



DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA

Área de Cirugía

FACULTAD DE MEDICINA

Análisis de los factores predictores
de la apendicitis aguda complicada

TESIS DOCTORAL

Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor por:

Andrés García Marín

Director

Antonio Compañ Rosique

Alicante, 2017



D. Antonio F. Compañ Rosique, Profesor Titular de Cirugía del departamento de Patología y Cirugía de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTORES DE LA APENDICITIS AGUDA COMPLICADA”, ha sido realizado por D. Andrés García Marín bajo mi dirección y que se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Y para que conste firma la presente en Sant Joan d’Alacant a diecinueve de diciembre de dos mil dieciséis.



DÑA. SUSANA JIMÉNEZ MORENO, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

CERTIFICA:

Que, D. Andrés García Marín ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTORES DE LA APENDICITIS AGUDA COMPLICADA” cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant a diecinueve de diciembre de dos mil dieciséis.

Cuanto mayor es la ignorancia,
mayor es el dogmatismo

William Osler (1849-1919)

El primer atributo de un cirujano
es su insaciable curiosidad

Russell John Howard (1875-1942)

El mayor triunfo de la cirugía hoy en día
reside en encontrar maneras de evitar la cirugía

Robert Tuttle Morris (1857-1945)



Agradecimientos

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de un grupo de personas a las que quiero transmitir mi más sincero agradecimiento.

Al **Dr. Antonio Compañ Rosique**, no sólo por su continuo estímulo en el área investigadora, sino también por su amistad y guía que ha permitido culminar esta Tesis, por tener siempre la puerta abierta de su despacho ante cualquier problema y por haberme abierto la puerta para entrar en la Universidad Miguel Hernández.

Al **Dr. Fernando Turégano Fuentes**, por haber sido y ser mi maestro en el arte de la Cirugía, desde que te conocí como profesor en una clase de patología quirúrgica de la enfermedad ulcerosa hace 14 años, pasando por ser mi jefe durante la residencia hasta ahora, brindándome desde la distancia oportunidades para seguir conseguir construirme un camino sin olvidar nunca tu ayuda con la redacción de las publicaciones (todavía sigo soñando con las comas no puestas) y con el inglés.

Al **Servicio de Cirugía General 2 del Hospital General Universitario Gregorio Marañón** de Madrid, por los años de formación asistencial, investigadora y personal.

Al **Dr. Manuel Díez Miralles**, por sus símiles agrícolas y taurinos tan clarificantes y su amable persistencia para que finalizase esta Tesis.

Al **Dr. José María Rubio Cerdido**, por haberme mostrado el plano social de la cirugía, contagiado su interés por la historia, insistido en la importancia de finalizar esta Tesis y, en general, por haber sido un gran compañero de guardia durante estos años y una auténtica guía para conocer Alicante desde que llegué.

A la **Dra. Paloma Luri Prieto**, por haber sido el faro que me ha guiado y evitado que me perdiese en los momentos más intempestivos del viaje.

A la **Dra. Asunción Candela Gomis**, por su firme creencia en la evidencia científica y su colaboración en la toma de cultivos lo que ha facilitado la realización de esta Tesis.

A **José María Bellón**, estadístico del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su colaboración y enseñanzas en el campo de la Estadística.

Al **Dr. Domingo Orozco Beltrán**, por sus consejos estadísticos que me ayudaron a perfilar esta Tesis.

A todas las **Auxiliares Administrativas del Departamento de Patología y Cirugía** de la Universidad Miguel Hernández por esa labor inconmensurable que realizáis sin la cual todos los profesores no podríamos realizar nuestro trabajo y, en especial, a **María Eladia Clavel**, por haber aguantado con gran paciencia el estrés final de esta Tesis y a **Noelia Castellano Pascual** por esas conversaciones tan estimulantes para seguir adelante con ésta.

A **Jorge, Alberto, Teresa y Celia**, compañeros de residencia y amigos, por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos.

A **Mario, Carmen, Susana, Edel, María, Rumi, Fran y Macarena**, mis primeros residentes en el bautismo de fuego de adjunto, por vuestro apoyo y enseñanzas y, en especial, a uno de ellos, **Mario Mella**, por haber un catalizador en el desarrollo de esta Tesis Doctoral y un hombro en el que apoyarse en los momentos más dificultosos.

A **José Antonio Menéndez**, por haber conseguido con tu capacidad docente sembrar el interés por las Ciencias y la docencia, cuyo fruto ha surgido años después convirtiéndome en cirujano y profesor universitario. Todas tus enseñanzas perduran en mí en el día a día de mi profesión.

A todos los **profesores del Colegio Arzobispal de la Inmaculada y San Dámaso** por vuestra labor, muchas veces poco agradecida, para el desarrollo de la persona durante una etapa tan difícil como la adolescencia.

A mi madre **María del Carmen Marín**, por el esfuerzo realizado para poder llegar a este punto.

A mi hermano **Antonio** por su inestimable ayuda en el diseño de esta Tesis y en la gestión de su bibliografía ahorrándome tiempo y quebraderos de cabeza.

A mi abuelo **Antonio Marín Quesada**, ya fallecido, por todos los años que conviví en tu casa con todos los libros y recortes de medicina de principios del siglo XX que hicieron despertar en mí el interés por ésta.

A mi mujer **Mercedes**, por ser el motor principal de mi vida y por su continuo apoyo, sobre todo en los momentos más difíciles con los preparativos de nuestra boda y la crianza de nuestra pequeña Marieta, que ha nacido, crecido e ido alcanzando sus primeros logros entre los múltiples borradores que tanto le gusta pintar y el teclado del

ordenador que tanta ilusión le hace tocar. A **Marieta**, por hacer que todos los esfuerzos merezcan la pena y hacernos tan felices con su presencia. A **Félix**, por su interés desde pequeño en esta maravillosa profesión, queriendo ser como él siempre dice, cirujano general y del aparato digestivo.

A la **familia de Mercedes** por haberme convertido en manchego adoptivo y, en especial, a su madre María Consuelo que enfermó durante la realización de esta Tesis.

Y finalmente, a **todos los pacientes** por ser la razón de nuestro trabajo con una intención curativa, paliativa o de consuelo y, por supuesto, de investigación intentando conseguir un mayor entendimiento de la enfermedad... ese gran desconocido.



Índice general

Abreviaturas	17
Índice de tablas	19
Índice de figuras	23
Introducción	25
1.- Recuerdo histórico	27
2.- Epidemiología	30
3.- Etiopatogenia	30
4.- Anatomía patológica	31
5.- Tratamiento de la apendicitis aguda no complicada	32
5.1. Estudios comparativos: antibioticoterapia frente a apendicectomía.....	32
5.2. Protocolos de antibioticoterapia empírica en la infección intraabdominal....	36
6.- Factores predictores de apendicitis aguda complicada.....	40
7.- Justificación	42
Hipótesis y objetivos	45
Material y métodos	49
1.- Tipo de estudio.....	51
2.- Población a estudio	51
3.- Estudio radiológico.....	52
4.- Definiciones.....	52
5.- Diseño del estudio.....	53
5.1. Búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada.....	53
5.2. Análisis del modelo predictor de Jasper Jan Atema.....	54
5.3. Estudio microbiológico	55

6.- Cálculo tamaño muestral	56
7.- Parámetros analizados	57
8.- Método estadístico.....	58
Resultados	63
1.- Búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada.....	65
1.1. Variables clínicas.....	66
1.2. Variables analíticas	69
1.3. Variables radiológicas.....	76
1.4. Estudio de los puntos de corte de las variables	78
1.5. Variables Escalas diagnósticas de apendicitis	93
2.- Modelo predictor de apendicitis aguda complicada.....	94
2.1. Análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada.....	94
2.2. Creación de la escala predictora de apendicitis aguda complicada.....	97
3.- Análisis del modelo predictor de Jasper Jan Atema.....	102
3.1. Modelo ecográfico.....	103
3.2. Modelo tomográfico.....	104
4.- Estudio microbiológico	105
3.1. Aislamientos microbiológicos.....	106
4.2. Resistencias al tratamiento antibiótico.....	110
Discusión	113
1.- Factores predictores de apendicitis aguda complicada.....	117
2.- Modelo predictor de apendicitis aguda complicada.....	127
3.- Estudio microbiológico	130
4.- Debilidades y fortalezas del estudio	136

5.- Investigaciones futuras.....	137
Conclusiones	141
Resumen	145
Summary	155
Bibliografía	165



Abreviaturas

AA: apendicitis aguda.

AAC: apendicitis aguda complicada.

AANC: apendicitis aguda no complicada.

ABC ROC: área bajo la curva "*receiver operating characteristics*" (características operativas del receptor).

FC: frecuencia cardíaca.

FN: falsos negativos.

FP: falsos positivos.

IC: intervalo de confianza.

LRP: razón de probabilidad positiva (likelihood ratio positiva)

LRN: razón de probabilidad negativa (likelihood ratio negativa)

OR: odds ratio.

PCR: proteína C reactiva.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TC: tomografía computerizada.

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

Índice de tablas

Tabla I: principales estudios del manejo conservador de la apendicitis aguda.....	36
Tabla II: protocolo hospitalario local de la antibioticoterapia empírica en la infección intraabdominal	39
Tabla III: factores predictores de apendicitis aguda complicada	41
Tabla IV: modelo ecográfico y tomográfico predictor de apendicitis aguda complicada (Atema).....	42
Tabla V: análisis bivalente de la edad y los antecedentes personales	66
Tabla VI: análisis bivalente de las constantes al ingreso	68
Tabla VII: área bajo la curva de los parámetros clínicos.....	68
Tabla VIII: análisis bivalente de los resultados de la analítica sanguínea	70
Tabla IX: distribución del tipo de apendicitis aguda en función del período de evolución de síntomas y el rango de valores de la proteína C reactiva.....	71
Tabla X: área bajo la curva de los parámetros analíticos.....	73
Tabla XI: análisis bivalente de las características radiológicas	76
Tabla XII: características de los distintos parámetros radiológicos.....	77
Tabla XIII: características de los distintos puntos de corte de la edad.....	78
Tabla XIV: características de los distintos puntos de corte del tiempo de evolución de los síntomas (horas).....	79
Tabla XV: características de los distintos puntos de corte de temperatura y frecuencia cardíaca.....	79
Tabla XVI: características de los distintos puntos de corte de los leucocitos	80
Tabla XVII: características de los distintos puntos de corte de neutrófilos.....	81
Tabla XVIII: características de los distintos puntos de corte de los linfocitos.....	82
Tabla XIX: características de los distintos puntos de corte del cociente neutrófilos / linfocitos	83
Tabla XX: características de los distintos puntos de corte del cociente leucocitos / linfocitos	84
Tabla XXI: características de los distintos puntos de corte de los eosinófilos.....	85

Tabla XXII: características de los distintos puntos de corte del cociente neutrófilos / eosinófilos.....	86
Tabla XXIII: características de los distintos puntos de corte de bilirrubina.....	87
Tabla XXIV: características de los distintos puntos de corte de sodio	88
Tabla XXV: características de los distintos puntos de corte de la proteína C reactiva..	89
Tabla XXVI: características de los distintos puntos de corte del índice de Quick	90
Tabla XXVII: características del SRIS y SRIS modificado.....	91
Tabla XXVIII: área bajo la curva de los puntos de corte de los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos.....	92
Tabla XXIX: área bajo la curva de las escalas diagnósticas de la apendicitis aguda	93
Tabla XXX: análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada (modelo 1).....	94
Tabla XXXI: análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada (modelo 2).....	95
Tabla XXXII: análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada (modelo 3).....	96
Tabla XXXIII: escala predictora propia	97
Tabla XXXIV: características de los distintos puntos de corte de la escala predictora de apendicitis aguda complicada	98
Tabla XXXV: características de los distintos puntos de corte de la escala predictora de apendicitis aguda complicada (2ª)	98
Tabla XXXVI: resultados del punto de corte de 4 de la escala creada en la cohorte de validación.....	100
Tabla XXXVII: falsos positivos de las técnicas de imagen	103
Tabla XXXVIII: resultados del cultivo microbiológico en función del tipo de apendicitis aguda	106
Tabla XXXIX: microbiología de la apendicitis aguda	107
Tabla XL: estudio comparativo de la microbiología en la apendicitis aguda complicada y no complicada	108
Tabla XLI: microbiología de la apendicitis aguda complicada.....	109

Tabla XLII: microbiología de la apendicitis aguda no complicada	110
Tabla XLIII: resistencia de los microorganismos anaerobios aislados	111
Tabla XLIV: resistencia de los pacientes al protocolo antibiótico local en función del tipo de apendicitis aguda.....	112
Tabla XLV: resistencia al protocolo antibiótico local de los pacientes en la cohorte de validación en función del tipo de apendicitis aguda	112



Índice de figuras

Figura 1: apéndice abierto con un fecalito en su interior	30
Figura 2: apendicitis aguda flemonosa (intraoperatoria)	32
Figura 3: diagrama de flujo (búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada)	53
Figura 4: diagrama de flujo (modelo ecográfico / tomográfico).....	54
Figura 5: diagrama de flujo (cultivo microbiológico)	55
Figura 6: diagrama de flujo (resultados de la búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada)	65
Figura 7: distribución del tipo de apendicitis aguda según sexo	66
Figura 8: distribución del tipo de apendicitis aguda según rango del tiempo de evolución de los síntomas	67
Figura 9: curva ROC del tiempo de evolución de los síntomas	68
Figura 10: curva ROC de la temperatura	68
Figura 11: curva ROC de la edad del paciente.....	69
Figura 12: curva ROC de la frecuencia cardíaca	69
Figura 13: distribución del tipo de apendicitis aguda según rango de valores de la proteína C reactiva.	71
Figura 14: ratio apendicitis aguda complicada / no complicada en función del tiempo de evolución y rango de valores de la proteína C reactiva	72
Figura 15: curva ROC de la proteína C reactiva	73
Figura 16: curva ROC de los eosinófilos	73
Figura 17: curva ROC de la natremia.....	74
Figura 18: curva ROC de la bilirrubinemia.....	74
Figura 19: curva ROC de los linfocitos.....	74
Figura 20: curva ROC del cociente leucocitos / linfocitos.....	74
Figura 21: curva ROC del cociente neutrófilos / linfocitos.....	75
Figura 22: curva ROC del índice de Quick.....	75
Figura 23: curva ROC neutrófilos	75
Figura 24: curva ROC leucocitos.....	75

Figura 25: curva ROC del líquido libre	76
Figura 26: curva ROC del apendicolito	76
Figura 27: curva ROC del aire libre	77
Figura 28: curva ROC del score de Alvarado	93
Figura 29: curva ROC del score diagnóstico de apendicitis aguda.....	93
Figura 30: curva ROC del modelo nº 1 predictor de apendicitis aguda complicada.....	95
Figura 31: curva ROC del modelo nº 2 predictor de apendicitis aguda complicada.....	96
Figura 32: curva ROC del modelo nº 3 predictor de apendicitis aguda complicada.....	97
Figura 33: distribución de la puntuación de la escala predictora en función del tipo de apendicitis.....	99
Figura 34: curva ROC de la cohorte de validación de la escala creada.....	100
Figura 35: curva ROC de la cohorte de validación del punto de corte de 4 de la escala creada	101
Figura 36: diagrama de flujo (análisis del modelo predictor de Atema)	102
Figura 37: curva ROC del modelo ecográfico de Atema aplicado en la serie propia ...	104
Figura 38: curva ROC del modelo tomográfico de Atema aplicado en serie propia....	104
Figura 39: diagrama de flujo (estudio microbiológico de la apendicitis aguda)	105
Figura 40: diagrama de flujo del ensayo clínico (apendicectomía frente a tratamiento antibiótico)	140



Introducción

1.- Recuerdo histórico

La AA es probablemente una patología tan antigua como el ser humano. De hecho, se han encontrado momias egipcias datadas de 3000 años antes de Cristo con adherencias peritoneales, lo que podría interpretarse como secuelas de una AA^(1, 2).

Durante la Edad Antigua y Media, la concepción teocentrista existente no estimulaba la investigación para averiguar el origen físico de las enfermedades considerando éstas como un castigo divino, siendo escasas las descripciones de procesos clínicos compatibles con una AA. Los conocimientos anatómicos estaban muy limitados debido a que las autopsias estaban prohibidas, por lo que éstos se basaban en disecciones animales (anatomía comparada), existiendo en consecuencia pocos tratamientos quirúrgicos^(1, 2).

Durante el Renacimiento (siglos XV-XVI) aparecieron las primeras ilustraciones (Leonardo da Vinci, 1492; Andreas Vesalius en *“De Humani Corporis Fabrica”*, 1543) y descripciones del apéndice (Berengario da Carpi, 1521)⁽¹⁻³⁾.

Durante los siglos XVII-XVIII, el principal problema se centraba en la ausencia de independencia de la AA como entidad clínica, estando incluida dentro del *“cólico miserere”*, caracterizado por un dolor abdominal intenso, vómitos fecaloideos y evolución a la muerte, compatible hoy día con una obstrucción intestinal. El posible origen apendicular podría estar reflejado en aquellas descripciones tipificadas como *“miserere inflamatorio”* y sinónimos (*“pasión ilíaca, dolor ilíaco”*) con signos y síntomas de oclusión intestinal pero acompañados de fiebre. Ricardo Mead describió la pasión ilíaca como *“una enfermedad violenta del intestino, que si no se remedia prontamente, degenera en gangrena y quita la vida”* ^(4, 5). El tratamiento quirúrgico es anecdótico y nunca pensando en una AA como causa. Así, Claudius Amyand (1681-1740), cirujano francés, fue el primero en realizar una apendicectomía. Relató que el 8 de octubre de 1735 ingresó en el St. George’s Hospital Hanvil Handerson, un varón de 11 años, que desde la infancia tenía una hernia inguinal con una fístula estercorácea. Fue intervenido el 6 de diciembre hallando en el interior del saco herniario el apéndice perforado por la

punta de un alfiler, que extirpó con una ligadura en la base. El niño sobrevivió siendo dado de alta al mes, curando la fístula y con una recidiva herniaria a los seis meses⁽¹⁻³⁾.

Durante el siglo XIX, se empieza a sugerir la posibilidad de extirpar el apéndice (François Melier, 1827); sin embargo, esto no tuvo repercusión entre los cirujanos de la época debido a: 1) Las manifestaciones clínicas locales y generales eran atribuidas a la inflamación del ciego (*"tiflitis"*), entidad descrita por los médicos alemanes Albers y Goldberg. 2) Nihilismo terapéutico: su máximo exponente fue Josef Skoda (1805-1881), que propugnaba abstenerse de cualquier intervención terapéutica (*"lo mejor en medicina es no hacer nada"*), dejando al cuerpo recuperarse solo o a través de dietas apropiadas. 3) *"Noli me tangere"* (latín: no me toques) de los cirujanos lo que refleja el respeto al abordaje de la cavidad abdominal en una época en la que se desconocía la asepsia, antisepsia y anestesia. 4) Guillaume Dupuytren (1777-1835): defendía que el origen del proceso inflamatorio del cuadrante inferior derecho era el ciego y no el apéndice. De forma progresiva, el apéndice adquirió una mayor importancia como causa del proceso inflamatorio del cuadrante inferior derecho. Así, Richard Bright (1789-1858) y Thomas Addison (1793-1860), médicos del *"Guy's Hospital"* (Londres) publicaron en el volumen primero de su libro *"Elements of Practical Medicine"* (1839) los síntomas de la AA así como su creencia de que el apéndice era la causa de muchos procesos inflamatorios del cuadrante inferior derecho, si bien no se menciona la posibilidad de tratamiento quirúrgico⁽¹⁻³⁾. A finales de este siglo, se produjo uno de los puntos de inflexión más importantes en la historia de la AA. Reginald Heber Fitz (1843-1913), profesor de Anatomía Patológica de la Universidad de Harvard, presentó el 18 de junio de 1886 en la Asociación Americana de Médicos (Washington) la comunicación titulada *"Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment"*, en la que se analizaron 257 casos de autopsias de AA perforadas de las que 209 habían sido diagnosticadas de tiflitis poniendo en evidencia el origen apendicular, y no cecal, de la mayoría de los procesos inflamatorios del cuadrante inferior derecho, así como expuso las características clínicas, patológicas y evolución natural del proceso recomendando la apendicectomía precoz como tratamiento. La contribución de Fitz fue crítica, no porque sus observaciones fuesen

originales sino por la importante e influyente audiencia que tuvo en un momento en el que el potencial valor de la cirugía podía ser apreciado⁽¹⁻³⁾. Con el descubrimiento de la anestesia (Morton, 1846) y la implantación de técnicas antisépticas (Lister), la cirugía adquirió una mayor importancia. Abraham Groves (1847-1935) fue el primer cirujano en realizar la apendicectomía (1883) con la enfermedad diagnosticada de forma preoperatoria. Georges Dieulafoy (1839-1911) en una conferencia de la Academia de Medicina de París (1897) afirmó que el tratamiento médico de la AA es insuficiente o nulo, siendo lo único racional la cirugía practicada en el momento oportuno⁽¹⁾.

