<0,001$). Sin embargo, debido a que su capacidad discriminativa no fue excelente, se recomienda utilizar el PAS junto con otros hallazgos clínicos y/o estudios complementarios para mejorar la precisión diagnóstica y evitar errores.
3. Los parámetros analíticos clásicos como son la leucocitosis (AUC 0,829; $p=0,001$) y neutrofilia (valor absoluto y porcentaje, AUC 0,836 y 0,818 respectivamente; $p < 0,001$), tradicionalmente incluidos en el PAS, presentaron una capacidad diagnóstica de AA muy buena.
4. El aumento de PCR, presentó una capacidad diagnóstica de AA baja (AUC 0,637; $p=0,003$).
5. En INL (AUC 0,797; $p<0,001$) presentó una capacidad diagnóstica de AA aceptable.
6. La elevación de TNF-alfa en el grupo control presentó una capacidad diagnóstica excelente (AUC 0,959; $p<0,001$). Este fue el biomarcador de entre todos los analizados con mayor poder de discriminación.

7. El resto de biomarcadores (IL6, PADM, PTX3 y A2GRL urinaria) no mostraron diferencias entre grupos.

8. La ecografía resultó una técnica diagnóstica de AA buena. Un hallazgo en ecografía de AA elevó la OR de AA casi 700 veces (OR=682,5; $p<0,001$). El diámetro transversal medido estuvo también significativamente asociado al diagnóstico. El impacto de 1 mm adicional produjo una elevación de la OR de casi 7 veces (OR=6,84; $p<0,001$). La presencia de signos indirectos determinó también una elevada probabilidad de diagnóstico de AA (OR=975,3; $p<0,001$).

9. La calculadora de riesgo analítico (porcentaje de neutrófilos y TNF-alfa), se propuso como mejor score conjunto, mostrando una capacidad diagnóstica de AA excelente (AUC 0,983; $p<0,001$; S, E, VPN, VPP >90-95%).

10. La calculadora de riesgo analítico-ecográfico (porcentaje de neutrófilos y diagnóstico ecográfico) mostró una capacidad diagnóstica de AA excelente (AUC 0,980; $p<0,001$, S, E, VPP, VPN > 95%).

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Cheong LH, Emil S. Determinants of appendicitis outcomes in Canadian children. *J Pediatr Surg*. 2014;49:777-781. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.02.074>
2. 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(1):15.
3. Prada-Arias M, Salgado-Barreira A, Montero-Sánchez M, Fernández-Eire P, García-Saavedra S, Gómez-Veiras J, Fernández-Lorenzo JR. Apendicitis versus dolor abdominal agudo inespecífico: evaluación del Pediatric Appendicitis Score. *An. Pediatr* 2018;88(1):32–38. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.01.006
4. Samuel M. Pedíatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002;37:877-881.
5. Planella-Cornudella M, et al. Utilidad del Pediatric Appendicitis Score y la ecografía abdominal en el diagnóstico de apendicitis aguda. *Cir Pediatr*. 2019; 32 (3):128-34.
6. Peris-Pérez ML, Flores-Fuentes M, Moreno-Granero P, Peris S, Morales-Pulachet A. Evaluación de la ecografía como método diagnóstico en urgencias de la apendicitis aguda: nuestra experiencia. *SERAM* 2014. DOI: 10.1594/seram2014/S-0458.
7. Gómez-Corral J, Niño-Rojo C, de la Fuente-Olmos R. Actualización de la apendicitis aguda: hallazgos típicos y atípicos. *Radiología*. 2023;65(Supl 1). DOI: 10.1016/j.rx.2022.11.003.
8. Infante-Pina D. Dolor abdominal crónico y recurrente. *Pediatr Integral* 2019;XXIII (7):339–347.
9. 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.

10. Errázuriz FG, Corona EF. Dolor abdominal de origen orgánico en niños y adolescentes. *Rev Med Clin Las Condes*. 2011;22(2):168-175. DOI: 10.1016/S0716-8640(11)70409-6.
11. Williams GR. Presidential address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg*. 1983;197:495-506.
12. 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.
13. Schorlemmer GR, Herbst CA. Perforated neonatal appendicitis. *South Med J* 1983;76:536-7.
14. Bryant LR, Trinkle JK, Noonan JA. Appendicitis and appendiceal perforation in neonates. *Am Surg* 1970;36:523-5.
15. Álvarez-Bernaldo de Quirós M, Cáceres-Zamora A, Asensio-Holgado C, Barroso-López B, Teruel-Belenguer R, Blanco-Suárez A. Apendicitis aguda en niños menores de cinco años. *An Esp Pediatr*. 1997;46:351-6.
16. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW et al. The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Ann Surg*. 2017;266(2):237-241. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002188.
17. Casado-Méndez PR, Gallardo-Arzuaga RL, Ferrer-Macadán CE, Labrada-González D. Variantes morfométricas del apéndice cecal en el vivo. *Revista Médica Electrónica*. 2014;36(1):49-59.
18. Pityński K, Skawina A, Gorczyca J, Kitliński M, Kitliński Z. Arterial vascularization of the vermiform appendix in human fetus. *Folia Morphol (Warsz)*. 1992;51(2):159-64.
19. Randal-Bollinger R, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J Theor Biol*. 2007;249(4):826-31.
20. Wakeley, C. P. Position of the vermiform appendix as ascertained by analysis of 10 000 cases. *J Anat* 1933;67:277-283.

21. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, et al. Does this child have appendicitis? JAMA 2007;298:438-451. DOI: 10.1001/jama.298.4.438.
22. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, et al. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet. 2015;386(10000):1278-1287. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
23. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE Jr, y cols. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. Ann Surg 1990;211(2):165-171. DOI: 10.1097/00000658-199002000-00008.
24. Moris D, Paulson EK, Pappas TN. Diagnosis and Management of Acute Appendicitis in Adults: A Review. JAMA. 2021;326(22):2299–2311. DOI:10.1001/jama.2021.20502
25. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum*/ *necrophorum*. Gut 2011;60: 34–40. DOI: 10.1136/gut.2009.191320.
26. Cuervo JL. Apendicitis Aguda. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2014;56(252):15-31.
27. Korn O. Apendicitis aguda sin dolor o "El paraíso de los tontos": Caso clínico. Revista médica de Chile. 2008;136(12):1559-1563. DOI: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008001200008>
28. Tamames S. Apendicitis aguda. En Cirugía Tamames S y Martinez C (eds). Editorial Médica Panamericana, Madrid 2000;pp 157-61.
29. Rungs-Brown DR, Víctor-Baldin A, Muñoz-Hinojosa J, Valdés-Castañeda A, Gómez-Palacio M. Exploración física del abdomen agudo y sus principales signos como una práctica basada en la evidencia. Cir gen. 2015;37(1-2):32-37.
30. Dubón Peniche MC, Ortiz Flores A. Apendicitis aguda, su diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Cirug Apar Dig. 2014;57(4):126-32.
31. Fawcner-Corbett D, Hayward G, Alkhmees M, Van-Den-Bruel A, Ordóñez-Mena JM, Holtman GA. Diagnostic accuracy of blood tests of inflammation in paediatric appendicitis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(11):e056854. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-056854

32. Nawaz G, Qayum M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Predictive Ability of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Acute Appendicitis, *British Journal of Surgery*.2021;108(6):znab259.535.DOI: 10.1093/bjs/znab259.535
33. Delgado-Miguel C, Munoz-Serrano A, San-Basilioa M, Miguel-Ferreroa M, Ceano-Vivas M, Martínez L. Utilidad del índice neutrófilo-linfocito en la detección de apendicectomías negativas. *An. Pediatr* 2023;98:12–18. DOI: 10.1016/j.anpedi.2021.12.003
34. Guevara-Castro LE, Alburquerque-Melgarejo J, Virú-Flores H, Alberto-de-la-Cruz-Vargas J, Ezequiel-Roque-Quezada JC, Herrera-Matta JJ. Índice neutrófilo linfocito un marcador predictivo para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada. *Rev. Cir.* 2022;74(5):473-479. DOI: 10.35687/s2452-454920220051525
35. Esquivel-Esquivela N, Horta-Baasb G. Índice neutrófilos-linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Una evaluación de su precisión diagnóstica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):317-324. DOI: 10.5546/aap.2022.317
36. Zambrano-Andrade FI, Acuña-Chong MG, Coello-Blacio OM, Andrade-Montalván CA. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de apendicitis aguda. *Polo del Conocimiento* 2017;2(7):345-356. DOI:10.23857/pc.v2i7.245
37. Abouhamda A. Pentraxin-3, Interleukin-6, and Acute Appendicitis: Biomarkers That Need Further Exploration. *Cureus*. 2020;12(8):e9991. DOI: 10.7759/cureus.9991.
38. Gul VO, Destek S. Using pentraxin-3 for diagnosing acute appendicitis and predicting perforation: A prospective comparative methodological study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(1):21- 29. DOI: 10.14744/tjtes.2019.27916.
39. Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jun 7;148(11):501-510. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.02.024.
40. De La Torre-Prados M, Garcia-De la Torre A., Enguix A. et al. Pro-adrenomedullin as prognostic biomarker in the sepsis. *Crit Care* 2013;17 (2):33. DOI: 10.1186/cc11971