Los principales debates de finales del siglo XIX y principios del XX se centraron en las vías de abordaje, el manejo del muñón apendicular y la realización de una apendicectomía precoz frente a un manejo inicial conservador y una apendicectomía diferida. Por un lado, Hermann Kümmell (1852-1937), defendió la apendicectomía en frío como tratamiento de los casos de AA recurrentes, y Albert John Ochsner (1858-1925), publicó en su libro *"Handbook of appendicitis"* (1902) su experiencia basada en 565 apendicectomías que subdividió en tres grupos, peritonitis difusa (10 muertes de 18 casos, 55%), AA gangrenosa / perforada (9 muertes de 179 casos, 5%), apendicectomía diferida (1 muerte de 368 casos, 0.27%), concluyendo que, el manejo inicial de la AA debía ser conservador mediante dieta absoluta, lavados gástricos y catárticos, realizando posteriormente la apendicectomía. Por el contrario, John Benjamin Murphy (1857-1916), con su experiencia personal tras 2000 apendicectomías (1904) desde la primera el 2 de marzo de 1880 hasta el 22 de junio de 1903, se mostró partidario de la apendicectomía precoz⁽¹⁻³⁾.

Posteriormente, se produjo el desarrollo de forma progresiva de la cirugía moderna, gracias a la aparición de los antibióticos, técnicas de imagen, medidas de soporte del enfermo crítico, etc. En el último cuarto del siglo XX se inició el desarrollo de las técnicas de cirugía mínimamente invasiva (Kurt Semm [1927-2003] realizó la primera apendicectomía laparoscópica [1981]), continuando éste en el siglo XXI con la cirugía endoscópica por orificios naturales (en mayo 2008 se publicó la primera apendicectomía totalmente endoscópica transvaginal), robótica, etc., e incluso gracias al mayor

conocimiento de la enfermedad, dudar de aquello ya establecido como un dogma que, con tanta dificultad se consiguió hace más de un siglo, la apendicectomía ante una AA, ya que estudios recientes están demostrando que *el tratamiento antibiótico de forma aislada es seguro y efectivo ante una AANC*^(1-3, 5, 6). *El futuro está abierto...*

2.- Epidemiología

La AA es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico, afectando al 7-10% de la población occidental y, aunque puede ocurrir a cualquier edad, presenta un pico máximo de incidencia entre los 10-30 años^(7, 8).

3.- Etiopatogenia

El mecanismo básico es la obstrucción de la luz apendicular, cuya etiología puede ser la hiperplasia de los folículos linfoides (causa más frecuente en niños), apendicolito / fecalito (**figura 1**), causa más frecuente en los adultos, que suele asociarse con una AAC encontrándose en un 65% de las AA gangrenosas y un 90% de las AA perforadas y, con menor frecuencia, restos alimenticios, helmintos (*Enterobius vermicularis* y, rara vez, *Ascaris lumbricoides* o larvas de *Taenia*), tumores cecoapendiculares e incluso de forma anecdótica la colonoscopia (barotrauma tras insuflación de gas, introducción de un apendicolito en la luz apendicular, etc.).

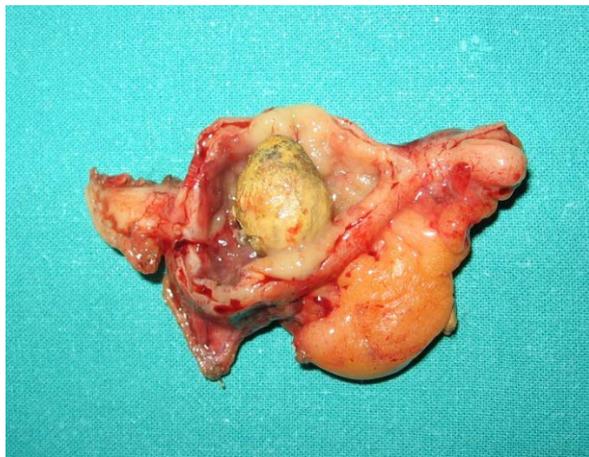


Figura 1: apéndice abierto con un fecalito en su interior

Cuando se produce una obstrucción, el moco secretado en la luz se acumula aumentando la presión intraluminal, lo que conduce por un lado a una estimulación de las fibras aferentes viscerales nociceptivas, dando lugar a un dolor abdominal difuso de localización periumbilical así como a náuseas y vómitos, y por otro lado a una disminución del retorno venoso con congestión apendicular, lo que aumenta la presión produciendo una alteración de la vascularización arterial. La isquemia de la mucosa permite la invasión de la pared apendicular por los microorganismos intraluminales, produciendo un proceso inflamatorio en todas las capas. La afectación del peritoneo parietal estimula las fibras aferentes somáticas nociceptivas, con una focalización del dolor en fosa ilíaca derecha. La progresión de la isquemia da lugar a la gangrena y perforación del apéndice, lo cual es una situación dependiente del tiempo por lo que el diagnóstico y la apendicectomía precoz son pilares básicos para evitarlo y ha sido la justificación de una tasa de apendicectomías en blanco del 15-20%^(7, 9, 10).

Estudios recientes ponen en duda este mecanismo etiopatogénico como exclusivo planteando la existencia de alteraciones en la respuesta inflamatoria o en la flora apendicular, sugiriendo que *la AAC y AANC son entidades diferentes, lo que se ha convertido en la base del tratamiento exclusivo conservador*⁽¹¹⁻¹³⁾.

4.- Anatomía patológica

La AA presenta distintas fases evolutivas:

a) Catarral: el apéndice presenta un tamaño normal con aspecto congestivo. Microscópicamente se observa un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en la mucosa, submucosa y muscular así como una congestión vascular.

b) Flemonosa: presenta erosiones y ulceraciones en la mucosa con exudados fibrinopurulentos en la serosa, la cual además se encuentra muy congestiva. Microscópicamente el infiltrado inflamatorio afecta todas las capas, pudiendo observarse en varias zonas la formación de pequeños abscesos parietales.

c) **Gangrenosa:** ulceraciones hemorrágicas y zonas de necrosis parietal.

5.- Tratamiento de la apendicitis aguda no complicada

El *gold standard* es la apendicectomía mediante un abordaje bien laparoscópico bien abierto (**figura 2**), dependiendo de las características del paciente, experiencia del equipo quirúrgico, etc., en asociación con una antibioticoterapia empírica de forma individualizada^(7,9).



Figura 2: apendicitis aguda flemonosa (intraoperatoria)

El manejo conservador se ha establecido como de elección en diversas infecciones intraabdominales (diverticulitis aguda no complicada, salpingitis, etc.) tanto en régimen hospitalario como ambulatorio. En la AA, las primeras series fueron publicadas por Coldrey en 1959 (471 casos) y un autor anónimo chino en 1977 (425 casos). Sin embargo, la mayor evidencia científica se ha adquirido a principios de este siglo, habiéndose realizado diversos estudios comparativos en la AANC, con una tasa de éxito buena, una mejor relación coste-beneficio y una baja tasa de recurrencia, aunque en esto último hay que ser precavido, ya que el seguimiento no es muy largo^(9, 14-18).

5.1. Estudios comparativos: antibioticoterapia frente a apendicectomía

Styrud et al. (2006) publicaron un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (Suecia) que incluyó 252 varones (edad 18-50 años) con la sospecha clínica de AANC,

124 tratados con una apendicectomía y 128 con antibioticoterapia (cefotaxima 2 gramos/12 horas + tinidazol 800 miligramos/24 horas durante 2 días por vía intravenosa seguido de ofloxacino 200 miligramos/12 horas + tinidazol 500 miligramos/12 horas por vía oral durante 10 días)⁽¹⁷⁾.

Shindoh et al. (2010) publicaron un estudio retrospectivo que incluyó 367 pacientes con la sospecha clínica / clínico-radiológica (ecografía / TC) de AANC, 143 tratados con una apendicectomía y 224 con manejo conservador, de los cuales tuvo éxito en 133 (60%) y fracaso en 91 (40%), siendo factores predictores de éste una PCR >4 mg/dl y la presencia de un apendicolito. Concluyeron que el manejo conservador era posible, reduciendo la estancia hospitalaria, dolor y malestar al paciente existiendo un riesgo de recurrencia, equiparable a la tasa de complicaciones tras la apendicectomía⁽¹⁹⁾.

Vons et al. (2011) publicaron un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (Francia), que incluyó 243 pacientes mayores de 18 años con la sospecha clínico-radiológica (TC) de AANC, 119 tratados con una apendicectomía y 120 con antibioticoterapia (amoxicilina-clavulánico 3-4 gramos, dependiendo de si el peso del paciente era <90 o ≥90 kilogramos, por vía intravenosa continuando por vía oral, si existía una mejoría de la clínica, durante 8 días), no pudiendo demostrarse la “no-inferioridad” de la antibioticoterapia y, por tanto, la apendicectomía debería mantenerse como el “*gold standard*” en el tratamiento de la AANC. Los autores plantean que esto podría deberse a una inadecuada selección de los pacientes candidatos al manejo conservador, por lo que deberían buscarse marcadores radiológicos así como a una posible resistencia al tratamiento con amoxicilina-clavulánico⁽²⁰⁾.

Hansson et al. (2012) publicaron un estudio prospectivo no aleatorizado (Suecia) que incluyó 558 pacientes mayores de 16 años de edad con la sospecha clínica / clínico-radiológica (ecografía / TC) de AANC, 111 tratados con una apendicectomía y 442 con antibioticoterapia (piperacilina-tazobactam 4 gramos/8 horas durante 24 horas por vía intravenosa seguido, en caso de mejoría clínica, de ciprofloxacino 500 miligramos/12 horas + metronidazol 400 miligramos/12 horas durante 9 días por vía oral), concluyendo

que el manejo conservador podría ofrecerse como primera línea de tratamiento a la mayoría de los pacientes. Describieron como principales factores de riesgo de fracaso del tratamiento antibiótico los valores elevados de leucocitos, neutrófilos y temperatura⁽²¹⁾.

Salminen et al. (2015) publicaron un ensayo clínico multicéntrico (Finlandia) que incluyó 530 pacientes (edad 18-60 años) con la sospecha clínico-radiológica (TC) de AANC, 273 tratados con una apendicectomía y 257 con antibioticoterapia (ertapenem 1 gramo/24 horas durante 3 días por vía intravenosa seguido de levofloxacino 500 miligramos/24 horas + metronidazol 500 miligramos/8 horas durante 7 días por vía oral), no pudiendo demostrarse la “no-inferioridad” de la antibioticoterapia en el tratamiento de la AANC. Plantearon que esto podría deberse al elevado margen de “no-inferioridad” preestablecido (24%)⁽²²⁾.

Svensson et al. (2015) publicaron un estudio piloto (Suecia) que incluyó 50 pacientes (edad 5-15 años) con la sospecha clínico-radiológica (ecografía y, en casos dudosos, TC) de AANC, 26 tratados con una apendicectomía y 24 con antibioticoterapia (meropenem 10 miligramos/kilogramo/8 horas + metronidazol 20 miligramos/kilogramo/24 horas durante 48 horas por vía intravenosa seguido, en caso de mejoría clínica, de ciprofloxacino 20 miligramos/kilogramo/12 horas + metronidazol 20 miligramos/kilogramo/24 horas durante 8 días por vía oral, concluyendo que el manejo conservador fue adecuado pero que debería realizarse un ensayo clínico para determinar su eficacia real⁽¹⁸⁾.

Minnecci et al. (2015) publicaron un estudio de cohortes prospectivo (Estados Unidos) que incluyó 102 pacientes (edad 7-17 años) en los que tras dar a paciente y familiares la información adecuada se dejó la opción de elegir entre una apendicectomía (n= 65) y un manejo conservador (n= 37), con un éxito en el ingreso en 35 (94.6%) y en 28 (75%) al año de seguimiento. Concluyeron que la antibioticoterapia es una opción válida en niños con AANC, con una menor morbilidad y gasto sanitario que la apendicectomía⁽²³⁾.

Sallinen et al. (2016) publicaron un metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados que incluyó 1116 pacientes, 489 tratados con apendicectomía y 510 con antibioticoterapia. Concluyeron que el manejo conservador presentó una menor tasa de complicaciones mayores (4.9% frente a 8.38%) [32 perforaciones apendiculares iatrogénicas, 5 infecciones de herida profundas, 2 eventraciones, 1 oclusión intestinal y 1 muerte frente a 23 AA perforadas por mal control con el antibiótico, 1 oclusión intestinal y 1 muerte] y menores (2.2% frente a 12.5%) [38 infecciones de herida superficiales, 22 casos de sensación de malestar en la herida y 1 diarrea, no concretando los efectos adversos de la antibioticoterapia tales como diarrea o reacciones alérgicas], aunque con una baja calidad de la evidencia científica según sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), con una mayor estancia hospitalaria y una tasa de recidiva del 22% en el primer año y con la necesidad de un seguimiento a largo plazo⁽²⁴⁾.

Los estudios han demostrado que el manejo conservador de la AANC presenta una elevada tasa de éxito durante el episodio agudo (75-95%) como al año de seguimiento (63-87%) (**tabla I**). Sin embargo, no se ha demostrado la no-inferioridad de éste atendiendo a diversas razones, un elevado margen de no-inferioridad, una selección mejorable de pacientes candidatos al estudio (45-65% del fracaso del manejo conservador lleva asociada una AAC diagnosticada como una AANC), posibles resistencias al antibiótico, etc.^(15, 17, 18, 20-22, 25).

Tabla I: principales estudios del manejo conservador de la apendicitis aguda

	Styrud (n= 128)⁽¹⁷⁾	Vons (n= 120)⁽²⁰⁾	Hansson (n= 442)⁽²¹⁾	Salminen (n= 257)⁽²²⁾	Svensson (n= 24)⁽¹⁸⁾
Éxito al año	97 (75.7%)	76 (63.3%)	304 (68.7%)	186 (72.7%)	21 (87.5%)
Fracaso al año	31 (24.3%)	44 (36.7%)	138 (31.3%)	70 (27.3%)	3 (12.5%)
Curación de la AA	113 (88%)	106 (88.3%)	342 (77.3%)	242 (94.1%)	22 (92%)
No curación de la AA	15 (12%)	14 (11.6%)	100 (22.6%)	15 (5.9%)	2 (8%)
AAC en cirugía tras fallo del manejo conservador	7 (46.6%)	9 (64%)	48 (48%)	7 (46.6%)	1 (50%)
Cirugía en el seguimiento de un año	16 (14.15%)	30 (26%)	38 (11.1%)	55 (22.7%)	1 (4.5%)
AAC en la cirugía en el seguimiento	5 (31.2%)	3 (10%)		0%	

5.2. Protocolos de antibioticoterapia empírica en la infección intraabdominal

La selección del antibiótico debería realizarse según las guías nacionales en función del origen de la infección (comunitario versus nosocomial) y gravedad del paciente, aunque en última instancia, se deberá atender a protocolos locales basados en la sensibilidad de los microorganismos.

5.2.1. Protocolo nacional^(26, 27)

a) Comunitario: ¿cuál es la gravedad del proceso?

a.1. Leve / moderada: con / sin factores de riesgo de mala evolución. Se consideran factores de riesgo de mala evolución:

*Relacionados con la inadecuación del tratamiento antibiótico:

1) Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: procedencia de centro sociosanitario, comorbilidades (infecciones urinarias recurrentes, obstrucción biliar, corticoterapia crónica), endoscopia terapéutica, antibióticos en los últimos tres meses (cefalosporinas 3ª generación, aminoglucósidos, quinolonas, carbapenémicos, betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas). 2) *Enterococcus spp.*: valvulopatía, inmunodepresión, tratamiento antibiótico previo (cefalosporinas). 3) *Pseudomonas aeruginosa*: neutropenia, foco de infección biliopancreático, manipulación previa de vía biliar.

*Relacionados con la comorbilidad: inmunodepresión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática.

*Relacionados con la edad: anciano (mayor de 65 años).

*Relacionados con el tipo de infección intraabdominal: peritonitis fecaloidea o foco de difícil control.

a.2. Grave: cumplimiento de los cuatro criterios del SRIS, sepsis grave / shock séptico.

Criterios SRIS: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, FC >90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >20 por minuto, leucocitos $>12.000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$.

Criterios de sepsis grave: sepsis (2 criterios SRIS y una infección documentada clínica y / o microbiológicamente) asociado a disfunción de órganos o hipotensión arterial. Las variables de disfunción orgánica son: renal (diuresis <0.5

mililitros/kilogramo/hora durante al menos dos horas o niveles de creatinina >2 mg/dl), pulmonar (hipoxemia arterial), hepática (plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, bilirrubina total >2 mg/dl, *international normalized ratio* >1.5 , tiempo de tromboplastina parcial activada >60 segundos), hipotensión arterial (tensión arterial media <70 mmHg, tensión arterial sistólica <90 mmHg o descenso de ésta >40 mmHg con respecto a su basal, en ausencia de otras causas de hipotensión).

b) Nosocomial: aquella que aparece a partir de las 48 horas del ingreso.

Las opciones de antibiótico recomendadas son:

a) Infección comunitaria:

a.1. Leve / moderada:

1) Sin factores de riesgo: amoxicilina-clavulánico, cefalosporina 3^a generación + metronidazol, ertapenem. En alérgicos a betalactámicos: gentamicina / tobramicina / aztreonam + metronidazol.

2) Con factores de riesgo: ertapenem. En alérgicos a betalactámicos: tigeciclina

a.2. Grave:

1) Sin factores de riesgo: piperacilina-tazobactam.

2) Con factores de riesgo: imipenem / meropenem. En ambos casos, en alérgicos a betalactámicos: tigeciclina. En pacientes con riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* o shock séptico, deberá añadirse un fármaco antipseudomónico específico (amikacina, ceftazidima, cefepima o ciprofloxacino).

b) Infección nosocomial básica: igual que la comunitaria grave.

5.2.2. Protocolo local

En nuestro caso, el protocolo ha sido elaborado y actualizado por última vez en el año 2014 por la Comisión de Infecciones del Hospital Universitario San Juan, con participación de los Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Enfermedades Infecciosas, Microbiología, Medicina Preventiva, Farmacia, Unidad de Cuidados Intensivos, Urgencias y Medicina Interna (**tabla II**).

Tabla II: protocolo hospitalario local de la antibioticoterapia empírica en la infección intraabdominal

Comunitaria		Nosocomial básica
Leve-moderada	Grave	
<p>Amoxicilina-clavulánico</p> <p>Alérgicos: aminoglucósido / aztreonam + metronidazol</p> <p>Si sospecha de betalactamasas de espectro extendido: ertapenem</p>	<p>1) Piperacilina-tazobactam</p> <p>2) Imipenem / meropenem (si sospecha de <i>Enterococcus spp.</i> asociar vancomicina*)</p> <p>Alérgicos:</p> <p>a) Aminoglucósido / aztreonam + metronidazol + vancomicina*</p> <p>b) Si no disponible aztreonam e insuficiencia renal: tigeciclina + ciprofloxacino (si sospecha de <i>Pseudomonas spp.</i>)</p>	Igual que comunitaria grave

*Si hay contraindicación a vancomicina (alergia o aclaramiento < 50 mililitros/minuto): linezolid.

Las dosis recomendadas de los antibióticos empleados son:

a) Betalactámicos: amoxicilina-clavulánico (1-2 gramos/6-8 horas), aztreonam (1-2 gramos/8 horas), ertapenem (1 gramo/24 horas), imipenem / meropenem (0.5-1 gramo/6-8 horas, piperacilina-tazobactam (2/0.25-4 gramos/0.5/6-8 horas).

b) No betalactámicos: gentamicina / tobramicina (5-7 miligramos/kilogramo/día 1ª dosis seguido de 3-5 miligramos/kilogramo/día), ciprofloxacino (200-400 miligramos/12 horas), linezolid (600 miligramos/12 horas), metronidazol (500 miligramos/12 horas), tigeciclina (100 miligramos 1ª dosis seguido de 50 miligramos/12 horas).

6.- Factores predictores de apendicitis aguda complicada

Los factores predictores de AAC más frecuentemente descritos han sido la edad (infancia y anciano), sexo masculino, período de evolución de los síntomas largo, marcadores inflamatorios (leucocitos, neutrófilos, hiperbilirrubinemia, PCR), etc., y de forma más reciente, nuevos parámetros como las plaquetas, fibrinógeno, transaminasas, índice de masa corporal, lactato, procalcitonina, si bien existen muchos datos contradictorios en cuanto a su capacidad discriminativa así como en sus puntos de corte^(8, 28-37).

Las técnicas de imagen, pese a haber mejorado la capacidad discriminativa de la clínica de forma aislada con reducción a la mitad de la tasa de apendicectomías negativas, no han demostrado gran capacidad para diferenciar los distintos tipos de AA, con una tasa de error del 20-50%. Pese a ello, se han descrito diversos parámetros predictores tales como la presencia de algún apendicolito, líquido libre, alteración de la grasa periapendicular, defecto parietal y el diámetro apendicular, con una capacidad discriminativa variable^(20, 38-42).

Los principales estudios en relación con los factores predictores de una AAC se muestran en la **tabla III**.

Tabla III: factores predictores de apendicitis aguda complicada

AAC / AANC	Predictores de AAC	No predictores
McGowan ⁽⁴³⁾ (154 / 1117)	1) Varones. 2) Leucocitos >11.000/mm ³ : OR 2.61 (1.7-4) 3) Neutrófilos >7.000/mm ³ : OR 1.98 (1.28-63.06). 4) Bilirrubina >2.1 mg/dl: OR 12.59 (8.42-18.8). 5) PCR >5 mg/dl: OR 7.94 (3.66-17.23).	X
Giordano ⁽²⁹⁾	Bilirrubina >1 mg/dl: OR 4.42 (2.21-8.83).	
Panagiotopoulou ⁽³⁰⁾ (41 / 732)	PCR >1 mg/dl.	Bilirrubina Leucocitos
Sahbaz ⁽³³⁾ (26 / 122)	1) Varones. 2) Leucocitos >10.000/mm ³ .	Neutrófilos >70%
Kim ⁽³⁵⁾ (409 / 1141)	1) Varones. Diabetes. Leucocitos. 2) FC >90 latidos/minuto: OR 2.2 (1.7-2.9). 3) Neutrófilos >85%: OR 2.3 (1.8-3). 4) Sodio <135 mmol/l: OR 2.2 (1.7-2.9).	Lactato
Kim ⁽⁴⁴⁾ (85 / 266)	1) PCR >5 mg/dl: OR 1.37. 2) Diámetro del apéndice >10 mm: OR 1.13. 3) Alteración de la grasa periapendicular: OR 5.78 4) Líquido libre: OR 2.9.	Leucocitos
Lee ⁽⁴⁵⁾ (90 / 1146)	1) Edad ≥35 años: OR 3.35 (1.96-5.72). 2) Temperatura ≥37.6°C: OR 1.91 (1.16-3.14). 3) Duración de los síntomas ≥72 horas: OR 2.45 (1.29-4.66). 4) Diámetro del apéndice (TC) ≥8 mm: OR 4.29 (1.03-17.83).	Sexo Índice de masa Leucocitos Plaquetas Apendicolito (TC)
Noh ⁽⁴⁶⁾ (270 / 151) (<15 años)	1) Edad <10 años: OR 2. 2) Leucocitos >10.000/mm ³ : OR 2.42 (1.1-5.5). 3) Bilirrubina ≥1 mg/dl: OR 2.04 (1.09-3.82). 4) PCR >0.5 mg/dl: OR 2.53 (1.38-4.65).	Sexo Transaminasas

Con la finalidad de mejorar la capacidad discriminativa del uso aislado de los diversos parámetros clínicos, analíticos y radiológicos, se ha propuesto su uso combinado. En este sentido, Atema et al. (2015) crearon dos modelos (ecográfico y tomográfico) que incluyeron ocho parámetros, edad, temperatura corporal, duración de los síntomas, leucocitos, PCR, aire libre, líquido libre y apendicolito, siendo el primer estudio que ha publicado una escala clínico-analítica-radiológica (**tabla IV**)⁽⁴⁷⁾.

Tabla IV: modelo ecográfico y tomográfico predictor de apendicitis aguda complicada (Atema)

	Modelo ecográfico	Modelo tomográfico
Edad ≥45 años	2	2
Temperatura (°C)		
≤ 37	0	0
37.1-37.9	2	2
≥ 38	4	4
Síntomas ≥48 horas	2	2
Leucocitos >13.000/mm³	2	2
PCR (mg/dl)		
≤5	0	0
5.1-10	4	2
>10	5	3
Aire libre	-	5
Líquido libre	2	2
Apendicolito	2	2
Puntuación máxima	19	22

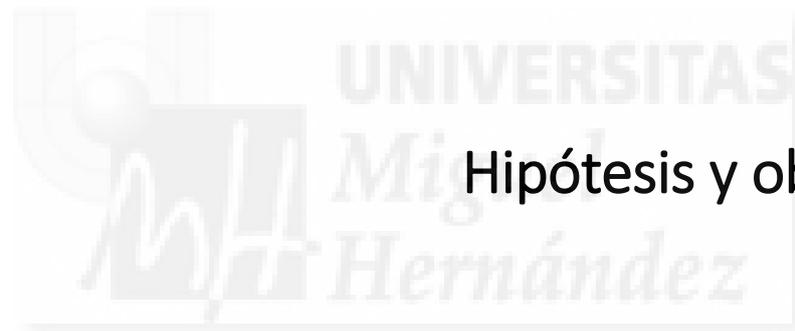
7.- Justificación

El tratamiento standard de la AANC es la apendicectomía mediante un abordaje bien laparoscópico bien abierto. Se ha descrito que el manejo conservador con antibioticoterapia está presentando una tasa de éxito durante el episodio agudo elevada y al año de seguimiento, evitando la morbilidad a corto y largo plazo de la cirugía, con reducción de la estancia hospitalaria y los costes asociados, pudiendo emplearse de

forma global pero, sobre todo, en pacientes de alto riesgo quirúrgico por edad, comorbilidades o tratamientos activos como los nuevos antiagregantes o anticoagulantes que no tienen antídoto. Sin embargo, no se ha demostrado su “no-inferioridad” atendiendo a diversas razones, como un elevado margen de “no-inferioridad”, una selección mejorable de pacientes candidatos al estudio, posibles resistencias a la antibioticoterapia, etc., por lo que los principales obstáculos para su implementación podrían ser evitables si se tuviese una identificación adecuada de la AANC de forma previa a su inclusión en los estudios y un conocimiento de los aislamientos microbiológicos y sus resistencias para seleccionar el antibiótico idóneo.

La identificación correcta del tipo de AA permitiría optimizar el momento adecuado de la intervención quirúrgica, atendiendo a la hora del diagnóstico, necesidad y recursos del quirófano de urgencias, etc.

El conocimiento de la microbiología y su tasa de resistencia antibiótica es básico para la adecuación de los protocolos generales de antibioticoterapia empírica de la infección intraabdominal a nivel local, ya que un tratamiento inadecuado conllevaría un mayor riesgo de complicaciones infecciosas postquirúrgicas así como un fracaso del manejo conservador.



Hipótesis y objetivos

Hipótesis

“La identificación de un paciente con una apendicitis aguda no complicada de forma adecuada es posible mediante la aplicación de una escala predictor”

Objetivos

1.- Principal:

Creación y validación de una escala basada en parámetros clínicos, analíticos y radiológicos que tratase de diferenciar los distintos subtipos de apendicitis aguda.

2.- Secundarios:

2.1. Determinación de los factores predictores de la apendicitis aguda complicada y su punto de corte idóneo.

2.2. Análisis de la escala diseñada por Atema tras su aplicación en la serie propia.

2.3. Determinación de los aislamientos microbiológicos en la apendicitis aguda y sus subtipos.

2.4. Determinación de la tasa de resistencias en la apendicitis aguda y sus subtipos.

2.5. Análisis del protocolo hospitalario de la antibioticoterapia en relación con los aislamientos microbiológicos.



Material y métodos

1.- Tipo de estudio

Estudio analítico, observacional de casos y controles durante un período de 5 años (Junio 2010 a Junio 2015).

2.- Población a estudio

2.1. Criterios de inclusión

a) Objetivo principal y secundarios (excepto el análisis de la escala diseñada por Atema):

Paciente diagnosticado mediante la sospecha clínica (anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio) o clínico-radiológica (ecografía y/o TC abdominopélvica) de AA e intervenido quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía del Hospital Universitario San Juan de Alicante, centro de referencia del Departamento de Salud 17 (Alicante – Sant Joan d’Alacant) de la red sanitaria de la Comunidad Valenciana.

b) Objetivos secundarios: análisis de la escala diseñada por Atema.

Paciente diagnosticado mediante la sospecha clínico-radiológica de AA e intervenido quirúrgicamente.

2.2. Criterios de exclusión

a) Generales

a.1. Edad inferior a los 7 años y/o peso inferior a 20 kilogramos, ya que son derivados al Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital de Alicante.

a.2. No intervención quirúrgica.

b) Específicos

b.1. Objetivo principal y secundarios (excepto el análisis de la escala diseñada por Atema):

b.1.1. Patología inflamatoria de origen no apendicular (diverticulitis aguda, úlcus gastroduodenal perforado, ginecológico, enteritis, apendicitis epiploica, etc.).

b.1.2. Apéndice de características clínicas y/o histológicas normales.

b.2. Objetivos secundarios: análisis de la escala diseñada por Atema.

b.2.1. Intervención quirúrgica con sospecha clínica exclusiva de AA bien de inicio bien tras realización de un estudio radiológico no concluyente.

3.- Estudio radiológico

La indicación de su realización fue establecida por el equipo quirúrgico de guardia en base a la situación clínica y analítica del paciente. La ecografía fue realizada por un adjunto o residente del Servicio de Radiología. La TC fue realizada con contraste intravenoso, salvo alergia conocida previamente a éste, e interpretada por un adjunto o residente supervisado del Servicio de Radiología.

4.- Definiciones

Para la categorización de AA en complicada o no complicada se emplearon como referencia el informe del cirujano y los resultados del estudio histológico. La AAC fue definida como aquella gangrenosa y/o perforada, mientras que la AANC fue aquella flemonosa o supurada. En los casos de discrepancia entre el informe del cirujano y los resultados del estudio histológico, los hallazgos quirúrgicos fueron los decisivos.

5.- Diseño del estudio

5.1. Búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada

Para la búsqueda de factores predictores de AAC y posterior creación de la escala, se incluyó a los pacientes intervenidos con la sospecha clínica o clínico-radiológica de AA en los que ésta se confirmó tanto por el cirujano como por el patólogo (figura 3).

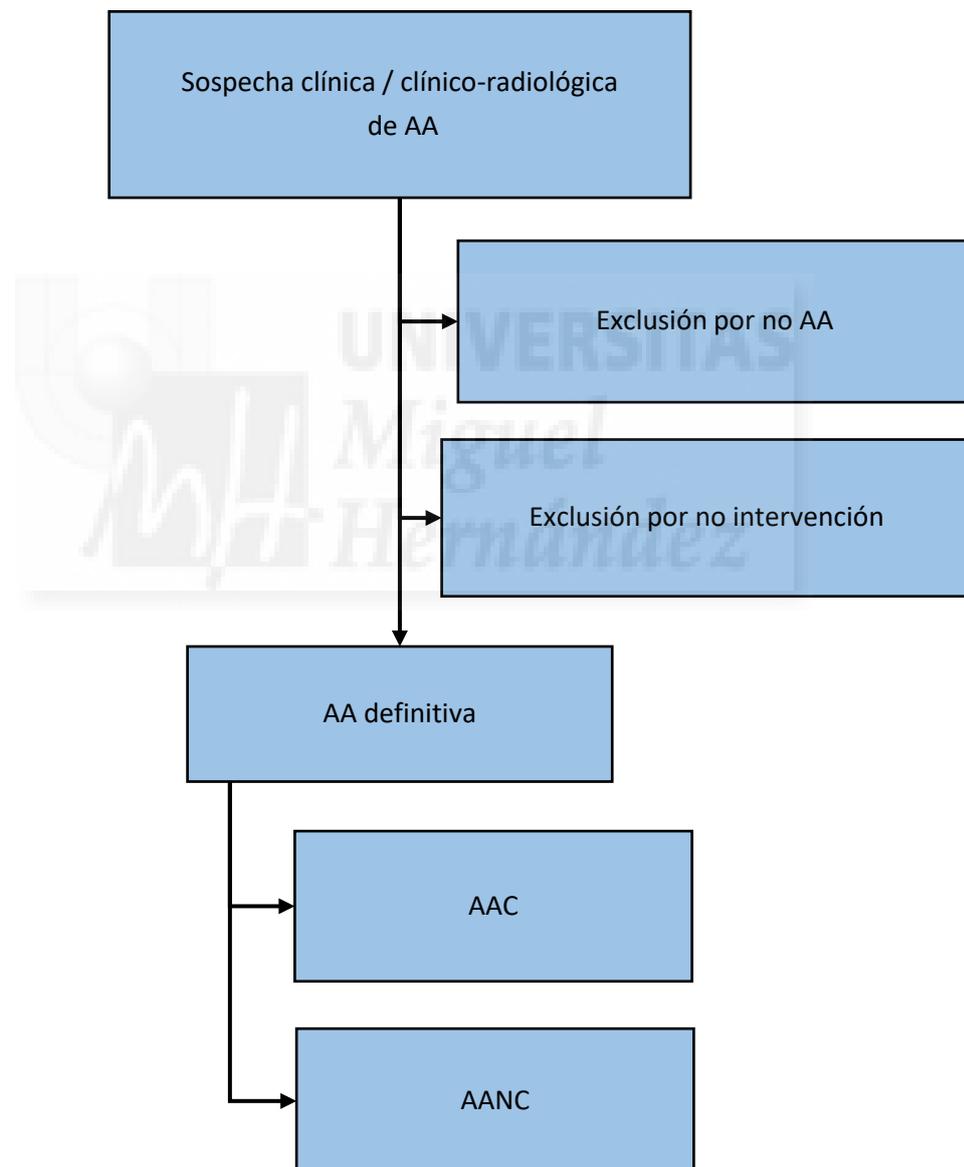


Figura 3: diagrama de flujo (búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada)

5.2. Análisis del modelo predictor de Jasper Jan Atema

Para el análisis del modelo ecográfico y tomográfico diseñado por Atema se dividió a los pacientes con la sospecha clínico-radiológica de AA en función de la técnica radiológica empleada (**figura 4**), tal y como es descrito por los autores⁽⁴⁷⁾.

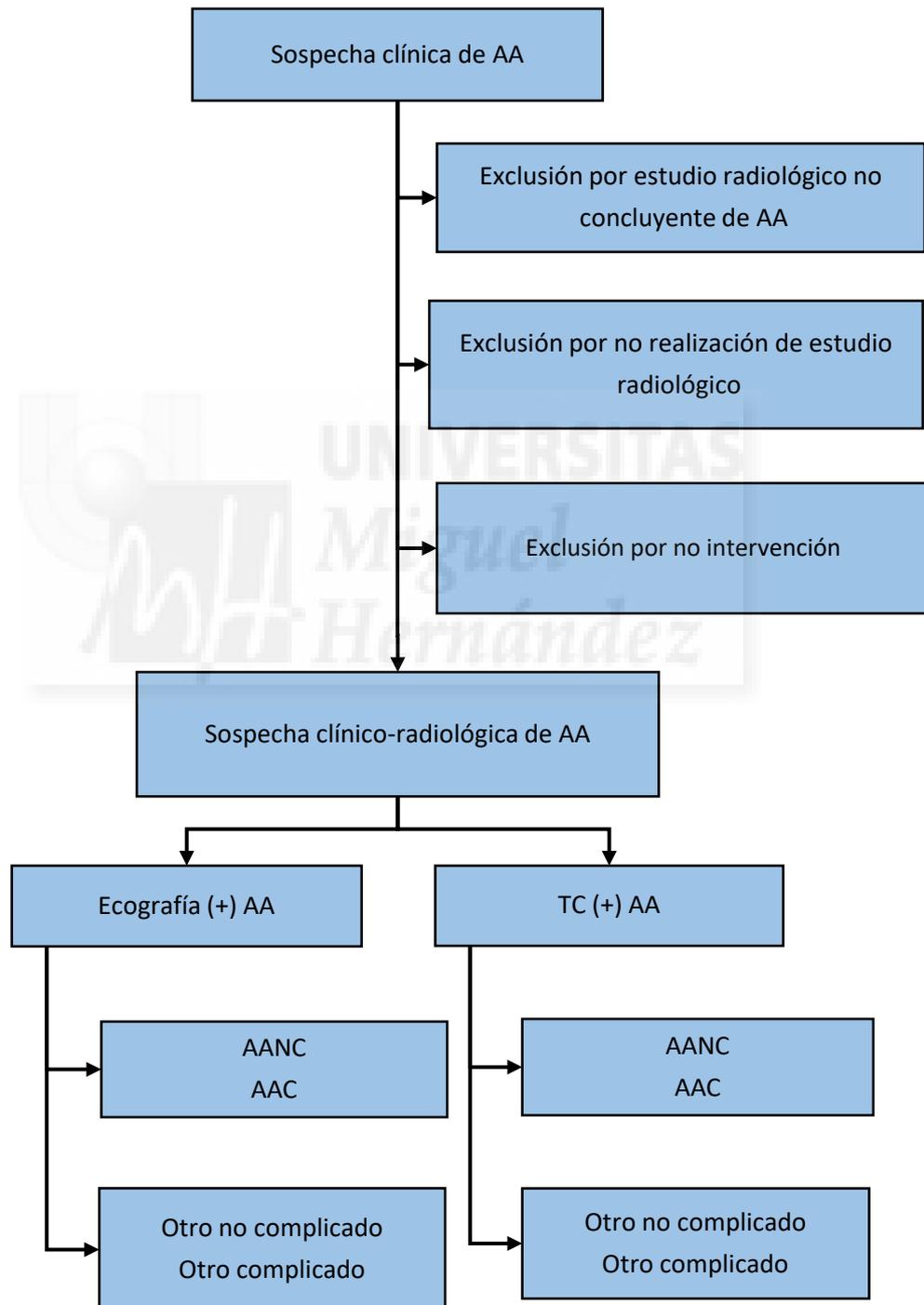


Figura 4: diagrama de flujo (modelo ecográfico / tomográfico)

5.3. Estudio microbiológico

Para el análisis de los cultivos microbiológicos, sólo se tuvo en cuenta los pacientes con el diagnóstico definitivo de AA, tal y como se muestra en la **figura 5**. La decisión relativa a la obtención de cultivo fue tomada por el cirujano responsable de la intervención quirúrgica.

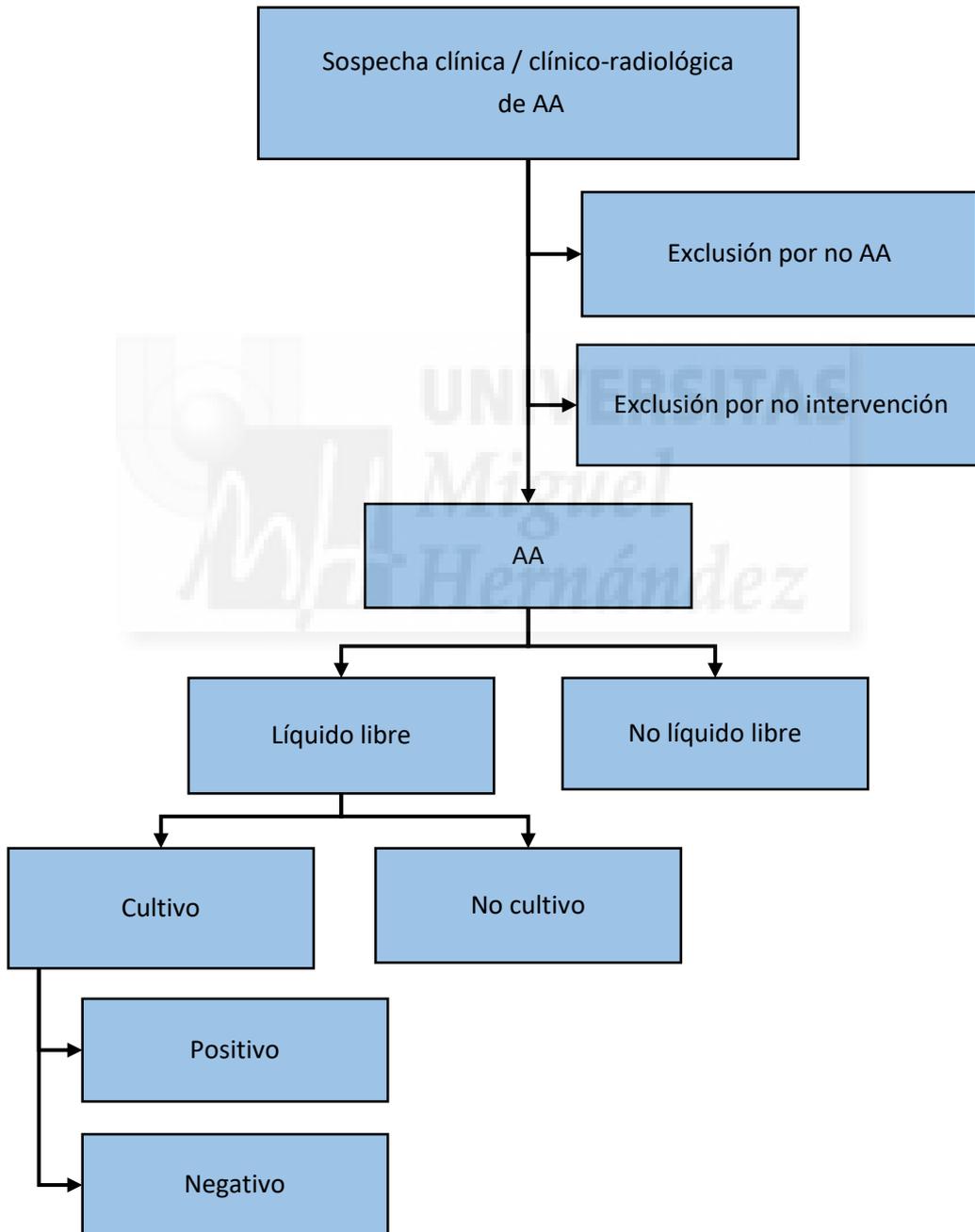


Figura 5: diagrama de flujo (cultivo microbiológico)

6.- Cálculo tamaño muestral

El cálculo se realizó en base a la comparación de proporciones en cada uno de los grupos estudiados (AAC y AANC) de los principales factores predictores y resultados microbiológicos publicados en estudios anteriores. Se empleó la fórmula:

$$n = \frac{2p_M q_M (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(p_A - p_B)^2}$$

$$p_M = \frac{p_A + p_B}{2}; p_A \text{ y } p_B \text{ son las proporciones esperadas. } q_M = 1 - p_M$$

$Z_{\alpha/2}$ es un coeficiente para un nivel de confianza del 95% (riesgo α bilateral del 5%), que equivale a 1.96.