41. Li Q, Wang BS, Yang L, Peng C, Ma LB, Chai C. Assessment of adrenomedullin and proadrenomedullin as predictors of mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42(7):416-424. DOI: 10.1016/j.medin.2017.10.013.
42. Mallick A, Januzzi Jr JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):514-525 DOI: 10.1016/j.recesp.2015.02.009
43. Oikonomopoulou N, Míguez-Navarro C, Rivas-García A, García-Gamiz M, López-López R, Oliver-Sáez P, Riaño-Méndez B, Farfan-Orte T, Lobato-Salinas Z, Rúbies-Olives J, Llena-Isla P, Lancho-Monreal EM. Assessment of proadrenomedullin as diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2019;37(7):1289-1294. DOI: 10.1016/J.AJEM.2018.09.038
44. Míguez C, Souverbielle CT, Haro A, Guerrero G, Pérez-Egido L, García-Gamiz M, Marañón R. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am. J. of Emerg. Med*. 2016;34(12):2298-2305. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.08.032.
45. Di Mitri M, Parente G, Bonfiglioli G, Thomas E, Bisanti C, Cordola C, Vastano M, Cravano S, Collautti E, Di Carmine A, D'Antonio S, Gargano T, Libri M, Lima M. IL-6 Serum Levels Can Enhance the Diagnostic Power of Standard Blood Tests for Acute Appendicitis. *Children (Basel)*. 2022;20;9(10):1425. DOI: 10.3390/children9101425
46. Arredondo-Montero J, Bardají-Pascual C, Bronte-Anaut M, López-Andrés N, Antona G, Martín-Calvo N. Diagnostic performance of serum interleukin-6 in pediatric acute appendicitis: a systematic review. *World J Pediatr*. 2022;18(2):91-99. DOI: 10.1007/s12519-021-00488-z.
47. Haghi AR, Kasraianfard A, Monsef A, Kazemi AS, Rahimi S, Javadi SMR. The diagnostic values of procalcitonin and interleukin 6 in acute appendicitis. *Turk J Surg*. 2018 Nov 20;35(1):1-3. DOI: 10.5152/turkjsurg.2018.4113
48. Wu HP, Lin CY, Chang KC, et al. Changes in levels of serum cytokines and chemokines in perforated appendicitis in children. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6076. DOI: 10.3390/ijms25116076.

49. Yang S, Wang M; Yang L, Ning N. Valor diagnóstico de la ecografía abdominal en pacientes con apendicitis aguda y análisis de la expresión de factores inflamatorios relacionados. *Invest. clín* [online]. 2024;65(1):27-36. DOI: 10.54817/ic.v65n1a03.
50. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Elbeğ S, Moralioglu S, Demirtola A, Demiroğullari B, Ozen IO, Başaklar AC, Kale N. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(8):723-31. DOI: 10.1080/00365510600975251.
51. Machado-Montero H, Salazar W, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla Y, Suárez-Torres I. Alfa2-glicoproteína rica en leucina urinaria en pacientes con apendicitis aguda. *Avan Biomed* 2015;4:3-8.
52. Arredondo-Montero J, Pérez-Riveros BP, Bueso-Asfura OE, Rico-Jiménez M, López-Andrés N, Martín-Calvo N. Leucine-Rich Alpha-2-Glycoprotein as a non-invasive biomarker for pediatric acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(7):3033-3044. DOI: 10.1007/s00431-023-04978-2.
53. Kharbanda AB, Rai AJ, Cosme Y, Liu K, Dayan PS. Novel serum and urine markers for pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2012 Jan;19(1):56-62. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01251.x.
54. Kentsis A, Ahmed S, Kurek K, Brennan E, Bradwin G, Steen H, Bachur R. Detection and diagnostic value of urine leucine-rich α -2-glycoprotein in children with suspected acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 2012;60:78-83. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2011.12.015.
55. Yap TL, Fan JD, Chen Y, Ho MF, Choo CS, Allen J, Low Y, Jacobsen AS, Nah SA. A novel noninvasive appendicitis score with a urine biomarker. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):91-96. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.025.
56. 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. DOI: 10.2214/ajr.176.2.1760289.

57. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. DOI: 10.1056/NEJMra072149.
58. 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. DOI: 10.1001/jama.282.11.1041.
59. 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. DOI: 10.1148/radiol.2411050913.
60. Leeuwenburgh MM, Wiezer MJ, Wiarda BM, et al. Accuracy of MRI compared with ultrasound imaging and selective use of CT to discriminate simple from perforated appendicitis. *Br J Surg* 2014;101:e147–55. DOI: 10.1002/bjs.9350.
61. 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. DOI: 10.2214/AJR.15.14544.
62. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278-1287. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
63. Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, Kohlwes RJ. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2004; 141: 537–46. DOI: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00011.
64. Estey A, Poonai N, Lim R. Appendix not seen: the predictive value of secondary inflammatory sonographic signs. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29:435-9. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318289e8d5.
65. Arévalo-Espejo OJ, Moreno-Mejía ME, Ulloa-Guerrero LH. Apendicitis Aguda: HALLazgos radiológicos y enfoque actual de las imágenes diagnósticas. *Rev Colomb Radiol*. 2014;25(1):3877-88.

66. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, Claudon M, Clevert D, Nicolau C, Nyhsen C, Owens CM. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging*. 2016;7(2):255-63. DOI: 10.1007/s13244-016-0469-6.
67. Sağ S, Basar D, Yurdadoğan F, Pehlivan Y, Elemen L. Comparison of Appendicitis Scoring Systems in Childhood Appendicitis. *Turk Arch Pediatr*. 2022;57(5):532-537. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22076.
68. Pogorelić Z, Rak S, Mrklić I, Jurić I. Prospective validation of Alvarado score and Pediatric Appendicitis Score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(3):164168. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000375.
69. Sencan A, Aksoy N, Yıldız M, Okur Ö, Demircan Y, Karaca I. The evaluation of the validity of Alvarado, Eskelinen, Lintula and Ohmann scoring systems in diagnosing acute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(3):317-321. DOI: 10.1007/s00383-014-3467-0.
70. Kharbanda AB. Appendicitis: do clinical scores matter? *Ann Emerg Med* 2014;64:373-375. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.05.002.
71. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*. 2002 Jun;37(6):877-81. DOI: 10.1053/jpsu.2002.32893.
72. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:e2156 DOI: 10.1136/bmj.e2156.
73. Martín-Pedraz L, Obando-Pacheco P, Santos-Sebastián MM. Infecciones intraabdominales. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;2:245-257.
74. Daskalakis K, Juhlin C, Pahlman L. The use of pre- or postoperative antibiotics in surgery for appendicitis: a systematic review. *Scand J Surg* 2014;103:14–20. DOI: 10.1177/1457496913497433.
75. Gonzalez-Lopez SL et al. Apendicitis aguda en el niño: guía de práctica clínica. *Rev Cubana Pediatr [online]*. 2020;92(4)