Z_{β} es un coeficiente para una potencia estadística del 80% (riesgo β del 20%), que equivale a 0.84⁽⁴⁸⁾.

Los tamaños muestrales necesarios para cada determinación, asumiendo una proporción esperada de pérdidas del 0%, para detectar diferencias fue:

6.1. Determinación de factores predictores de una apendicitis aguda complicada^(29, 43)

a) Tasa de positividad de PCR >5 mg/dl (en estudios previos, la tasa en la AAC fue de 65% y en la AANC de 40%): 52 (26 en cada grupo).

b) Tasa de positividad de bilirrubina total >1 mg/dl (en estudios previos, la tasa en la AAC fue de 49% y en la AANC de 18%): 72 (36 en cada grupo).

6.2. Estudio microbiológico⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

a) Tasa de positividad global de los cultivos (en estudios previos, la positividad en la AAC fue de 70% y en la AANC de 25%): 28 (14 en cada grupo).

b) Tasa de positividad de *Escherichia coli* (en estudios previos, la tasa en la AAC fue de 70% y en la AANC de 25%): 28 (14 en cada grupo).

c) Tasa de positividad de *Bacteroides fragilis* (en estudios previos, la tasa en la AAC fue de 65% y en la AANC de 25%): 32 (16 en cada grupo).

d) Tasa de positividad de *Peptostreptococcus spp.* (en estudios previos, la tasa en la AAC fue de 40% y en la AANC de 15%): 52 (26 en cada grupo).

e) Tasa de positividad de *Pseudomonas aeruginosa* (en estudios previos, la tasa en la AAC fue de 25% y en la AANC 0%): 52 (26 en cada grupo).

7.- Parámetros analizados

El protocolo de recogida de datos incluyó los siguientes parámetros:

a) Clínicos: edad, sexo, constantes al ingreso (temperatura, FC, tensión arterial), tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía (horas).

b) Analíticos: hemoglobina [g/dl], hematocrito [%], leucocitos [n°/mm^3], neutrófilos [%], linfocitos [%], cociente neutrófilos / linfocitos, cociente leucocitos / neutrófilos, cociente leucocitos / linfocitos, eosinófilos [%], plaquetas ($n^{\circ} \times 10^3/mm^3$), índice de Quick (%), urea [mg/dl], creatinina [mg/dl], sodio [mmol/l], potasio [mmol/l], bilirrubina total [mg/dl] y PCR [mg/dl].

c) Radiológicos: técnica empleada (ecografía y/o TC) y hallazgos (apendicolito, aire o líquido libre).

d) Quirúrgicos: hallazgos intraoperatorios (AA: tipo [complicada / no complicada], líquido libre y pus; no AA).

e) Histológicos: tipo de AA.

f) Escalas clínico-analíticas: score de Alvarado y score diagnóstico de apendicitis. Están constituidas por:

f.1. Score de Alvarado: dolor en cuadrante inferior derecho (2 puntos), signo de Blumberg (1 punto), migración del dolor (1 punto), náuseas / vómitos (1 punto), anorexia (1 punto), temperatura $>37.2^{\circ}\text{C}$ (1 punto), leucocitosis $>10.500/\text{mm}^3$ (2 puntos) y neutrofilia $>75\%$ (1 punto)⁽⁵³⁾.

f.2. Score diagnóstico de apendicitis: dolor en cuadrante inferior derecho (2 puntos), signo de Blumberg (1 punto), migración del dolor (1 punto), náuseas / vómitos (1 punto), dolor al movimiento (1 punto), no episodio similar (1 punto), anorexia (1 punto), temperatura $>37.5^{\circ}\text{C}$ (1 punto) y leucocitosis $>10.000/\text{mm}^3$ (1 punto)⁽⁵⁴⁾.

8.- Método estadístico.

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa *IBM SPSS Statistic version 21.0*.

a) Descriptivo: las variables cuantitativas fueron definidas por la mediana y percentiles (P_{25} ; P_{75}) mientras que las variables cualitativas lo fueron por la frecuencia y porcentaje.

b) Analítico:

b.1. Bivariante: los test estadísticos empleados fueron Mann-Whitney para las variables cuantitativas y chi cuadrado / prueba exacta de Fisher (sólo en el caso de que algún parámetro en la tabla 2×2 tuviera un número inferior a cinco) para las cualitativas. Se consideró una variable estadísticamente significativa con un valor de la $p < 0.05$ ^(55, 56). La capacidad de cada variable de distinguir entre los que sucede el evento (AAC) y los que no (AANC), denominada capacidad discriminativa, fue valorada mediante el ABC ROC, que es una representación gráfica en un diagrama de dos ejes, donde el eje X es "1 – especificidad" (falsos positivos) y el eje Y la "sensibilidad", con una línea diagonal que va desde el punto (0,0) al (1,1) denominada línea diagonal de referencia o línea de no discriminación. Un test que incluyese en su ABC (IC 95%) el valor 0.500 se considera

como no discriminativo, siendo el idóneo aquel que esté lo más próximo al 1.000 (discriminación perfecta)⁽⁵⁷⁾.

Las variables cuantitativas significativas se categorizaron atendiendo a diversos puntos de corte, caracterizados por:

a) Sensibilidad: probabilidad de que la prueba tenga un resultado positivo en un paciente con AAC.

b) Especificidad: probabilidad de que la prueba tenga un resultado negativo en un paciente con una AANC.

c) Falsos positivos: probabilidad de que la prueba tenga un resultado positivo en un paciente con una AANC.

d) Falsos negativos: probabilidad de que la prueba tenga un resultado negativo en un paciente con una AAC.

e) Valor predictivo positivo: proporción de pacientes con AAC entre aquellos que han sido identificados como positivos por la prueba (verdaderos positivos / [verdaderos positivos + FP]).

f) Valor predictivo negativo: proporción de pacientes con AANC entre aquellos que han sido identificados como negativos por la prueba (verdaderos negativos / [verdaderos negativos + FN]).

g) Razón de probabilidad positiva: compara la probabilidad de que un paciente con una AAC presente un resultado positivo frente a la probabilidad de que un resultado positivo se presente en un paciente con una AANC (sensibilidad / FP).

h) Razón de probabilidad negativa: compara la probabilidad de que un paciente con una AAC presente un resultado negativo frente a la probabilidad de que el resultado negativo se presente en un paciente con una AANC (FN / especificidad).

i) Odds ratio (IC 95%): es el cociente entre dos odds (AAC y AANC), cada una de las cuales se calcula como el cociente entre el número de individuos con la característica de interés y el número de individuos que carecen de ella⁽⁵⁸⁾.

j) Área bajo la curva ROC (IC 95%).

b.2. Multivariante: se realizó una regresión logística binaria, incluyendo aquellas variables cualitativas que fueron significativas en el análisis bivariante y las cuantitativas significativas categorizadas con la mejor capacidad discriminativa, siendo el método elegido para la creación del modelo la *eliminación por pasos hacia atrás (razón de verosimilitud)*, según el cual se parte de un modelo completo con todas las posibles variables predictoras y, en cada paso, se van eliminando una a una de forma secuencial, finalizando el proceso cuando todas las variables que queden tras una eliminación tengan un valor de la $p < 0.10$. Cada variable predictora quedaría definida mediante la OR (IC 95%) y su significación estadística.

El rendimiento del modelo creado fue evaluado atendiendo a dos medidas en la propia población a estudio:

-Calibración: medida que expresa la concordancia entre las predicciones del modelo y los resultados observados. Fue valorada mediante el test de Hosmer-Lemeshow según el cual, la ausencia de diferencias significativas ($p > 0.05$) conllevaría un buen grado de coincidencia y, por tanto, un modelo bien calibrado⁽⁵⁷⁾.

-Discriminación: ABC ROC.

El modelo fue transformado en una escala clínicamente aplicable, para lo cual se otorgó a cada variable una puntuación obtenida del coeficiente OR redondeado a la unidad más próxima. Se calculó para cada paciente la puntuación total según la escala creada, realizándose posteriormente un estudio de los distintos puntos de corte, los cuales se caracterizaron por la sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, LRP y LRN. El punto de corte idóneo se eligió atendiendo al objetivo de minimizar la tasa de FN,

estableciéndose ésta en un máximo del 5%. La comprobación de la validación de la escala fue realizada en una población independiente, estudiada de forma prospectiva durante un período de 12 meses (Julio 2015 - Junio 2016), empleando el ABC ROC y el test de Hosmer-Lemeshow.





Resultados

1.- Búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada

Se incluyeron 695 pacientes, de los cuales 312 (44.9%) fueron una AAC y 383 (55.1%) una AANC, tras la exclusión de 72 pacientes por no ser el diagnóstico definitivo de AA y 2 por no ser intervenidos (**figura 6**).

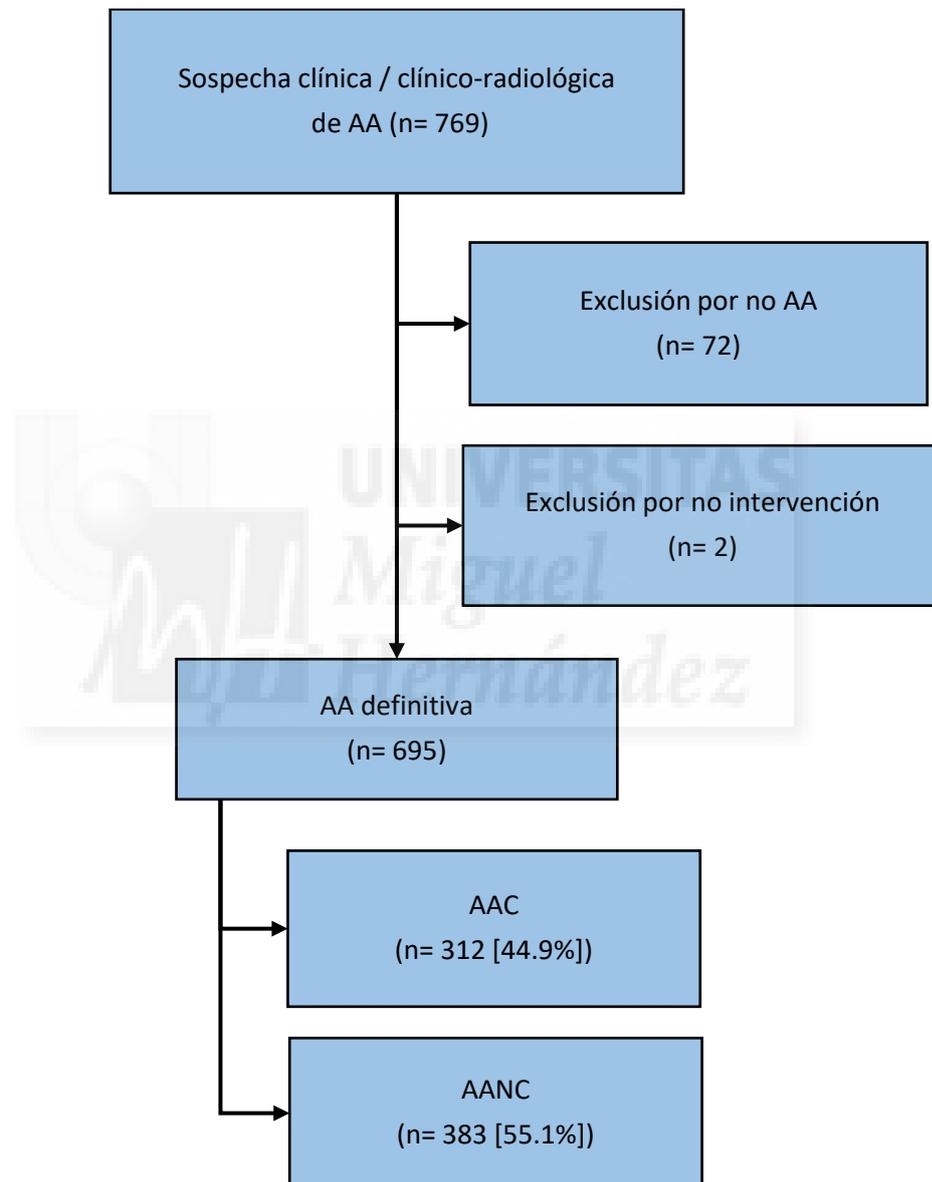


Figura 6: diagrama de flujo (resultados de la búsqueda de factores predictores de una apendicitis aguda complicada)

1.1. Variables clínicas

1.1.1. Sexo, edad y comorbilidades

La AAC fue más frecuente en varones (194, 62.2%) que en mujeres (118, 37.8%), al igual que en la AANC que se presentó en 225 varones (58.7%) y 158 mujeres (41.3%), sin alcanzar la significación estadística ($p= 0.358$) (**figura 7**).

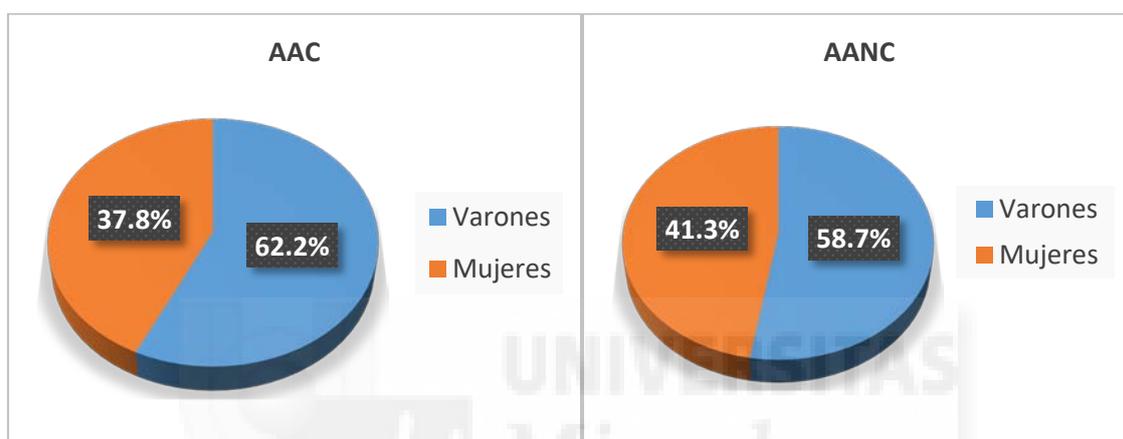


Figura 7: distribución del tipo de apendicitis aguda según sexo

Los pacientes con AAC tuvieron una edad significativamente superior, no existiendo diferencias en ninguno de los antecedentes personales (**tabla V**).

Tabla V: análisis bivariante de la edad y los antecedentes personales

	AAC	AANC	p
Edad	39 (20; 57)	25 (14; 41)	<0.001
Diabetes	18 (5.8%)	15 (3.9%)	0.253
Nefropatía	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0.576
Hepatopatía	2 (0.6%)	5 (1.3%)	0.468
Cardiopatía	14 (4.5%)	14 (3.7%)	0.579
Neumopatía	11 (3.5%)	21 (5.5%)	0.221
Inmunosupresión	4 (1.3%)	6 (1.6%)	0.507

1.1.2. Tiempo de evolución de los síntomas

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la intervención quirúrgica fue de 42 horas (29; 62) en la AAC y 28 (20; 40) en la AANC, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$), mostrando que sólo el 14.5% de las AAC se presentaron con un tiempo de evolución inferior a 24 horas y que un 69% de las AANC lo hicieron con un tiempo inferior a 36 horas (**figura 8**).

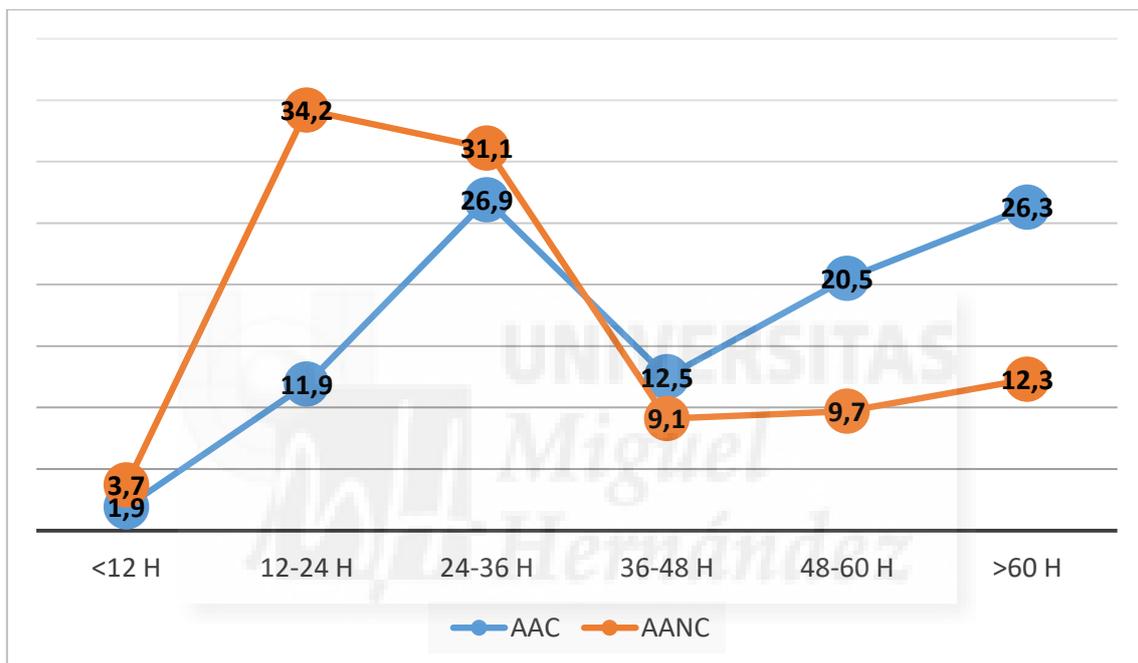


Figura 8: distribución del tipo de apendicitis aguda según rango del tiempo de evolución de los síntomas

1.1.3. Constantes médicas al ingreso en el Servicio de Urgencias

La temperatura y la FC fueron significativamente superiores en la AAC, no existiendo diferencias en los valores de tensión arterial sistólica (**tabla VI**).

Tabla VI: análisis bivalente de las constantes al ingreso

	AAC	AANC	p
Temperatura (°C)	37.2 (36.6; 38)	36.7 (36.2; 37.2)	<0.001
Tensión arterial sistólica	120 (113; 135)	120 (115; 130)	0.295
FC (latidos/minuto)	85 (78; 95)	80 (75; 85)	<0.001

El ABC ROC de las diferentes variables clínicas se muestra en la **tabla VII**, siendo el tiempo de evolución de los síntomas el que presentó la mejor capacidad discriminativa.

Tabla VII: área bajo la curva de los parámetros clínicos

Parámetro	ABC ROC (IC 95%)
Tiempo de evolución de los síntomas	0.692 (0.653-0.732)
Temperatura	0.651 (0.610-0.693)
Edad	0.643 (0.602-0.685)
FC	0.625 (0.583-0.668)

La curva ROC de los diferentes parámetros analíticos se muestra a continuación (**figuras 9-12**):

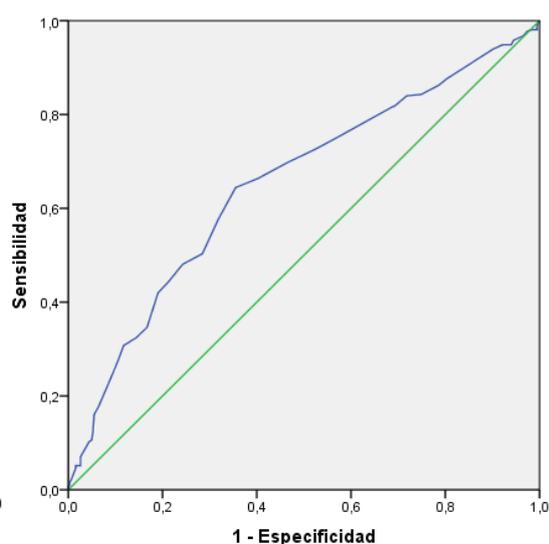
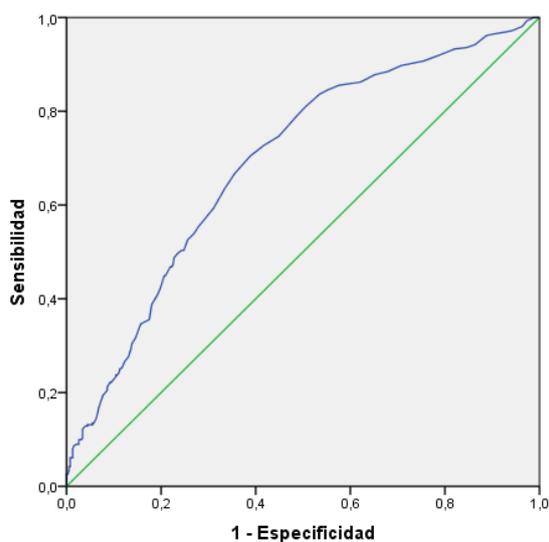


Figura 9: curva ROC del tiempo de evolución de los síntomas

Figura 10: curva ROC de la temperatura

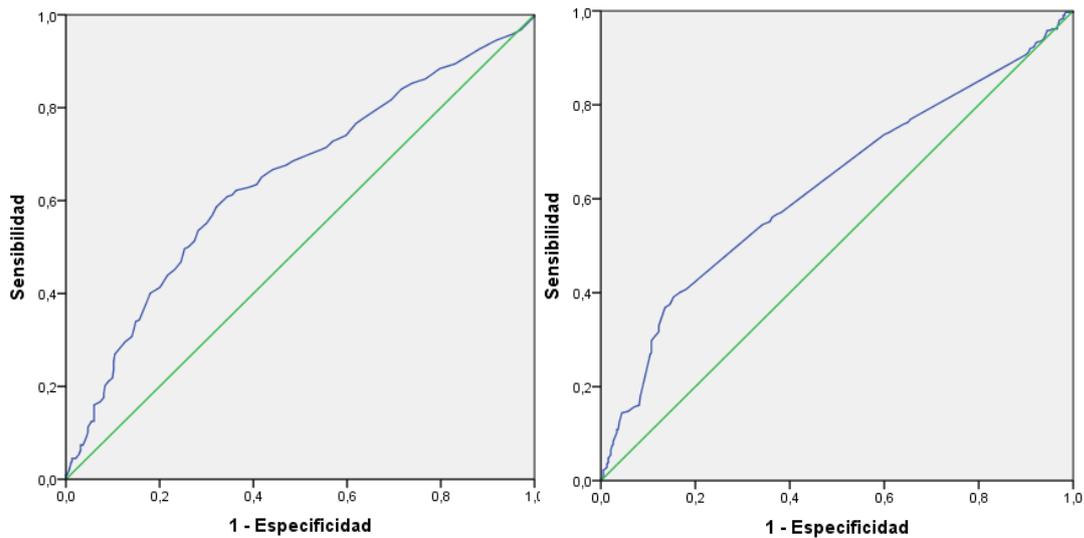


Figura 11: curva ROC de la edad del paciente

Figura 12: curva ROC de la frecuencia cardíaca

1.2. Variables analíticas

Los parámetros que presentaron diferencias significativas entre los dos tipos de AA fueron:

a) Valores superiores de: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, creatinina, bilirrubina, PCR y los cocientes neutrófilos / linfocitos, neutrófilos / eosinófilos, leucocitos / neutrófilos y leucocitos / linfocitos.

b) Valores inferiores de: eosinófilos, linfocitos, índice de Quick y sodio.

No presentaron diferencias el hematocrito, plaquetas, urea y potasio (**tabla VIII**).

Tabla VIII: análisis bivalente de los resultados de la analítica sanguínea

	AAC	AANC	p
Hemoglobina (g/dl)	14.4 (13.3; 15.4)	14 (13.1; 15)	0.034
Hematocrito (%)	41.2 (38.7; 44)	40.7 (38.4; 43.8)	0.108
Leucocitos x10³/mm³	15.4 (12.7; 18.6)	14.7 (12.4; 17.5)	0.006
Neutrófilos (%)	82.2 (77.2; 86.8)	80.5 (74.4; 85.7)	0.001
Eosinófilos (%)	0.2 (0; 0.5)	0.4 (0.1; 1)	<0.001
Linfocitos (%)	9.5 (6.2; 13.3)	11.2 (7.7; 15.8)	<0.001
Plaquetas x10³/mm³	227 (192; 268)	230 (191; 268)	0.970
Cociente neutrófilos / linfocitos	8.7 (5.7; 13.8)	7.4 (4.7; 11.2)	<0.001
Cociente neutrófilos / eosinófilos	239.3 (109.4; 748)	169.1 (73.6; 412.5)	0.003
Cociente leucocitos / neutrófilos	190.5 (161.7; 225.1)	184.2 (158.6; 215.2)	0.044
Cociente leucocitos / linfocitos	1561.3 (1012; 2702.6)	1343.4 (765.6; 2175)	<0.001
Índice de Quick (%)	90 (80; 99)	94 (86; 100)	<0.001
Urea (mg/dl)	28 (23; 35)	28 (24; 33)	0.628
Creatinina (mg/dl)	0.9 (0.8; 1.1)	0.9 (0.7; 1)	<0.001
Sodio (mmol/l)	137 (135; 139)	138 (137; 139)	<0.001
Potasio (mmol/l)	3.9 (3.6; 4.2)	3.9 (3.7; 4.2)	0.118
Bilirrubina (mg/dl)	0.93 (0.6; 1.3)	0.7 (0.49; 1.10)	0.003
PCR (mg/dl)	5.88 (2.16; 13.86)	1.25 (0.37; 3.27)	<0.001

La distribución del tipo de AA varió según el rango de la PCR, de tal forma que con una PCR <5 mg/dl, un 30.7% eran AAC, el cual ascendió a un 62.4% con PCR 5-10 mg/dl y a un 81.7% con PCR ≥10 mg/dl (**figura 13**).

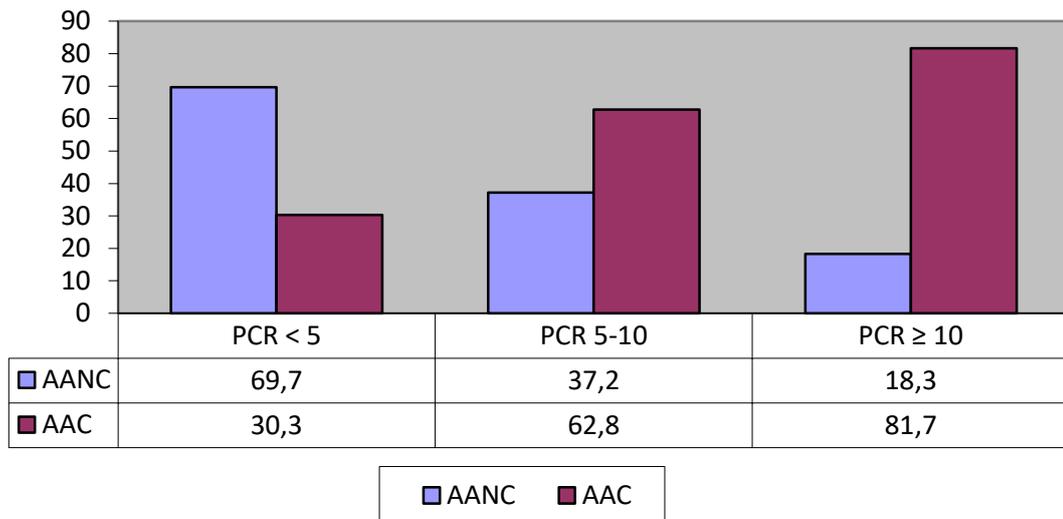


Figura 13: distribución del tipo de apendicitis aguda según rango de valores de la proteína C reactiva.

La distribución del tipo de AA en relación con la PCR y el tiempo de evolución de los síntomas nos mostró que hubo un mayor predominio de la AAC frente a la AANC, expresado por la ratio AAC / AANC, a partir de las 24 horas de evolución y PCR \geq 5 mg/dl así como a partir de las 12 horas de evolución y PCR \geq 10 mg/dl (**tabla IX**).

Tabla IX: distribución del tipo de apendicitis aguda en función del período de evolución de síntomas y el rango de valores de la proteína C reactiva

Horas	PCR <5			PCR 5-10			PCR \geq 10		
	AAC	AANC	Ratio	AAC	AANC	Ratio	AAC	AANC	Ratio
<12	5	13	0.38	0	0	0	1	1	1
12-24	30	123	0.24	5	7	0.71	2	1	2
24-36	43	102	0.42	23	11	2.4	18	6	3
36-48	20	30	0.66	7	5	1.4	12	2	6
48-60	18	20	0.9	22	9	2.4	24	6	4
\geq 60	22	30	0.73	14	10	1.4	46	7	6.5

Para una mayor claridad se muestra lo anteriormente dicho en la **figura 14**.

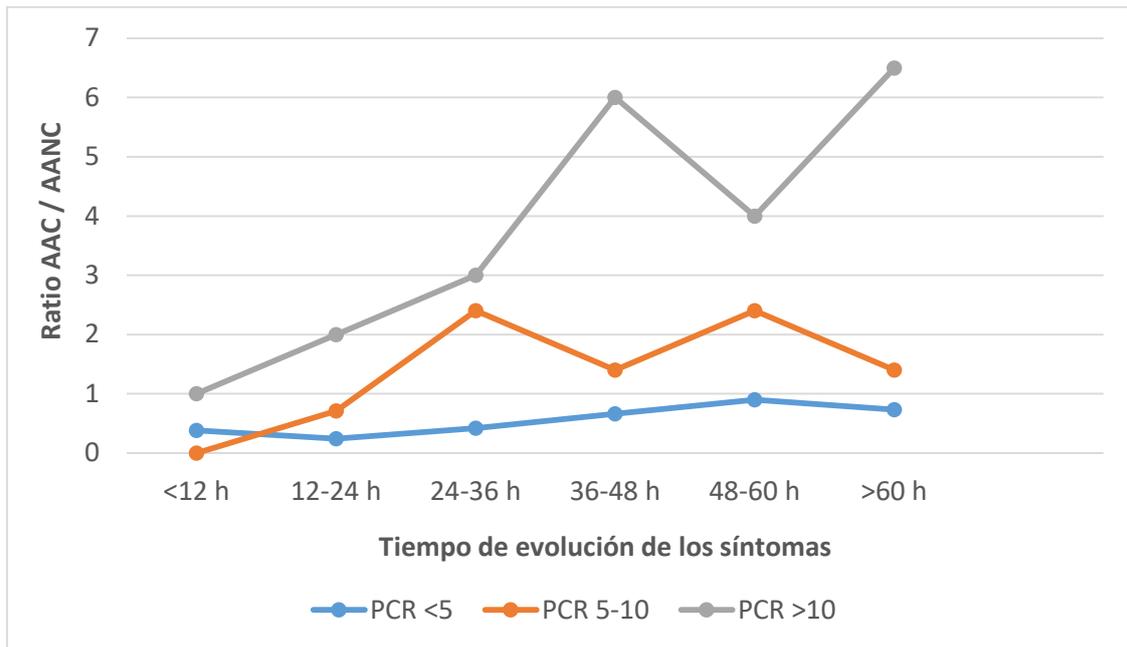


Figura 14: ratio apendicitis aguda complicada / no complicada en función del tiempo de evolución y rango de valores de la proteína C reactiva

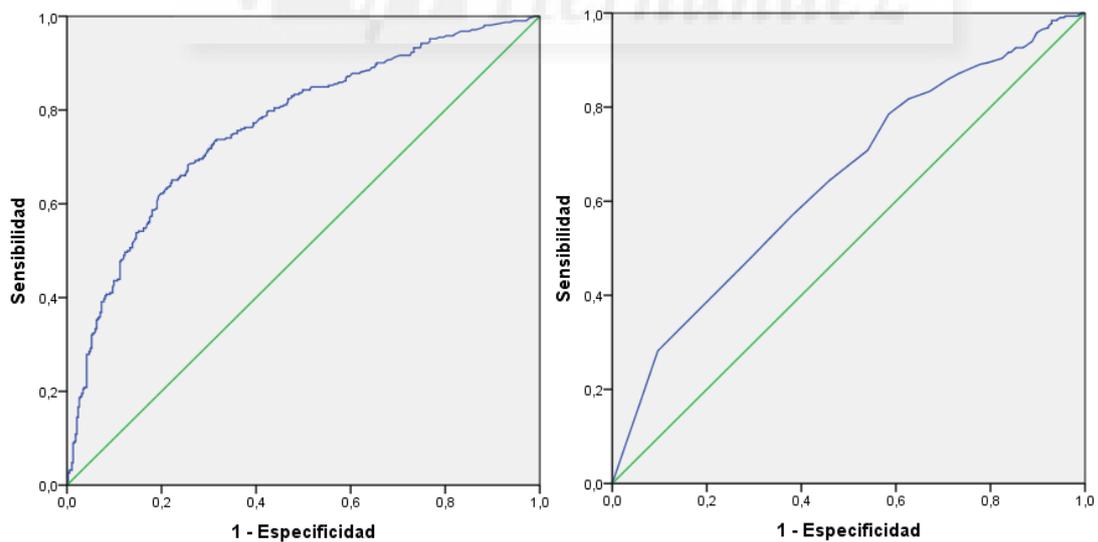
Con los parámetros clínicos y analíticos, se cumplieron criterios del SRIS en 153 AAC (49%) y 71 AANC (18.5%), diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) así como de sepsis grave en 13 AAC (4.2%) y 5 AANC (1.3%), diferencias significativas ($p=0.018$).

El ABC ROC de las diferentes variables analíticas se muestra en la **tabla X**, siendo la PCR, eosinófilos y sodio los parámetros con la mejor capacidad discriminativa y los neutrófilos y leucocitos los que peor.

Tabla X: área bajo la curva de los parámetros analíticos

Parámetro	ABC ROC (IC 95%)
PCR	0.766 (0.730-0.801)
Eosinófilos	0.643 (0.602-0.684)
Sodio	0.629 (0.587-0.671)
Bilirrubina	0.610 (0.541-0.680)
Linfocitos	0.593 (0.551-0.635)
Cociente leucocitos / linfocitos	0.591 (0.549-0.633)
Cociente neutrófilos / linfocitos	0.590 (0.548-0.633)
Índice de Quick	0.584 (0.541-0.627)
Neutrófilos	0.573 (0.531-0.616)
Cociente neutrófilos / eosinófilos	0.573 (0.526-0.620)
Leucocitos	0.561 (0.518-0.604)

La curva ROC de los diferentes parámetros analíticos se muestra a continuación (figuras 15-24):

**Figura 15:** curva ROC de la proteína C reactiva**Figura 16:** curva ROC de los eosinófilos

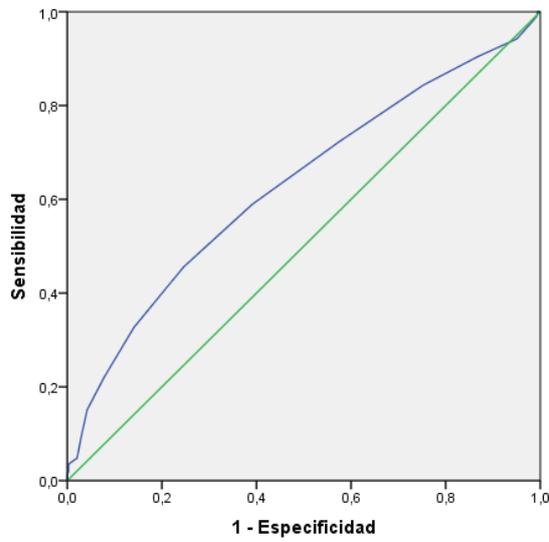


Figura 17: curva ROC de la natremia

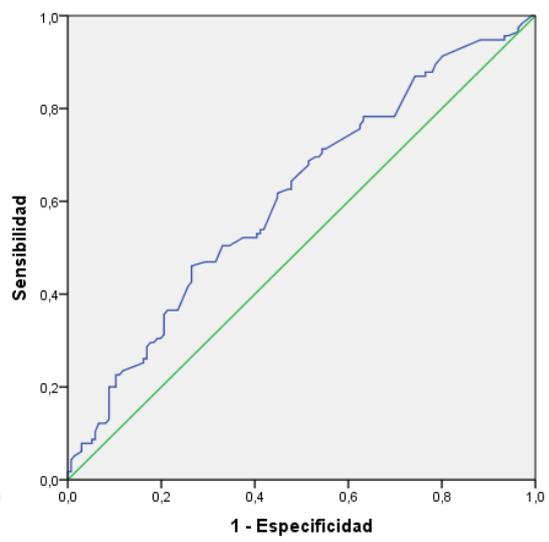


Figura 18: curva ROC de la bilirrubinemia

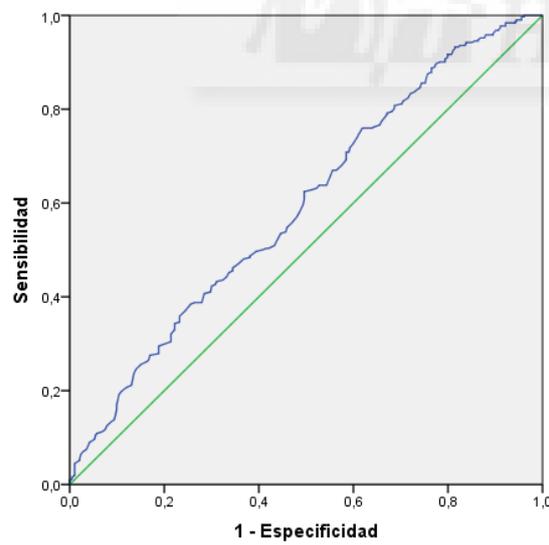


Figura 19: curva ROC de los linfocitos

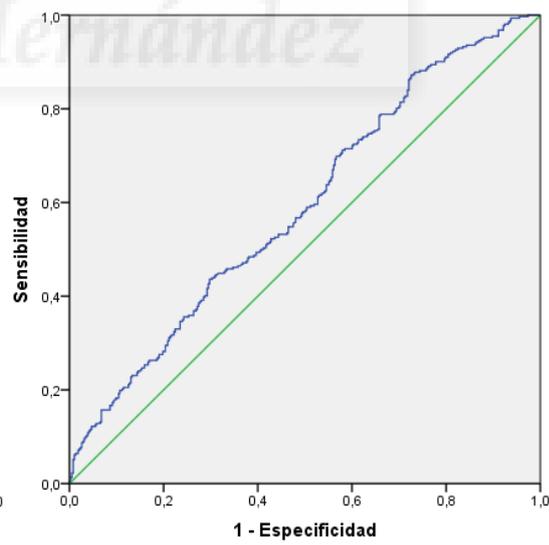


Figura 20: curva ROC del cociente leucocitos / linfocitos

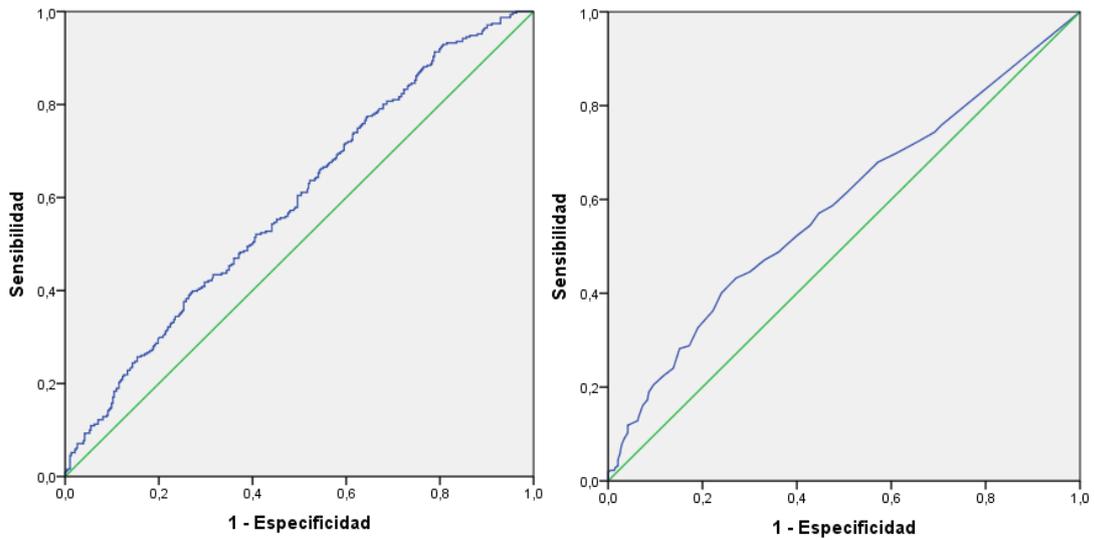


Figura 21: curva ROC del cociente neutrófilos / linfocitos

Figura 22: curva ROC del índice de Quick

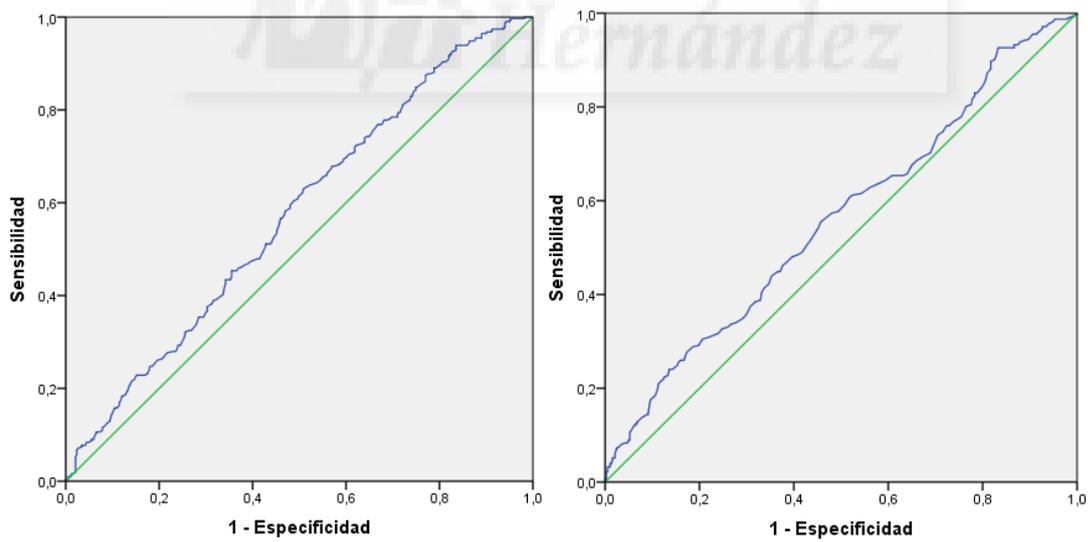


Figura 23: curva ROC neutrófilos

Figura 24: curva ROC leucocitos

1.3. Variables radiológicas

La presencia de las variables radiológicas analizadas no fue elevada, principalmente del apendicolito (<20%) y del aire libre (<8.5%), siendo todas ellas significativamente más frecuentes en la AAC (**tabla XI**).