76. Lamps LW. Appendix. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 11thEd. Philadelphia: Elsevier Inc. 2018. p. 617-43. DOI: 10.1016/B978-0-323-26339-9.00048-2.
77. Soler-Vaillant R, Mederos-Curbelo ON, Galiano-Gil JM. Apendicitis aguda. En: Soler Vaillant R, Mederos Curbelo ON, editores. Cirugía. Afecciones quirúrgicas frecuentes. T II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2018. p. 246-59.
78. Hernández-Orduña J. Clasificación práctica de la gravedad y manejo médico-quirúrgico de la apendicitis aguda. Cir. gen. 2020;42(4):263-273. DOI: 10.35366/101395
79. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. World J Emerg Surg, 2012. Aug 6;7(1):27. DOI: 10.1186/1749-7922-7-27
80. Naqvi SA, Thompson GC, Joffe AR, Blackwood J, Martin DA, Brindle M, Barkema HW, Jenne CN. Cytokines and Chemokines in Pediatric Appendicitis: A Multiplex Analysis of Inflammatory Protein Mediators. Mediators Inflamm. 2019;21:2359681. DOI: 10.1155/2019/2359681
81. Withers AS, Grieve A, Loveland JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients. S Afr J Surg. 2019;57(4):40. DOI: 10.17159/2078-5151/2019/v57n4a2953
82. Benito J, Acedo Y, Medrano L, Barcena E, Garay RP, Arri EA. Usefulness of new and traditional serum biomarkers in children with suspected appendicitis. Am J Emerg Med. 2016;34(5):871-876. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.02.011
83. Zviedre A, Engelis A, Tretjakovs P, Jurka A, Zile I, Petersons A: Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children. Medicina. 2016;52:291-297. DOI: 10.1016/j.medici.2016.10.002
84. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna, GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost–benefit trade-off analysis. Surg. Endosc. 2016;31(3):1022–1031. DOI: 10.1007/s00464-016-5109-1

85. Huckins DS, Simon HK, Copeland K, Spiro DM, Gogain J, Wandell M. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1323. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.06.016
86. Saeed K, Legramante JM, Angeletti S, Curcio F, Miguens I, Poole S, Tascini C, Sozio E, Del Castillo JG. Mid-regional pro-adrenomedullin as a supplementary tool to clinical parameters in cases of suspicion of infection in the emergency department. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021 Apr;21(4):397-404. DOI: 10.3390/jcm11154543
87. Mahalik SK, Bandyopadhyay D, Tripathy BB et al. Diagnostic accuracy of Leucine-rich α -2 glycoprotein (LRG) as a urinary biomarker in pediatric appendicitis: a prospective observational pilot study from Eastern India. *Ann Pediatr Surg.* 2021;17:22. DOI: 10.1186/s43159-021-00090-y
88. Rainer TH, Leung LY, Chan C, Leung YK, Cheng NM, Lai P, Cheung YS, Graham CA. Circulating human leucine-rich α -2-glycoprotein 1 mRNA and protein levels to detect acute appendicitis in patients with acute abdominal pain. *Clin Biochem.* 2017 Jun;50(9):485-490. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.010
89. Salö M, Roth B, Stenström P, Arnbjörnsson E, Ohlsson B. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(8):795-804. DOI: 10.1007/s00383-016-3918-x
90. Octavius GS, Muljono MP, Budiputri CL. Serum pentraxin-3 in diagnosing acute appendicitis in patients with acute abdominal pain: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Surgery.* 2023 May;173(5):1122-1128. DOI: 10.1016/j.surg.2023.01.007
91. Arredondo-Montero J, Antona G, Bronte-Anaut M, Bardají-Pascual C, Ros-Briones R, Fernández-Celis A, Rivero-Marcotegui A, López-Andrés N, Martín-Calvo N. Diagnostic performance of serum pentraxin-3 in pediatric acute appendicitis: a prospective diagnostic validation study. *Pediatr Surg Int.* 2022 Dec 1;39(1):27. DOI: 10.1007/s00383-022-05289-7
92. Anand S, Pakkasjärvi N, Bajpai M, Krishnan N, Goswami C, Suominen JS, Yadav DK, Goel P. Utility of pentraxin-3 as a biomarker for diagnosis of acute

appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2022;38(8):1105–1112. DOI: 10.1007/s00383-022-05149-4