Tabla XI: análisis bivalente de las características radiológicas

	AAC	AANC	p
Líquido libre	141 (45.2%)	102 (26.6%)	<0.001
Apendicolito	61 (19.6%)	33 (8.6%)	<0.001
Aire libre	26 (8.3%)	2 (0.5%)	<0.001

Las curvas ROC de dichas variables se muestran en las **figuras 25-27**.

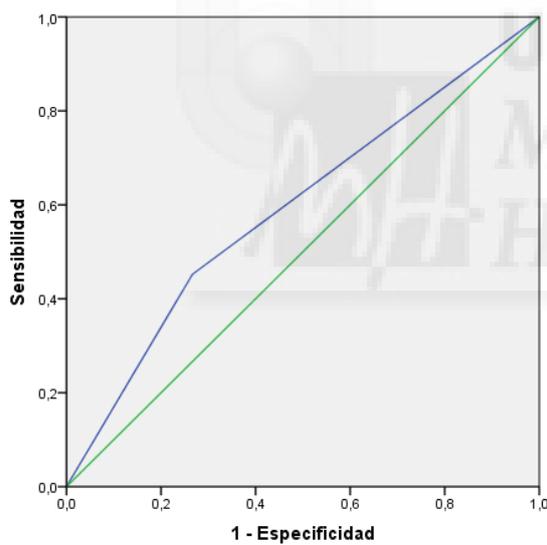


Figura 25: curva ROC del líquido libre

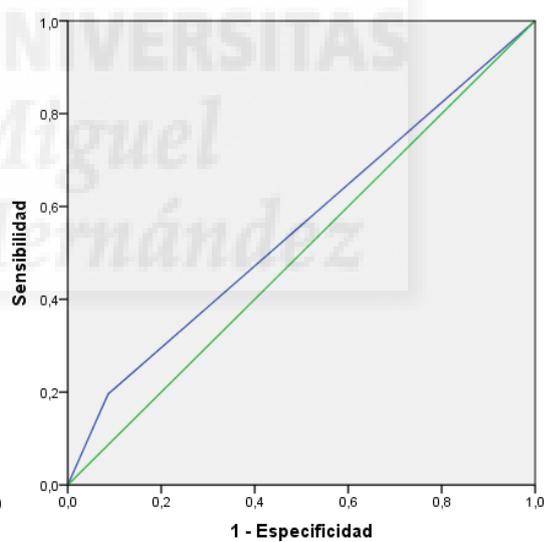


Figura 26: curva ROC del apendicolito

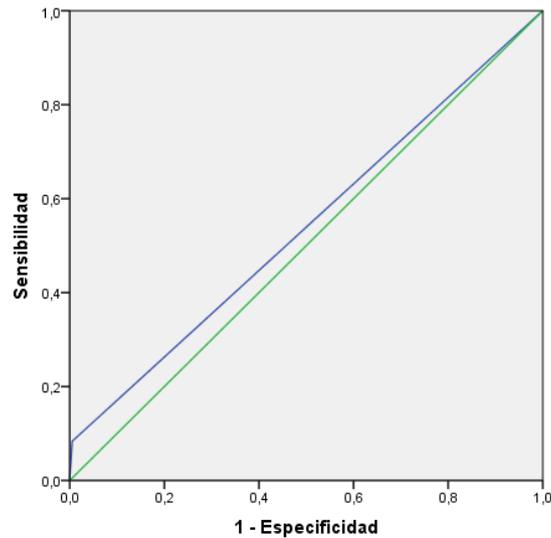


Figura 27: curva ROC del aire libre

La capacidad discriminativa de las variables radiológicas no fue elevada, siendo la presencia de líquido libre la que presentó un valor superior. La variable que presentó el mejor VPP fue el aire libre mientras que la que tuvo el mejor VPN fue el líquido libre (tabla XII).

Tabla XII: características de los distintos parámetros radiológicos

	Líquido libre	Apendicolito	Aire libre
Sensibilidad	45.2	19.6	8.3
Especificidad	73.4	88.3	99.5
FP	26.6	11.7	0.5
FN	54.8	80.4	91.7
VPP	58	64.9	92.9
VPN	62.2	49.9	57.1
LRP	1.7	1.7	15.9
LRN	0.7	0.9	0.92
OR (IC 95%)	2.222 (1.595-3.095)	2.514 (1.577-4.007)	13.840 (3.116-58.315)
ABC (IC 95%)	0.593 (0.550-0.635)	0.555 (0.511-0.598)	0.539 (0.496-0.582)

1.4. Estudio de los puntos de corte de las variables

Los diferentes puntos de corte de las variables con sus características de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, LR, OR y ABC se exponen en las **tablas XIII-XXVII**.

1.4.1. Variables clínicas

Los diferentes puntos de corte de la edad se caracterizaron por unos valores aceptables de VPP (60-67%), VPN (58-67%) y capacidad discriminativa (0.547-0.634), siendo el punto de corte óptimo la edad ≥ 35 años (**tabla XIII**).

Tabla XIII: características de los distintos puntos de corte de la edad

	Edad ≥ 35	Edad ≥ 45	Edad ≥ 55	Edad ≥ 65
Sensibilidad	58.7	41.3	28.3	16.7
Especificidad	67.9	79.9	88.5	92.7
FP	32.1	20.1	11.5	7.3
FN	41.3	58.7	71.8	83.3
VPP	59.8	62.6	66.7	65
VPN	66.8	62.6	60.8	57.7
LRP	1.8	2.0	2.4	2.3
LRN	0.6	0.7	0.8	0.9
OR (IC 95%)	3.128 (2.280- 4.290)	2.935 (2.086- 4.130)	3.158 (2.109- 4.729)	2.590 (1.590- 4.220)
ABC ROC	0.634 (0.592- 0.675)	0.607 (0.564- 0.649)	0.584 (0.541- 0.627)	0.547 (0.504- 0.590)

Los diferentes puntos de corte del tiempo de evolución de los síntomas y constantes clínicas (FC y temperatura) se caracterizaron por unos valores aceptables de VPP y VPN, con una capacidad discriminativa adecuada siendo los puntos de corte óptimos un tiempo de evolución ≥ 36 horas, FC ≥ 90 latidos/minuto y temperatura $\geq 37.5^\circ\text{C}$ (**tablas XIV-XV**).

Tabla XIV: características de los distintos puntos de corte del tiempo de evolución de los síntomas (horas)

	Evolución ≥ 24	Evolución ≥ 36	Evolución ≥ 48	Evolución ≥ 60
Sensibilidad	86.2	59.3	46.8	26.6
Especificidad	37.9	68.9	78.1	87.7
FP	62.1	31.1	21.9	12.3
FN	13.8	40.7	53.2	73.4
VPP	53.1	60.9	63.5	63.8
VPN	77.1	67.5	64.3	59.5
LRP	1.39	1.91	2.13	2.17
LRN	0.36	0.59	0.68	0.84
OR (IC 95%)	3.679 (2.478- 5.460)	3.013 (2.180- 4.162)	2.922 (2.079- 4.107)	2.489 (1.652- 3.751)
ABC ROC	0.620 (0.579- 0.662)	0.641 (0.600- 0.683)	0.624 (0.582- 0.666)	0.572 (0.529- 0.615)

Tabla XV: características de los distintos puntos de corte de temperatura y frecuencia cardíaca

	$\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	≥ 90 latidos/min	≥ 100 latidos/min
Sensibilidad	42	25.3	36.9	14.4
Especificidad	80.9	90.3	86.4	95.6
FP	19.1	9.7	13.6	4.4
FN	58	74.7	63.1	85.6
VPP	64.2	68.1	68.9	72.6
VPN	63.1	59.8	62.7	57.8
LRP	2.20	2.62	2.71	3.25
LRN	0.72	0.83	0.73	0.90
OR (IC 95%)	3.282 (2.300- 4.682)	3.498 (2.249- 5.440)	3.318 (2.263- 4.864)	3.207 (1.766- 5.825)
ABC ROC	0.615 (0.572- 0.657)	0.578 (0.535- 0.621)	0.616 (0.574- 0.659)	0.550 (0.507- 0.593)

1.4.2. Variables analíticas

a) Leucocitos

La cifra de los leucocitos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (46-55%) y de la capacidad discriminativa (0.520-0.549) y aceptables del VPN (58-71%), siendo el punto de corte óptimo $\geq 15.000/\text{mm}^3$ (tabla XVI).

Tabla XVI: características de los distintos puntos de corte de los leucocitos

	Leucocitos $\geq 10.000/\text{mm}^3$	Leucocitos $\geq 12.000/\text{mm}^3$	Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	Leucocitos $\geq 18.000/\text{mm}^3$
Sensibilidad	93.3	81.7	55.4	30.4
Especificidad	13.3	22.2	54.3	79.4
FP	86.7	77.8	45.7	20.6
FN	6.7	18.3	44.6	69.6
VPP	46.7	46.1	49.7	54.6
VPN	70.8	59.9	59.9	58.3
LRP	1.08	1.05	1.21	1.48
LRN	0.51	0.82	0.82	0.88
OR (IC 95%)	2.744 (1.563- 4.817)	1.736 (1.159- 2.600)	1.976 (1.424- 2.743)	2.267 (1.563- 3.288)
ABC ROC	0.533 (0.490- 0.576)	0.520 (0.477- 0.563)	0.549 (0.506- 0.592)	0.547 (0.502- 0.582)

b) Neutrófilos

La cifra de los neutrófilos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (48-50%) y de la capacidad discriminativa (0.534-0.552) y aceptables del VPN (61-65%), siendo el punto de corte óptimo $\geq 80\%$ (tabla XVII).

Tabla XVII: características de los distintos puntos de corte de neutrófilos

	Neutrófilos $\geq 75\%$	Neutrófilos $\geq 80\%$	Neutrófilos $\geq 85\%$
Sensibilidad	83	65.1	35.3
Especificidad	26.1	45.4	71.5
FP	73.9	54.6	28.5
FN	17	34.9	64.7
VPP	47.8	49.3	50.2
VPN	65.4	61.5	57.6
LRP	1.12	1.19	1.24
LRN	0.65	0.77	0.90
OR (IC 95%)	1.718 (1.169-2.524)	1.543 (1.123-2.121)	1.409 (1.008-1.969)
ABC ROC	0.546 (0.503-0.588)	0.552 (0.510-0.595)	0.534 (0.491-0.577)

c) Linfocitos

La cifra de los linfocitos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (49-53%) y de la capacidad discriminativa (0.540-0.558) y aceptables del VPN (59-65%), siendo el punto de corte óptimo <14% (**tabla XVIII**).

Tabla XVIII: características de los distintos puntos de corte de los linfocitos

	Linfocitos <8%	Linfocitos <10%	Linfocitos <12%	Linfocitos <14%
Sensibilidad	38.8	51.6	65.1	77.6
Especificidad	72.1	56.4	45.2	33.9
FP	27.9	43.6	54.8	66.1
FN	61.2	48.4	34.9	22.4
VPP	53.1	49.1	49.2	48.9
VPN	59.1	58.9	61.3	65.1
LRP	1.39	1.18	1.19	1.17
LRN	0.85	0.86	0.77	0.66
OR (IC 95%)	1.812 (1.296- 2.534)	1.374 (1.006- 1.877)	1.534 (1.116- 2.110)	1.770 (1.246- 2.514)
ABC ROC	0.554 (0.511- 0.597)	0.540 (0.497- 0.583)	0.551 (0.508- 0.594)	0.558 (0.515- 0.600)

d) Cociente neutrófilos / linfocitos

La cifra del cociente neutrófilos / linfocitos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (49-53%) y de la capacidad discriminativa (0.551-0.557) y aceptables del VPN (60-65%), siendo el punto de corte óptimo ≥ 5.4 (tabla XIX).

Tabla XIX: características de los distintos puntos de corte del cociente neutrófilos / linfocitos

	Neutrófilos / linfocitos ≥ 5.4	Neutrófilos / linfocitos ≥ 6.4	Neutrófilos / linfocitos ≥ 7.4	Neutrófilos / linfocitos ≥ 8.4
Sensibilidad	78.2	67.9	60.3	51.9
Especificidad	33.2	42.6	49.9	58.2
FP	66.8	57.4	50.1	41.8
FN	21.8	32.1	39.7	48.1
VPP	48.8	49.1	49.5	50.3
VPN	65.1	62.0	60.6	59.8
LRP	1.17	1.18	1.20	1.24
LRN	0.66	0.75	0.80	0.83
OR (IC 95%)	1.802 (1.264- 2.568)	1.543 (1.118- 2.131)	1.508 (1.102- 2.063)	1.493 (1.092- 2.040)
ABC ROC	0.557 (0.514- 0.599)	0.553 (0.510- 0.595)	0.551 (0.508- 0.594)	0.551 (0.508- 0.594)

e) Cociente leucocitos / linfocitos

La cifra del cociente leucocitos / linfocitos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (49-53%) y de la capacidad discriminativa (0.540-0.562) y aceptables del VPN (59-61%), siendo el punto de corte óptimo ≥ 1800 (tabla XX).

Tabla XX: características de los distintos puntos de corte del cociente leucocitos / linfocitos

	Leucocitos / linfocitos ≥ 1200	Leucocitos / linfocitos ≥ 1400	Leucocitos / linfocitos ≥ 1600	Leucocitos / linfocitos ≥ 1800
Sensibilidad	66.0	55.8	49.4	45.8
Especificidad	44.1	52.2	60.3	66.6
FP	55.9	47.8	39.7	33.4
FN	34	44.2	50.6	54.2
VPP	49	48.7	50.3	52.8
VPN	61.5	59.2	59.4	60.1
LRP	1.18	1.17	1.24	1.37
LRN	0.77	0.85	0.84	0.81
OR (IC 95%)	1.710 (1.237- 2.364)	1.498 (1.094- 2.050)	1.671 (1.216- 2.295)	1.958 (1.414- 2.712)
ABC ROC	0.551 (0.508- 0.594)	0.540 (0.497- 0.583)	0.548 (0.505- 0.591)	0.562 (0.519- 0.605)

f) Eosinófilos

La cifra de eosinófilos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores aceptables a nivel del VPP (52-70%), VPN (61-70%) y de la capacidad discriminativa (0.592-0.600), siendo el punto de corte óptimo <0.6% (tabla XXI).

Tabla XXI: características de los distintos puntos de corte de los eosinófilos

	Eosinófilos <0.1%	Eosinófilos <0.2%	Eosinófilos <0.4%	Eosinófilos <0.6%
Sensibilidad	28.2	47.1	64.4	78.5
Especificidad	90.3	71.5	54.0	41.5
FP	9.7	28.5	46	58.5
FN	71.8	52.9	35.6	21.5
VPP	70.4	57.4	53.3	52.2
VPN	60.7	62.4	65.1	70.4
LRP	2.92	1.66	1.40	1.34
LRN	0.79	0.74	0.66	0.52
OR (IC 95%)	4.358 (2.800- 6.782)	2.449 (1.760- 3.409)	2.188 (1.591- 3.008)	2.607 (1.839- 3.696)
ABC ROC	0.593 (0.550- 0.636)	0.593 (0.551- 0.636)	0.592 (0.550- 0.635)	0.600 (0.558- 0.642)

g) Cociente neutrófilos / eosinófilos

La cifra del cociente neutrófilos / eosinófilos es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (43-46%) y de la capacidad discriminativa (0.541-0.563) y aceptables a nivel del VPN (64-72%), siendo el punto de corte óptimo ≥ 90 (tabla XXII).

Tabla XXII: características de los distintos puntos de corte del cociente neutrófilos / eosinófilos

	Neutrófilos / eosinófilos ≥ 90	Neutrófilos / eosinófilos ≥ 180	Neutrófilos / eosinófilos ≥ 270	Neutrófilos / eosinófilos ≥ 360
Sensibilidad	80.3	59.6	44.4	39.9
Especificidad	32.4	52.3	63.9	69.7
FP	67.6	47.7	36.1	30.3
FN	19.7	40.4	55.6	60.1
VPP	43.3	44.6	44.2	45.9
VPN	71.8	66.8	64.1	64.3
LRP	1.19	1.25	1.23	1.32
LRN	0.61	0.77	0.87	0.86
OR (IC 95%)	1.455 (1.004- 2.110)	1.461 (1.007- 2.119)	1.448 (1.000- 2.098)	1.468 (1.012- 2.127)
ABC ROC	0.563 (0.516- 0.611)	0.560 (0.512- 0.608)	0.541 (0.493- 0.590)	0.548 (0.499- 0.597)

h) Bilirrubina

La cifra de bilirrubina es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel de la capacidad discriminativa (0.523-0.588) y aceptables del VPP (57-63%) y VPN (57-61%), siendo el punto de corte óptimo ≥ 1 mg/dl (tabla XXIII).

Tabla XXIII: características de los distintos puntos de corte de bilirrubina

	Bilirrubina ≥ 1	Bilirrubina ≥ 1.5	Bilirrubina ≥ 2
Sensibilidad	47	18.3	10.4
Especificidad	70.6	91.2	94.1
FP	29.4	8.8	5.9
FN	53.0	81.7	89.6
VPP	57.4	63.6	60
VPN	61.1	56.9	55.4
LRP	1.60	2.07	1.77
LRN	0.75	0.90	0.95
OR (IC 95%)	1.749 (1.017-3.010)	1.775 (0.807-3.908)	1.438 (0.549-3.766)
ABC ROC	0.588 (0.517-0.659)	0.547 (0.475-0.619)	0.523 (0.451-0.595)

i) Sodio

La cifra de sodio es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores aceptables a nivel del VPP (65-86%) y VPN (55-59%) y una capacidad discriminativa baja (0.508-0.571), siendo el punto de corte óptimo <135 mmol/l (**tabla XXIV**).

Tabla XXIV: características de los distintos puntos de corte de sodio

	Sodio <130	Sodio <132	Sodio <135
Sensibilidad	1.9	4.8	22.1
Especificidad	99.7	97.9	92.2
FP	0.3	2.1	7.8
FN	98.1	95.2	77.9
VPP	85.7	65.2	69.7
VPN	55.5	55.8	59.2
LRP	7.37	2.30	2.82
LRN	0.98	0.97	0.85
OR (IC 95%)	8.519 (0.984-73.730)	2.322 (0.935-5.765)	3.200 (1.989-5.150)
ABC ROC	0.508 (0.465-0.552)	0.514 (0.470-0.557)	0.571 (0.528-0.615)

j) PCR

La cifra de PCR es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores aceptables a nivel del VPP (56-82%), VPN (63-70%) y capacidad discriminativa (0.635-0.694), siendo el punto de corte óptimo ≥ 5 mg/dl (**tabla XXV**).

Tabla XXV: características de los distintos puntos de corte de la proteína C reactiva

	PCR ≥ 1	PCR ≥ 5	PCR ≥ 7.5	PCR ≥ 10
Sensibilidad	85.3	55.8	42.9	33
Especificidad	44.6	83	90.1	94
FP	55.4	17	9.9	6
FN	14.7	44.2	57.1	67.0
VPP	55.6	72.8	77.9	81.7
VPN	78.8	69.7	66	63.3
LRP	1.54	3.29	4.33	5.50
LRN	0.33	0.53	0.63	0.71
OR (IC 95%)	4.016 (2.746- 5.874)	5.393 (3.773- 7.709)	5.939 (3.935- 8.965)	6.364 (3.881- 10.438)
ABC ROC	0.650 (0.609- 0.690)	0.694 (0.654- 0.734)	0.665 (0.624- 0.707)	0.635 (0.593- 0.677)

k) Índice de Quick

La cifra del índice de Quick es una variable que presentó en sus distintos puntos de corte unos valores bajos a nivel del VPP (50-57%) y de la capacidad discriminativa (0.554-0.570) y aceptables del VPN (60-61%), siendo el punto de corte óptimo <85% (tabla XXVI).

Tabla XXVI: características de los distintos puntos de corte del índice de Quick

	Quick <85	Quick <90	Quick <95
Sensibilidad	36.2	48.7	61.5
Especificidad	77.8	64	49.3
FP	22.2	36	50.7
FN	63.8	51.3	38.5
VPP	57.1	52.4	49.7
VPN	60	60.5	61.2
LRP	1.63	1.35	1.21
LRN	0.82	0.80	0.78
OR (IC 95%)	2.310 (1.619-3.295)	1.365 (0.986-1.891)	1.379 (0.997-1.909)
ABC ROC	0.570 (0.527-0.613)	0.563 (0.521-0.606)	0.554 (0.512-0.597)

I) SRIS y SRIS modificado

El SRIS se caracterizó por unos valores aceptables a nivel del VPP, VPN y capacidad discriminativa, mejorando el VPP y empeorando el VPN y la capacidad discriminativa cuando se unió a la PCR ≥ 5 mg/dl (SRIS modificado) (**tabla XXVII**).