93. Duman L, Cesur Ö, Kumbul Doğuç D, Çelik S, Karaibrahimoğlu A, Savaş MÇ. Diagnostic value of serum pentraxin 3 level in children with acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(5):699–704. DOI: 10.14744/tjtes.2020.23258

94. Ates U, Bahadır K, Ergun E, Gollu G, Durmaz M, Gunay F, Erguder I, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Dindar H, Cakmak M. Determination of pentraxin 3 levels in diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Int.* 2020;62(5):624–628. DOI: 10.1111/ped.14131

95. Gul VO, Destek S. Using pentraxin-3 for diagnosing acute appendicitis and predicting perforation: A prospective comparative methodological study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020 Jan;26(1):21-29. DOI: 10.14744/tjtes.2019.27916

96. Oztan MO, Aksoy-Gokmen A, Ozdemir T, Müderris T, Kaya S, Koyluoglu G. Pentraxin-3: A strong novel biochemical marker for appendicitis in children. *Am J Emerg Med.* 2019;37(10):1912-1916. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.01.010

97. Hu C, Zhou Y, Liu C, Kang Y. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock. *Oncotarget* 2018;9:5125–36. DOI: 10.18632/oncotarget.23701

98. Souza RF, Caetano MAF, Magalhães HIR, Castelucci P. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2023 May 14;29(18):2733-2746. DOI: 10.3748/wjg.v29.i18.2733

99. Fragoso JM, Vargas-Alarcón G, Jiménez-Morales S, Reyes-Hernández OD, Ramírez-Bello J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gaceta Médica de México.* 2014;150:334-44.

100. González-del Castillo J, Ayuso FJ, Trenchs V, Martinez-Ortiz de Zarate M, Navarro C, Altali K, Fernandez C, Huckins D, Martín-Sánchez FJ. 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. DOI: 10.1136/emered-2015-205259.

101. Arredondo-Montero J, Bardají-Pascual C, Antona G, Bronte-Anaut M, López-Andrés N, Martín-Calvo N. Diagnostic performance of calprotectin and APPY-1 test in pediatric acute appendicitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023 Apr;49(2):763-773. DOI: 10.1007/s00068-022-02000-2. Erratum in: *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023 Apr;49(2):775. DOI: 10.1007/s00068-022-02037-3.

102. Barker PA, Jutley RS, Youngson GG. Hospital re-admission in children with non-specific abdominal pain. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:341-3. DOI: 10.1007/s00383-002-0807-2.

103. Pennel DJ, Goergen N, Driver CP. Nonspecific abdominal pain is a safe diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2014;49(11):1602-4. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.06.014.

104. Goldman RD, Carter S, Stephens D, Antoon R, Mounstephen W, Langer JC. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *J Pediatr.* 2008;153:278-82. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.01.033.

105. Bhatt M, Joseph L, Ducharme FM, Dougherty G, McGillivray D. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2009;16:591-6. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00445.x.

106. Arias MP, Vázquez JL, Barreira AS, Veiras JG, Saavedra SG, Eire PF, Sánchez MM, Lorenzo JF. Apendicitis versus dolor abdominal agudo inespecífico: rendimiento diagnóstico de la ecografía. *Cir Pediatr.* 2017;30:146-51.

107. Oliver Sáez P, et al. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). *Rev Lab Clin.* 2016;9(2):60-80 DOI: 10.1016/j.labcli.2016.03.003

108. Paajanen H, Somppi E. Early childhood appendicitis is still a difficult diagnosis. *Acta Paediatr.* 1996;85:459-62. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14061.x.

109. Stefanutti G, Ghirardo V, Gamba P. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: Are they helpful? *J Pediatr Surg.* 2007;42:773-6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.12.028.
110. Hale DA, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, Jaques DP. Appendectomy: A contemporary appraisal. *Ann Surg.* 1997;225:252-61. DOI: 10.1097/00000658-199703000-00003.
111. Van Leeuwen HJ, van Der Tol M, van Strijp JA, verhoef J, van Kessel KP. The role of tumour necrosis factor in the kinetics of lipopolysaccharide-mediated neutrophil priming in whole blood. *Clin Exp Immunol.* 2005;140:65-72. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02748.x.
112. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res.* 2011;168(1):70-5. DOI: 10.1016/j.jss.2009.10.029.
113. Calvo Rigual F, Sendra Esteve S, Mialaret Lahiguera A, Montagud Beltrán E, Llanes Domingo S, Medrano González J. The value of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in children. *An Esp Pediatr.* 1998;48:376-80.
114. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2005;23:449-53. DOI: 10.1016/j.ajem.2004.10.013.
115. Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W, et al. The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Digestive Surgery* 2015;32:459-63. DOI: 10.1159/000440818 2.
116. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surgery Today* 2015;46:84-9. DOI: 10.1007/s00595-015-1125-3
117. Ahmed S, Jha A, Ali FM, Ghareeb AE, Garg D, Jha M. Sensitivity and Specificity of the Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49:632-8.
118. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gokce EI, Seker G, Tunc G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish*

Journal of Trauma and Emergency Surgery 2014;20:19-22. DOI: 10.5505/tjtes.2014.20688

119. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophillymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. ANZ Journal of Surgery 2015;85:414-19. DOI: 10.1111/ans.13036 3.

120. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cross-sectional Study. J Med Virol. 2020 Jun 9;92(11):2573–2581. DOI:10.1002/jmv.26061

121. Rehman FU, Khan A, Aziz, Iqbal M, Mahmood S, Ali N. Neutrophils to Lymphocyte Ratio: Earliest and Efficacious Markers of Sepsis. Cureus 2020;12:e10851. DOI: 10.7759/cureus.10851

122. Delgado-Miguel C, Munoz-Serrano AJ, Barrena-Delfa S, Núñez-Cerezo V, Estefanía K, Velayos M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of peritonitis in acute appendicitis in children. Cir Pediatr. 2019;32:185-9.

123. Delgado-Miguel C, Munoz-Serrano AJ, Núñez V, Estefanía K, Velayos M, Miguel-Ferrero M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a predictor of postsurgical intraabdominal abscess in children operated for acute appendicitis. Front Pediatr. 2019 Oct 29;7:424. DOI:10.3389/fped.2019.00424

124. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts: Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102:5-14.

125. León-Regal M, Alvarado-Borges A, de Armas-García J, Miranda-Alvarado L, Varens-Cedeño J, Cuesta-del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Revista Finlay [revista en Internet]. 2015;5(1):47-62.

126. Gul Ali, Yilmaz Resul. Determination of inflammation by TNF-alpha and IL-10 levels in obese children and adolescents. Nutr. Hosp. 2024;41(4):788-792. DOI: 10.20960/nh.05064.

127. Carrizo Teresita del R., Díaz Elba I., Velarde María S., Prado María M., Bazán María C., Abregú Adela V. Factor de necrosis tumoral alfa en una población infanto-juvenil con sobrepeso. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2013;73(4):310-314.
128. Charakida M, Halcox J. Factor de necrosis tumoral alfa en la insuficiencia cardíaca: más preguntas que respuestas. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(5):470-2.
129. Cañas-Dávila CA, Iglesias-Gamarra A. Tristetraprolina: Proteína reguladora del TNF- α de importancia patogénica en artritis reumatoide. *Acta Med Colomb*. 2006;31(3):113-119.
130. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E. Estudio de los polimorfismos genéticos de la región promotora del TNF- α en pacientes españoles afectados de psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(4):0–307. DOI:10.1016/j.ad.2011.10.002
131. Aukrust P, Liabakk NB, Muller F, Lien E, Espevik T, Froland SS. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection - correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J Infect Dis* 1994;169:420-4. DOI: 10.1093/infdis/169.2.420.
132. Casellas i Jordà F. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina Clínica*. 2004;123(16):627–634. DOI: 10.1016/S0025-7753(04)74622-9
133. Aspelund G, Fingeret A, Gross E, Kessler D, Keung C, Thirumoorthi A, Oh PS, Behr G, Chen S, Lampl B, Middlesworth W, Kandel J, Ruzal-Shapiro C. Ultrasonography/MRI versus CT for diagnosing appendicitis. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):586-93. DOI: 10.1542/peds.2013-2128.
134. Shah SR, Sinclair KA, Theut SB, et al. Computed tomography utilization for the diagnosis of acute appendicitis in children decreases with a diagnostic algorithm. *Ann Surg*. 2016;264:474–81. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001867.
135. Hwang ME. Sonography and computed tomography in diagnosing acute appendicitis. *Radiol Technol*. 2018;89:224–37.

136. Dibble EH, Swenson DW, Cartagena C, et al. Effectiveness of a staged US and unenhanced MR imaging algorithm in the diagnosis of pediatric appendicitis. *Radiology*. 2018;286:1022-1029. DOI: 10.1148/radiol.2017162755.
137. Koberlein GC, Trout AT, Rigsby CK, et al. ACR Appropriateness Criteria Suspected Appendicitis-Child. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:S252–63. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.02.022.
138. Armas-Álvarez AL. *Validez y confiabilidad diagnósticas de la ecografía en apendicitis aguda en niños* [Tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2021. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10347/27111>
139. Cundy TP, Gent R, Frauenfelder C, Lukic L, Linke RJ, Goh DW. Benchmarking the value of ultrasound for acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2016 Dec;51(12):1939-1943. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.009.
140. Love BE, Camelo M, Nouri S, et al. Ultrasound accuracy in diagnosing appendicitis in obese pediatric patients. *Am Surg*. 2017;83:1063–7.
141. Di Saverio S., Podda M., De Simone B. et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15 (1):27. DOI: 10.1186/s13017-020-00306-3
142. Fallon SC, Orth RC, Guillerman RP, et al. Development and validation of an ultrasound scoring system for children with suspected acute appendicitis. *Pediatr Radiol*. 2015;45:1945–52. DOI: 10.1007/s00247-015-3443-4
143. Arévalo O, Moreno M, Ulloa L. Apendicitis aguda: hallazgos radiológicos y enfoque actual de las imágenes diagnósticas. *Rev Colomb Radiol*. 2014;25(1):3877-88.
144. Partain KN, Patel A, Travers C, McCracken CE, Loewen J, Braithwaite K, Heiss KF, Raval MV. Secondary signs may improve the diagnostic accuracy of equivocal ultrasounds for suspected appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2016 Oct;51(10):1655-60. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.03.005.
145. Telesmanich ME, Orth RC, Zhang W, Lopez ME, Carpenter JL, Mahmood N, Jadhav SP, Guillerman RP. Searching for certainty: findings predictive of

appendicitis in equivocal ultrasound exams. *Pediatr Radiol*. 2016 Oct;46(11):1539-45. DOI: 10.1007/s00247-016-3645-4.