Tabla XXVII: características del SRIS y SRIS modificado

	SRIS	SRIS + PCR ≥ 5
Sensibilidad	49	31.7
Especificidad	81.5	94
FP	18.5	6
FN	51	68.3
VPP	68.3	81.1
VPN	66.2	62.8
LRP	2.65	5.28
LRN	0.63	0.73
OR (IC 95%)	4.247 (2.984-6.042)	6.788 (4.134-11.147)
ABC ROC	0.653 (0.611-0.694)	0.629 (0.586-0.671)

De forma resumida, los parámetros aislados clínicos, analíticos y radiológicos con sus puntos de corte con la mejor capacidad discriminativa se muestran en la **tabla XXVIII**, siendo los tres mejores la PCR ≥ 5 mg/dl, criterios del SRIS y tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas.

Tabla XXVIII: área bajo la curva de los puntos de corte de los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos

Parámetros	ABC ROC (IC 95%)
PCR ≥ 5 mg/dl	0.694 (0.654-0.734)
SRIS	0.653 (0.611-0.694)
Tiempo de evolución de síntomas ≥ 36 horas	0.641 (0.600-0.683)
Edad ≥ 35 años	0.634 (0.592-0.675)
SRIS modificado	0.629 (0.586-0.671)
FC ≥ 90 latidos/minuto	0.616 (0.572-0.657)
Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	0.615 (0.572-0.657)
Eosinófilos $< 0.6\%$	0.600 (0.558-0.642)
Líquido libre	0.593 (0.550-0.635)
Bilirrubina ≥ 1 mg/dl	0.588 (0.517-0.659)
Sodio < 135 mmol/l	0.571 (0.528-0.615)
Índice de Quick < 85	0.570 (0.527-0.613)
Cociente leucocitos / linfocitos ≥ 1800	0.562 (0.519-0.605)
Linfocitos $< 14\%$	0.558 (0.515-0.600)
Cociente neutrófilos / linfocitos ≥ 5.4	0.557 (0.514-0.599)
Apendicolito	0.555 (0.511-0.598)
Neutrófilos $\geq 80\%$	0.552 (0.510-0.595)
Leucocitos $> 18.000/\text{mm}^3$	0.549 (0.506-0.592)
Aire libre	0.539 (0.496-0.582)

1.5. Variables Escalas diagnósticas de apendicitis

La capacidad discriminativa de ambas escalas diagnósticas fue similar (**tabla XXIX**), cuyas curvas ROC se muestran en las **figuras 28-29**.

Tabla XXIX: área bajo la curva de las escalas diagnósticas de la apendicitis aguda

Parámetro	ABC ROC (IC 95%)	p
Score de Alvarado	0.568 (0.526-0.611)	0.022
Score diagnóstico de apendicitis	0.574 (0.532-0.617)	0.022

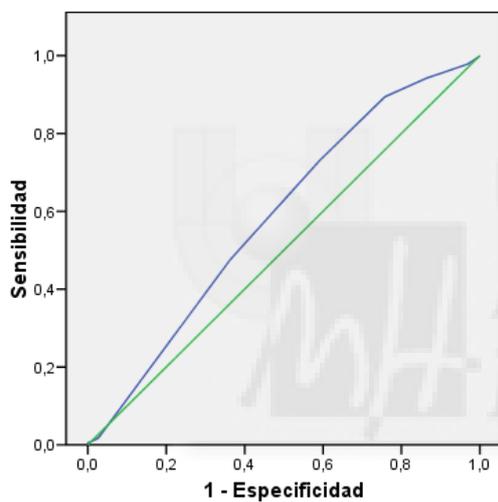


Figura 28: curva ROC del score de Alvarado

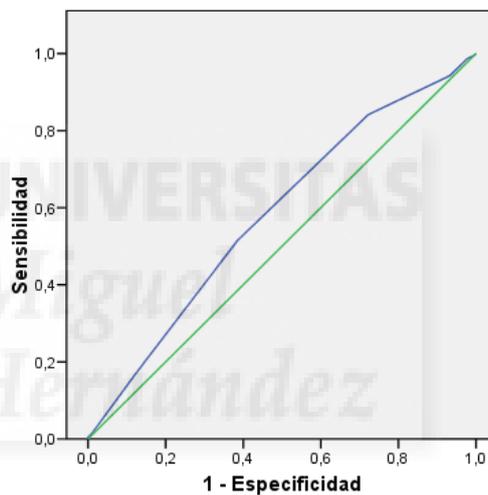


Figura 29: curva ROC del score diagnóstico de apendicitis aguda

2.- Modelo predictor de apendicitis aguda complicada

2.1. Análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada

La realización de un análisis multivariante (regresión logística binaria) permitió la identificación de los factores predictores independientes de una AAC y creación de los posibles modelos.

Modelo 1:

Los factores predictores fueron la edad ≥ 35 años, tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas, temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, FC ≥ 90 latidos/minuto, leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y PCR ≥ 5 mg/dl.

La calibración del modelo fue adecuada (test de Hosmer-Lemeshow: $p = 0.115$) (tabla XXX)

Tabla XXX: análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada (modelo 1)

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad ≥ 35 años	2.770 (1.917-4.002)	<0.001
Evolución ≥ 36 horas	2.151 (1.484-3.118)	<0.001
Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	1.877 (1.261-2.793)	<0.001
FC ≥ 90 latidos/minuto	2.401 (1.567-3.680)	<0.001
Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	2.383 (1.640-3.463)	<0.001
PCR ≥ 5 mg/dl	3.646 (2.454-5.417)	<0.001

El ABC ROC (IC 95%) fue: 0.804 (0.771-0.836) (figura 30).

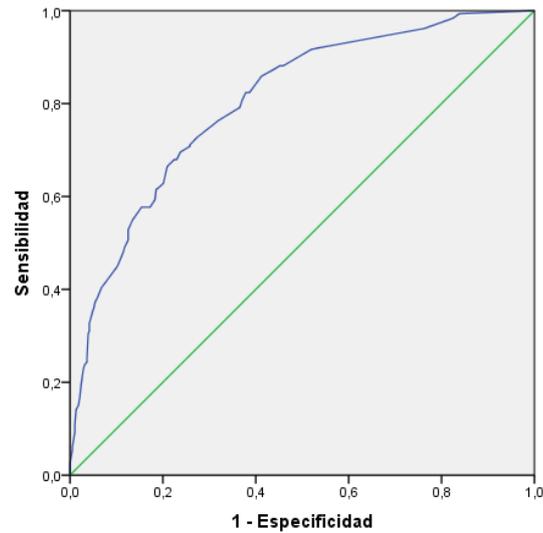


Figura 30: curva ROC del modelo nº 1 predictor de apendicitis aguda complicada

Modelo 2:

Los factores predictores fueron la edad ≥ 35 años, tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas, temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, FC ≥ 90 latidos/minuto, leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$, eosinófilos $< 0.6\%$ y PCR ≥ 5 mg/dl.

La calibración del modelo fue adecuada (test de Hosmer-Lemeshow: $p = 0.213$) (tabla XXXI).

Tabla XXXI: análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada (modelo 2)

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad ≥ 35 años	2.795 (1.927-4.053)	< 0.001
Evolución ≥ 36 horas	2.280 (1.564-3.325)	< 0.001
Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	1.807 (1.211-2.695)	0.004
FC ≥ 90 latidos/minuto	2.297 (1.491-3.537)	< 0.001
Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	2.084 (1.420-3.058)	< 0.001
Eosinófilos $< 0.6\%$	1.982 (1.322-2.973)	0.001
PCR ≥ 5 mg/dl	3.357 (2.250-5.009)	< 0.001

El ABC ROC (IC 95%) fue: 0.819 (0.788-0.849) (figura 31).

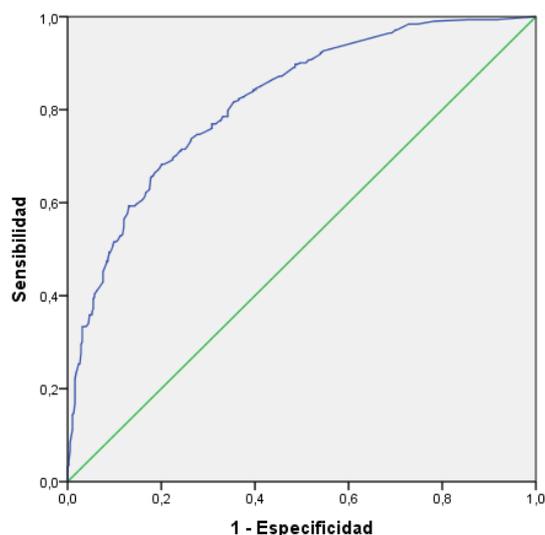


Figura 31: curva ROC del modelo nº 2 predictor de apendicitis aguda complicada

Modelo 3:

Los factores predictores fueron la edad ≥ 35 años, tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas, temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, FC ≥ 90 latidos/minuto, leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$, eosinófilos $< 0.6\%$, PCR ≥ 5 mg/dl y la presencia de apendicolito.

La calibración del modelo fue adecuada (test de Hosmer-Lemeshow: $p = 0.189$) (tabla XXXII).

Tabla XXXII: análisis multivariante de los factores predictores de apendicitis aguda complicada (modelo 3)

Variable	OR (IC 95%)	P
Edad ≥ 35 años	2.708 (1.862-3.939)	< 0.001
Evolución ≥ 36 horas	2.253 (1.540-3.295)	< 0.001
Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	1.820 (1.218-2.722)	0.004
FC ≥ 90 latidos/minuto	2.293 (1.482-3.548)	< 0.001
Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	1.991 (1.352-2.931)	< 0.001
Eosinófilos $< 0.6\%$	1.921 (1.276-2.892)	0.002
PCR ≥ 5 mg/dl	3.409 (2.276-5.106)	< 0.001
Apendicolito	2.336 (1.366-3.992)	0.002

El ABC ROC (IC 95%) fue: 0.814 (0.782-0.845) (**figura 32**).

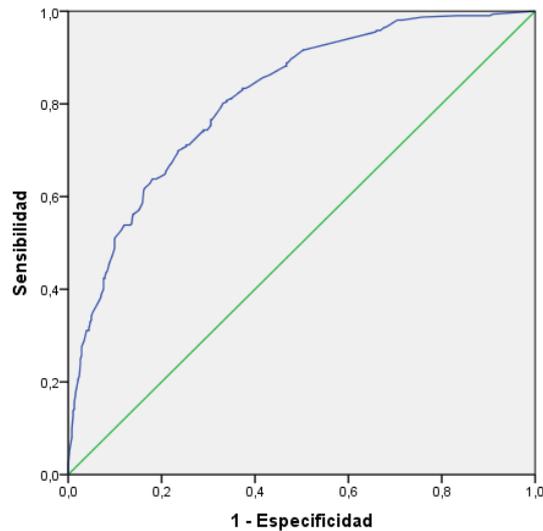


Figura 32: curva ROC del modelo nº 3 predictor de apendicitis aguda complicada

2.2. Creación de la escala predictora de apendicitis aguda complicada

A partir del análisis multivariante, se obtuvo una escala cuya máxima puntuación fue 16 (**tabla XXXIII**).

Tabla XXXIII: escala predictora propia

Variable	Puntos
Edad ≥ 35 años	3
Evolución ≥ 36 horas	2
Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	2
FC ≥ 90 latidos/minuto	2
Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	2
Eosinófilos $< 0.6\%$	2
PCR ≥ 5 mg/dl	3

Varios puntos de corte fueron analizados objetivándose que, según era mayor, se incrementaba la especificidad, FN y VPP y disminuía la sensibilidad, FP y VPN. Los

puntos de corte idóneos (tasa máxima de FN del 5%), fueron 3 y 4, siendo el de 4 el seleccionado (**tabla XXXIV-XXXV**).

Tabla XXXIV: características de los distintos puntos de corte de la escala predictora de apendicitis aguda complicada

	Punto corte 3	Punto corte 4	Punto corte 5	Punto corte 6	Punto corte 7
Sensibilidad	98.1	96.5	88.8	82.7	75
Especificidad	29.5	32.4	53.5	63.2	70
FP	70.5	67.6	46.5	36.8	30
FN	1.9	3.5	11.2	17.3	25
VPP	53.1	53.8	60.9	64.7	67
VPN	95.0	91.9	85.4	81.8	77.5
LR+	1.39	1.43	1.91	2.25	2.50
LR-	0.07	0.11	0.21	0.27	0.36

Tabla XXXV: características de los distintos puntos de corte de la escala predictora de apendicitis aguda complicada (2ª)

	Punto corte 8	Punto corte 9	Punto corte 10	Punto corte 11	Punto corte 12
Sensibilidad	63.5	55.8	43.3	32.4	24.7
Especificidad	82	85.6	91.9	95.4	97.1
FP	18	14.4	8.1	4.7	2.9
FN	36.5	44.2	56.7	67.6	75.3
VPP	74.2	76	81.3	84.9	87.5
VPN	73.4	70.4	66.5	63.4	61.3
LR+	3.52	3.88	5.35	6.89	8.59
LR-	0.45	0.52	0.62	0.71	0.78

La distribución de la puntuación de la escala predictora nos mostró que 124 (32.4%) de las AANC y 11 (3.5%) de las AAC presentaron una puntuación <4 y 205 (53.5%) de las AANC y 277 (88.8%) de las AAC presentaron una puntuación ≥ 5 (**figura 33**).

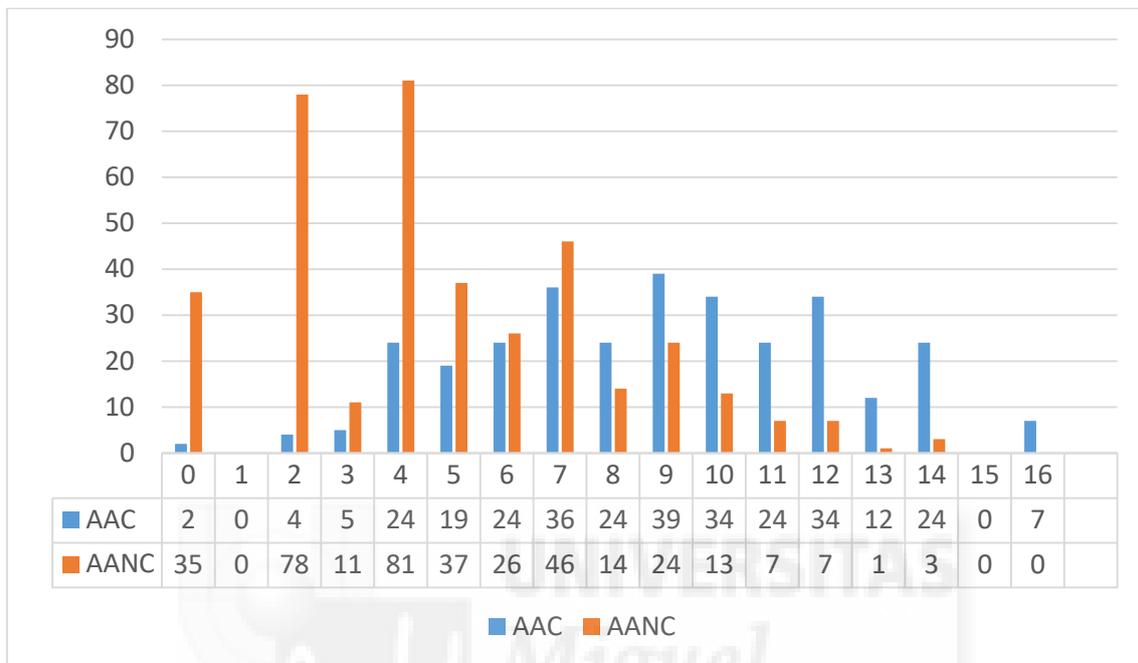


Figura 33: distribución de la puntuación de la escala predictora en función del tipo de apendicitis

El modelo fue validado en una cohorte prospectiva de 85 pacientes de los cuales 40 fueron una AAC (47.1%) y 45 una AANC (52.9%), con una buena capacidad discriminativa (ABC 0.912 [0.848-0.975], $p < 0.001$) cuya curva ROC se muestra en la **figura 34**.

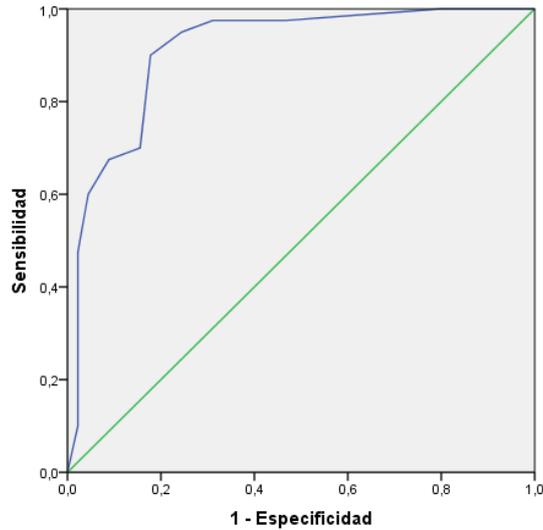


Figura 34: curva ROC de la cohorte de validación de la escala creada

La correlación entre el tipo de AA y el punto de corte de 4 de la escala mostró que el 96.9% de las AA con una puntuación <4 eran no complicadas y que un 73.6% de las AA con una puntuación ≥ 4 eran complicadas (**tabla XXXVI**).

Tabla XXXVI: resultados del punto de corte de 4 de la escala creada en la cohorte de validación

	Negativo (punto <4)	Positivo (punto ≥ 4)
AANC	31	14
AAC	1	39

La capacidad discriminativa del punto de corte de 4 fue validada con un ABC 0.832 (0.741-0.923), cuya curva ROC se muestra en la **figura 35**.

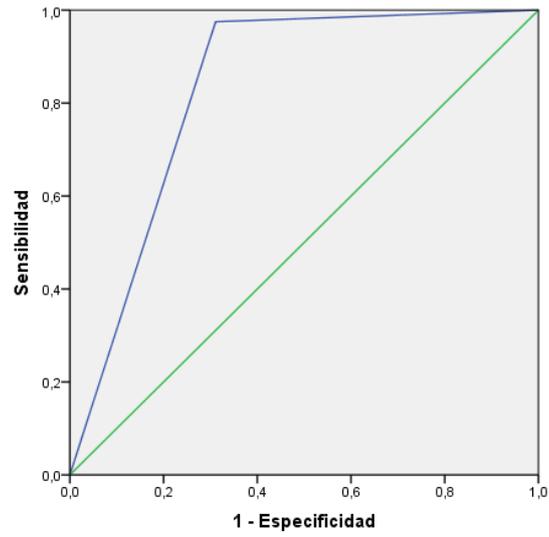


Figura 35: curva ROC de la cohorte de validación del punto de corte de 4 de la escala creada



3.- Análisis del modelo predictor de Jasper Jan Atema

Se incluyeron 470 pacientes con la sospecha clínico-radiológica de AA, tras la exclusión de 258 pacientes por no realizarse ningún estudio radiológico previo, 39 al ser éste no concluyente y 2 por no ser intervenidos. A 310 se les realizó una ecografía (294 AA y 16 no AA) y a 233 un TC abdominopélvico (228 AA y 5 no AA) (**figura 36**).