146. Sivit CJ. Diagnosis of acute appendicitis in children: spectrum of sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Jul;161(1):147-52. DOI: 10.2214/ajr.161.1.8517294.

147. Doniger SJ, Kornblith A Point-of-care ultrasound integrated into a staged diagnostic algorithm for pediatric appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Feb;34(2):109-115. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000773.

148. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the Emergency Department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2017;24:523-51. DOI: 10.1111/acem.13181.

149. Nicole M, Desjardins MP, Gravel J. Bedside sonography performed by emergency physicians to detect appendicitis in children. *Acad Emerg Med*. 2018;25(9):1035-41. DOI: 10.1111/acem.13445.

150. Boyle MJ, Lin-Martore M, Graglia S. Point-of-care ultrasound in the assessment of appendicitis. *Emerg Med J*. 2023 Jul;40 (7):528-531. DOI: 10.1136/emermed-2022-212433.

151. Mayordomo-Colunga J et al. Ecografía a pie de cama: ¿es el momento de incluirla en la formación del pediatra? *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(3):206.e1-206.e13. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.06.012.

152. Parri N, Berant R, Giacalone M, Jones SD, Friedman N; REPEM POCUS collaboration. Dissemination and Use of Point-of-Care Ultrasound by Pediatricians in Europe: A Research in European Pediatric Emergency Medicine Network Collaborative Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2022 Oct 1;38(10):e1594-e1600. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002767.

153. Salö M, Roth B, Stenström P, Arnbjörnsson E, Ohlsson B. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(8):795–804. DOI: 10.1007/s00383-016-3918-x.

154. Yap TL, Fan JD, Ho MF, Choo CSC, Ong LY, Chen Y. Salivary biomarker for acute appendicitis in children: a pilot study. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(5):621–627. DOI: 10.1007/s00383-020-04645-9.
155. Kakar M, Berezovska MM, Broks R, Asare L, Delorme M, Crouzen E, Zviedre A, Reinis A, Engelis A, Kroica J, Saxena A, Petersons A. Serum and Urine Biomarker Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein 1 Differentiates Pediatric Acute Complicated and Uncomplicated Appendicitis. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(5):860. DOI: 10.3390/diagnostics11050860
156. Chekmeyan M, Liu SH. Artificial intelligence for the diagnosis of pediatric appendicitis: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2025;92:18-31. DOI:10.1016/j.ajem.2025.02.023.

ANEXOS

10 ANEXOS

10.1 ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS POR PARTE DEL PERSONAL MÉDICO

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

PACIENTE CODIGO -

SEXO-----EDAD-----FECHA-----

DIAGNOSTICO-

PEGATINA ANALITICA-

CLINICA		ANALITICA		ECOGRAFIA	
DOLOR PERIUMBILICAL		LEUCOCITOS		PAS	
DOLOR FID		NEUTROFILOS %		APENDICITIS	
HORAS EVOLUCION		NEUTROFILOS		ADENITIS	
FIEBRE		LINFOCITOS		NORMAL	
NAUSEAS		INL		NO CONCLUYENTE	
VOMITOS		PCR		OTROS	
ANOREXIA		IL6			
SENSIBILIDAD FID		PTX3			
BLUMBERG		TNF α			
		PADM			
		A2GRL			

EVOLUCION:

CIRUGIA

REPITE ECOGRAFIA
OPERADO
AP

DOMICILIO

RECONSULTA
REPITE ECOGRAFIA

INGRESO

REPITE ECOGRAFIA
DIAS DE INGRESO
DIAGNÓSTICO AL ALTA

NOTA:

10.2 ANEXO 2: HOJA INFORMATIVA Y AUTORIZACIÓN PARA PADRES Y TUTORES LEGALES

HOJA DE INFORMACIÓN Y AUTORIZACIÓN PARA PADRES Y TUTORES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:” VALORACION DE MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRUEBAS DE IMAGEN EN APENDICITIS AGUDA EN PEDIATRIA”

Datos del investigador principal: Ana Rodríguez Varela

Centro al que pertenece: Hospital Universitario Doctor Peset

El dolor abdominal en niños es una consulta frecuente en pediatría. Actualmente no existe ninguna prueba que nos confirme sin lugar a dudas que este dolor abdominal sea una apendicitis o no, salvo la intervención quirúrgica. Con el fin de buscar algún marcador analítico que nos oriente en el diagnóstico de apendicitis aguda estamos realizando un estudio en nuestro hospital; para dicho estudio solicitamos su colaboración dado que necesitamos analizar la sangre niño extraída (sin tener que pinchar más al menor) y/u orina y estudiar marcadores que nos puedan ayudar en un futuro. Estas muestras serán analizadas en la Universidad de Valencia y los resultados incorporados al estudio, sin retraso en el diagnóstico ni en las pruebas urgentes que realizamos en el hospital ahora.

Les garantizamos que todos los datos que se obtengan de la participación en el estudio serán almacenados con un código y en un lugar seguro, de acceso restringido. En todo el proceso se seguirá la Ley de Protección de Datos (Ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre) y otras leyes vigentes aplicables. Los resultados globales serán conservados, siempre manteniendo la confidencialidad de los datos y respetando el anonimato de los menores.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el

Si, como padre/madre o representante legalmente autorizado, usted permite que su hijo(a) participe, debe rellenar el formulario de consentimiento que aparece al final de esta carta para que quede incluido en el mismo. Les informamos que en el caso de que su hijo sea mayor de 12 años se le entregará una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento, que deberá firmar. De dicho consentimiento se realizarán dos copias, una de las cuales les será entregada.

Agradecerles de antemano la participación en el estudio.

Yo, D/D^a-----como
padre/madre/tutor legal del menor de nombre -----

He leído el resumen de la Información proporcionado. Entiendo que la participación de mi hijo(a) en el estudio es estrictamente voluntaria y anónima. También entiendo mi derecho a poder obtener más información sobre el estudio, a modificar los datos erróneos y a cancelar la participación sin perjuicio para el menor.

Autorizo con esta firma al uso de los datos, análisis de las muestras y difusión de los resultados en ámbito médico. Confirmo con la presente que el otro progenitor (en el caso de no estar presente) no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.

En Valencia, a -----de ----- del-----

Firma:

Confidencialidad:

La Ley Orgánica 3/2018, del 5 de Diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Reglamento (UE) 2016/679 general de protección de datos, según figura en el documento adjunto.

Contacto en caso de dudas: aliciamarsebastian@gmail.com

10.3 ANEXO 3: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE ADOLESCENTE MAYOR DE 12 AÑOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO ADOLESCENTES MAYORES DE 12 AÑOS

El dolor abdominal es una consulta frecuente entre los niños. Es importante diferenciar este dolor de una apendicitis ya que esta última obliga a una operación quirúrgica. Para poder diferenciarlo estamos haciendo un estudio en este hospital y la universidad de Valencia.

Necesitamos tu autorización para poder analizar tu sangre y buscar en ella algún dato que nos sirva para saber qué tipo de dolor tienes. Esto no implica que tengamos que pincharte más solo que podemos analizar un poco de la sangre (y/u orina) que te hemos sacado y estudiarla. Los resultados tardaran semanas y no interfieren en todas las pruebas que te hacemos en urgencias en este momento.

Todos los datos serán anónimos y confidenciales, (solo el investigador principal los conocerá) y se conservaran siguiendo la Ley de Protección de Datos (Ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre) y otras leyes vigentes aplicables.

Esperamos que sea de tu interés y podamos contar así con tu apoyo y colaboración:

Yo-----

(nombre y apellidos) en calidad de participante menor de edad, de-----años.

He entendido el estudio y mi participación, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido información suficiente sobre el estudio de dolor abdominal.

He hablado con -----(nombre del médico)
Comprendo que la participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He recibido toda la información pertinente adaptada a mi nivel de entendimiento y estoy de acuerdo en participar. Y presto mi conformidad a usar mis datos, analizar mi suero y difundir los resultados con fines médicos.

En Valencia, a ----- de ----- del-----

Firma participante:

Firma del médico/a :

10.4 ANEXO 4: TABLA DE RESULTADOS

Tabla 33. Valor TNF-alfa según diagnóstico ecográfico

		TNFa							
		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
ECOGRAFIA	Total	160	26,4	19,7	,0	108,9	11,3	18,6	38,1
	Normal	35	36,5	16,5	10,2	87,6	26,2	32,1	46,1
	AA	68	15,3	12,9	,0	77,0	9,2	12,1	15,0
	AA flemonosa	5	11,9	5,7	7,0	21,2	8,1	10,3	12,9
	AA gangrenosa	3	8,1	3,3	5,9	11,9	5,9	6,4	11,9
	AA gangrenosa en punta	1	11,9	.	11,9	11,9	11,9	11,9	11,9
	AA perforada	6	12,6	4,6	8,6	20,7	8,6	11,6	14,5
	Adenitis	21	37,7	15,2	9,3	72,9	30,1	38,1	44,1
	Colitis	1	85,5	.	85,5	85,5	85,5	85,5	85,5
	Enteritis	1	64,5	.	64,5	64,5	64,5	64,5	64,5
	Ileitis	3	74,9	30,0	52,2	108,9	52,2	63,5	108,9
	Invaginación	1	36,1	.	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1
	Invaginación ileo-ileal/AA	1	9,7	.	9,7	9,7	9,7	9,7	9,7
	Quiste anexial	2	35,8	23,1	19,5	52,2	19,5	35,8	52,2
	Torsión ovárica	1	32,1	.	32,1	32,1	32,1	32,1	32,1
	No concluyente	11	37,6	15,1	18,6	62,5	22,4	36,1	46,1