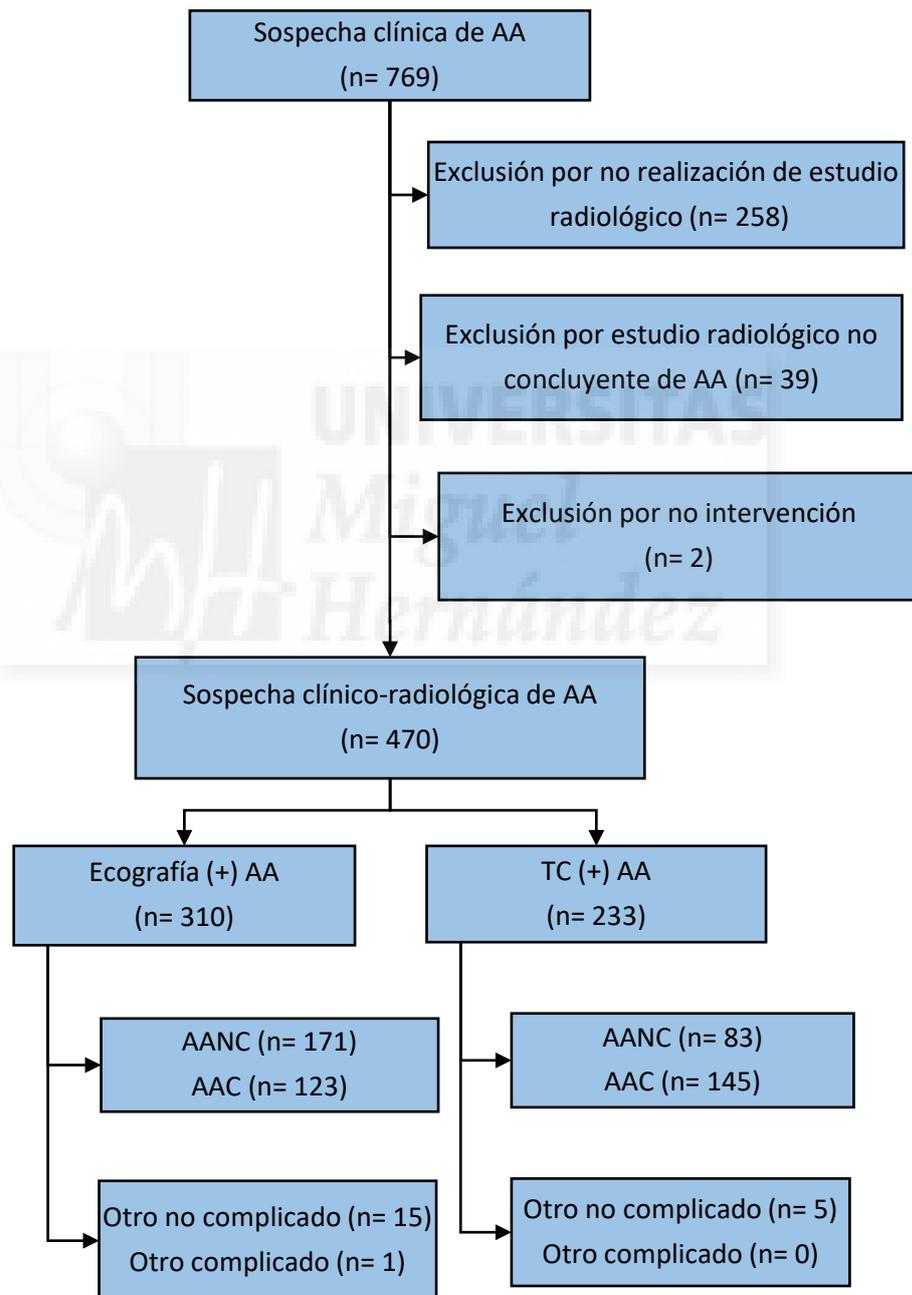


Figura 36: diagrama de flujo (análisis del modelo predictor de Atema)

La tasa de FP fue mayor en la ecografía (5.2%) que en la TC (2.1%), siendo en ambos casos el diagnóstico alternativo un proceso no complicado, con excepción de 1 caso de úlcus perforado (ecografía) (**tabla XXXVII**).

Tabla XXXVII: falsos positivos de las técnicas de imagen

	Ecografía (16, 5.2%)		Tomografía (5, 2.1%)	
	No complicado	Complicado	No complicado	Complicado
Apéndice normal	8	X	3	X
Enteritis	3	0	1	0
Ginecológico	2	0	0	0
Apendicitis epiploica	1	X	1	X
Diverticulitis Meckel	1	0	0	0
Úlcus perforado	X	1	X	0

3.1. Modelo ecográfico

La capacidad discriminativa del modelo ecográfico de Atema aplicado en nuestra serie fue de 0.768 (0.712-0.820), cuya curva ROC se muestra en la **figura 37**.

El punto de corte idóneo de Atema (tasa máxima de FN del 5%) fue de 7, el cual se caracterizó en nuestra serie por una sensibilidad 60%, especificidad 80%, FP 20%, FN 40%, VPP 66%, VPN 75%, LRP 2.96 y LRN 0.50.

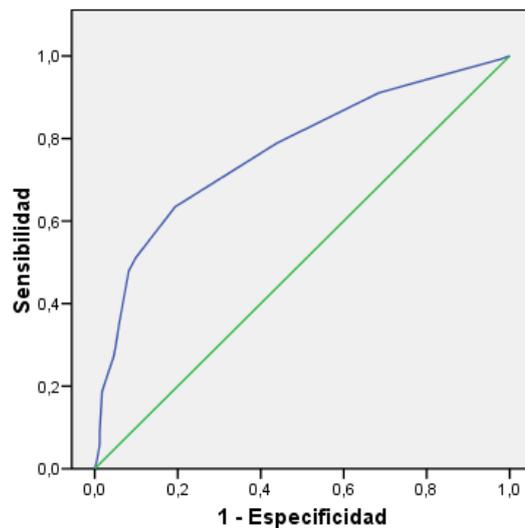


Figura 37: curva ROC del modelo ecográfico de Atema aplicado en la serie propia

3.2. Modelo tomográfico

La capacidad discriminativa del modelo tomográfico de Atema aplicado en nuestra serie fue de 0.806 (0.748-0.863), cuya curva ROC se muestra en la **figura 38**.

El punto de corte idóneo de Atema (tasa máxima de FN del 5%) fue 7, el cual se caracterizó en nuestra serie por una sensibilidad 52%, especificidad 84%, FP 16%, FN 48%, VPP 85%, VPN 52%, LRP 3.29 y LRN 0.57.

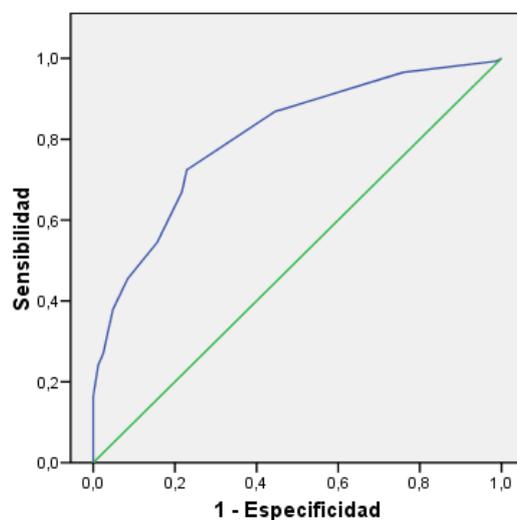


Figura 38: curva ROC del modelo tomográfico de Atema aplicado en serie propia

4.- Estudio microbiológico

Se incluyeron 695 pacientes, tras la exclusión de 72 pacientes por no ser el diagnóstico definitivo de AA y 2 por no ser intervenidos, de los cuales presentaron líquido libre 396 (57%), tomándose cultivo en 264 (67%) por decisión del cirujano responsable, positivo en 119 pacientes (45.1%) y negativo en 145 (54.9%) (**figura 37**).

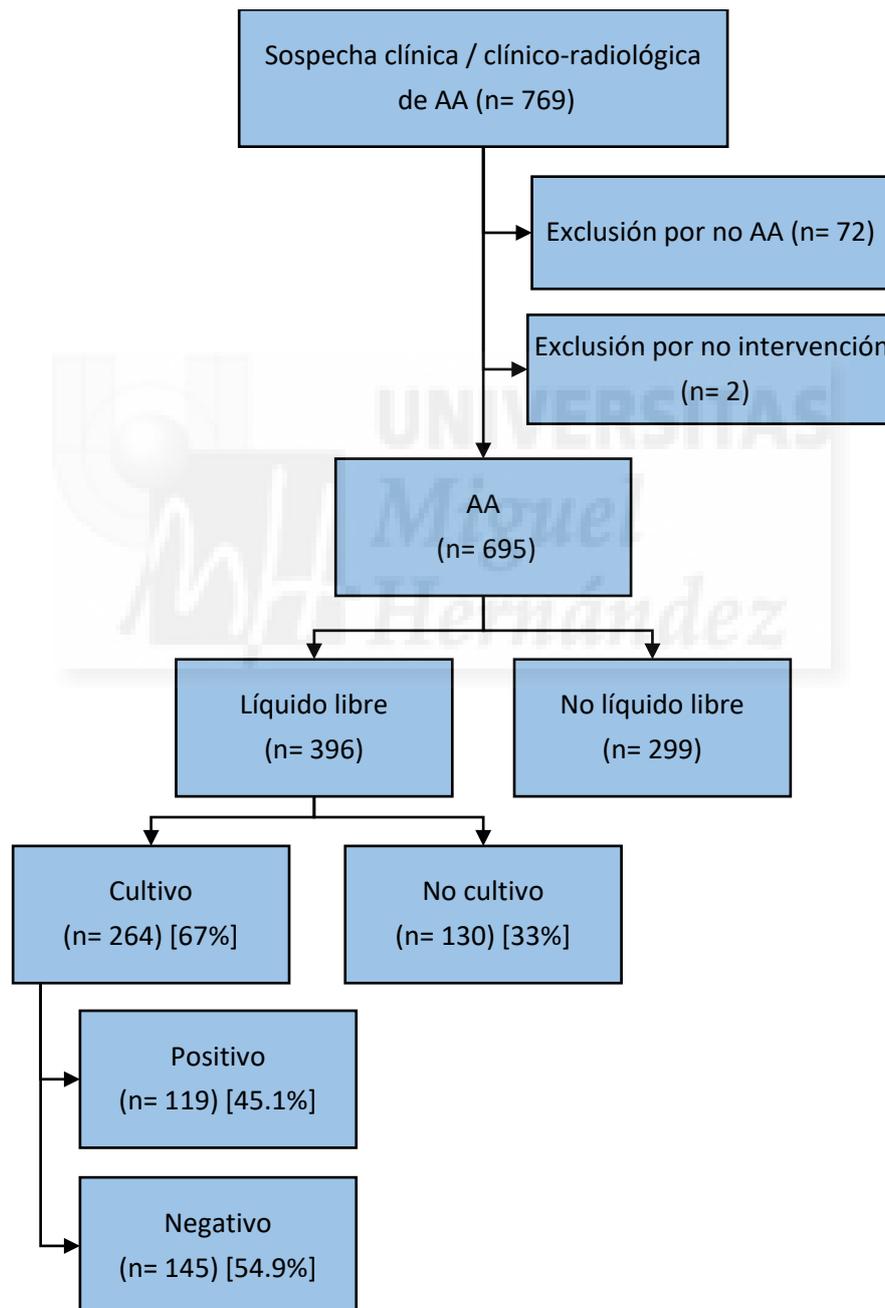


Figura 39: diagrama de flujo (estudio microbiológico de la apendicitis aguda)

La tasa de positividad de los cultivos microbiológicos fue del 59% en la AAC frente al 24.3% en la AANC, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (**tabla XXXVII**).

Tabla XXXVIII: resultados del cultivo microbiológico en función del tipo de apendicitis aguda

	Positivo	Negativo	p
AANC	26 (24.3%)	81 (75.7%)	<0.001
AAC	93 (59%)	64 (41%)	

3.1. Aislamientos microbiológicos

El total de aislamientos microbiológicos fue de 155 aerobios (67.7%) y 74 anaerobios (32.3%). Los microorganismos aislados se muestran en la **tabla XXXIX**, siendo los más frecuentes *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.* (principalmente *Streptococcus constellatus*) y *Prevotella spp.* (principalmente *Prevotella loescheii*).

Tabla XXXIX: microbiología de la apendicitis aguda

Microorganismo	Frecuencia (%)
<i>Escherichia coli</i>	83 (69.7)
<i>Streptococcus spp.</i> (filiadas y no)	42 (35.3)
<i>Prevotella spp.</i> (filiadas y no)	39 (32.7)
<i>Bacteroides spp.</i> (filiadas y no)	34 (28.6)
<i>Streptococcus constellatus</i>	28 (23.5)
<i>Prevotella loescheii</i>	16 (13.4)
<i>Bacteroides no fragilis</i>	15 (12.6)
<i>Bacteroides fragilis</i>	13 (10.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (10.9)
<i>Prevotella bivia</i>	6 (5)
<i>Prevotella oralis</i>	5 (4.2)
<i>Prevotella denticola</i>	5 (4.2)
<i>Streptococcus viridans</i>	5 (4.2)
<i>Citrobacter freundii</i>	5 (4.2)
<i>Streptococcus milleri</i>	3 (2.5)
<i>Gemella morbillorum</i>	3 (2.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2.5)
<i>Prevotella melaninogenica</i>	3 (2.5)
<i>Fusobacterium spp.</i>	3 (2.5)
<i>Prevotella buccae</i>	3 (2.5)
<i>Streptococcus mitis</i>	2 (1.7)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (1.7)
<i>Morganella morgagni</i>	2 (1.7)
<i>Haemophilus spp.</i>	2 (1.7)
<i>Enterobacter spp.</i>	2 (1.7)
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (0.8)
<i>Clostridium spp.</i>	1 (0.8)

El estudio comparativo de la microbiología en función del tipo de AA mostró una tasa superior, estadísticamente significativa, tanto de cocos grampositivos (51.6% en AAC frente a 23.1% en AANC, $p= 0.010$) como de anaerobios (67.7% en AAC frente a 42.3% en AANC, $p= 0.018$). Sin embargo, no hubo diferencias a nivel de bacilos gramnegativos (87.1% en AAC frente a 76.9% en AANC, $p=0.201$) ni cuando la comparación se hizo con microorganismos concretos, aunque sí observamos una tendencia diferente con el aislamiento exclusivo de *Pseudomonas aeruginosa* en la AAC (**tabla XL**).

Tabla XL: estudio comparativo de la microbiología en la apendicitis aguda complicada y no complicada

	AAC (n=93)	AANC (n=26)	p
Cocos grampositivos	48 (51.6%)	6 (23.1%)	0.010
Bacilos gramnegativos	81 (87.1%)	20 (76.9%)	0.201
Anaerobios	63 (67.7%)	11 (42.3%)	0.018
<i>Streptococcus spp.</i>	39 (42%)	3 (11.5%)	0.116
<i>Escherichia coli</i>	67 (72%)	16 (61.5%)	0.499
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (14%)	0 (0%)	X
<i>Bacteroides spp.</i>	29 (31.2%)	5 (19.2%)	0.972
<i>Bacteroides fragilis</i>	12 (13%)	1 (3.8%)	0.580
<i>Bacteroides no fragilis</i>	13 (14%)	2 (7.7%)	0.475
<i>Prevotella spp.</i>	35 (37.6%)	4 (15.4%)	0.198

Los microorganismos más frecuentes en ambos tipos de AA son *Escherichia coli*, *Prevotella spp.* y *Bacteroides spp.*, variando su frecuencia según estemos ante una AAC o una AANC. Las principales diferencias radican en la mayor frecuencia a nivel de la AAC de *Streptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis / no fragilis*, *Prevotella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (aislamiento exclusivo de la AAC) (**tablas XLI-XLII**).

Tabla XLI: microbiología de la apendicitis aguda complicada

Microorganismo	Frecuencia (%)
<i>Escherichia coli</i>	67 (72)
<i>Prevotella spp.</i> (todas las especies)	35 (37.6)
<i>Bacteroides spp.</i> (<i>fragilis</i> + <i>no fragilis</i> + <i>no filiaados</i>)	29 (31.1)
<i>Streptococcus constellatus</i>	27 (29)
<i>Prevotella loescheii</i>	13 (14)
Bacteroides no fragilis	13 (14)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (14)
<i>Bacteroides fragilis</i>	12 (13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (7.5)
<i>Prevotella bivia</i>	6 (6.5)
<i>Prevotella oralis</i>	5 (5.4)
<i>Streptococcus viridans</i>	5 (5.4)
<i>Prevotella denticola</i>	4 (4.3)
<i>Prevotella melaninogenica</i>	3 (3.2)
<i>Gemella morbillorum</i>	3 (3.2)
<i>Prevotella buccae</i>	3 (3.2)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (3.2)
<i>Streptococcus milleri</i>	2 (2.1)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (2.1)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (1)
<i>Fusobacterium spp.</i>	1 (1)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (1)
<i>Morganella morganii</i>	1 (1)

Tabla XLII: microbiología de la apendicitis aguda no complicada

Microorganismo	Frecuencia (%)
<i>Escherichia coli</i>	16 (61.5)
<i>Bacteroides spp. (fragilis + no fragilis + no filiaados)</i>	5 (19.2)
<i>Prevotella spp. (todas las especies)</i>	4 (15.4)
<i>Prevotella loescheii</i>	3 (11.5)
Bacteroides no fragilis	2 (7.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (7.7)
<i>Fusobacterium spp</i>	2 (7.7)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (7.7)
<i>Streptococcus constellatus</i>	1 (3.8)
<i>Streptococcus milleri</i>	1 (3.8)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (3.8)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (3.8)
<i>Prevotella denticola</i>	1 (3.8)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (3.8)
<i>Morganella morgagni</i>	1 (3.8)
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0
<i>Gemella morbillorum</i>	0
<i>Streptococcus viridans</i>	0
<i>Prevotella bivia</i>	0
<i>Enterococcus spp.</i>	0
<i>Prevotella oralis</i>	0
<i>Prevotella buccae</i>	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0

4.2. Resistencias al tratamiento antibiótico

Atendiendo a los dos microorganismos aerobios más frecuentes, la tasa de resistencia al protocolo antibiótico local fue:

- a) *Escherichia coli*: amoxicilina-clavulánico (2, 2.4%), ciprofloxacino (7, 8.4%) y aminoglucósidos (5, 6%).

- b) *Streptococcus constellatus*: amoxicilina-clavulánico (0, 0%) y aminoglucósidos (2, 7.1%).

No hubo ningún aislamiento resistente de *Pseudomonas aeruginosa* al ciprofloxacino ni aminoglucósidos, no testándose a la amoxicilina-clavulánico por ser resistente intrínsecamente a ésta.

A nivel de los microorganismos anaerobios, sólo se testó la amoxicilina-clavulánico y la clindamicina debido a la excepcional resistencia frente a metronidazol (**tabla XLIII**). La tasa de resistencia fue:

- a) *Bacteroides fragilis*: amoxicilina-clavulánico (0%) y clindamicina (4, 30.8%).

- b) *Prevotella spp.*: amoxicilina-clavulánico (1, 2.6%) y clindamicina (15, 39.4%).

Tabla XLIII: resistencia de los microorganismos anaerobios aislados

Microorganismo	Frecuencia (%) Amoxicilina-clavulánico	Frecuencia (%) Clindamicina
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	4 (30.8)
<i>Prevotella loescheii</i>	1 (6.3)	5 (31.3)
<i>Prevotella bivia</i>	0	3 (50)
<i>Prevotella oralis</i>	0	1 (20)
<i>Prevotella denticola</i>	0	3 (60)
<i>Prevotella buccae</i>	0	1 (33.3)
<i>Prevotella disiens</i>	0	1 (50)
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	1 (100)
<i>Prevotella spp.</i> (total)	1 (2.6)	15 (39.4)

El análisis realizado de forma global por paciente mostró una tasa de resistencia a la amoxicilina-clavulánico del 14.3%, a aminoglucósidos del 8.4% y al ciprofloxacino del 5.9%, con diferencias en función del tipo de AA (**tabla XLIV**).

Tabla XLIV: resistencia de los pacientes al protocolo antibiótico local en función del tipo de apendicitis aguda

	AAC (n= 93)	AANC (n= 26)	Frecuencia (%)
Amoxicilina-clavulánico	16 (17.2%)	1 (3.8%)	17 (14.3%)
Gentamicina / Tobramicina	9 (9.7%)	1 (3.8%)	10 (8.4)
Ciprofloxacino	6 (6.5%)	1 (3.8%)	7 (5.9)
Ertapenem	13 (14%)	0	13 (10.9)

Los cultivos realizados en la cohorte de validación (n=37) fueron positivos en 18 casos (48.6%), presentando la mayor tasa de resistencia la amoxicilina-clavulánico tanto en la AAC como en la AANC (**tabla XLV**).

Tabla XLV: resistencia al protocolo antibiótico local de los pacientes en la cohorte de validación en función del tipo de apendicitis aguda

	AAC (n= 15)	AANC (n= 3)	Frecuencia (%)
Amoxicilina-clavulánico	5 (33.3%)	1 (33.3%)	6 (33.3%)
Gentamicina / Tobramicina	1 (6.6%)	1 (33.3%)	2 (11.1%)
Ciprofloxacino	3 (20%)	0 (0%)	3 (16.6%)



Discusión

El tratamiento de la AA ha ido variando a lo largo de la historia, pasando desde un manejo conservador quedando la cirugía relegada a un segundo plano, hasta convertirse ésta con sus diversas variantes (laparotomía, laparoscopia o endoscopia) en el pilar principal, quedando el manejo conservador sólo para los casos muy evolucionados. Sin embargo, la apendicectomía no está exenta de riesgos (2-30%) tanto a corto (infección herida quirúrgica, absceso intraabdominal, infección urinaria, neumonía, etc.) como a largo plazo (obstrucción intestinal de origen adherencial con una frecuencia de 1.5-3% a 10-30 años, apendicitis del muñón apendicular, etc.) e, incluso, mortalidad, con una tasa inferior al 2%^(9, 59-63). Debido a esto y a las nuevas investigaciones relacionadas con la etiopatogenia en la AA, se han publicado en las dos últimas décadas estudios que comparan la apendicectomía frente al tratamiento exclusivo con antibiótico y, pese al éxito de éste (75-95%) con el beneficio para el paciente y el menor coste sanitario, no se ha podido demostrar la “no inferioridad” por distintos motivos, entre otros una selección mejorable de los pacientes candidatos al estudio y las posibles resistencias al tratamiento antibiótico seleccionado^(9, 15, 20, 22, 24, 64-66).

El diagnóstico correcto del tipo de AA previo a la toma de decisión sería el objetivo ideal no sólo para mejorar los resultados de un manejo conservador sino también para la optimización en cuanto al momento adecuado para una intervención quirúrgica, atendiendo a las necesidades y recursos del quirófano de urgencias de cada centro sanitario, ya que es una situación frecuente la disponibilidad por razones de espacio físico / personal de un único quirófano compartido con distintas especialidades (por ejemplo, cirugía, ginecología, urología, traumatología, etc.), no siendo rara la situación de tener que priorizar por coincidencia de varias intervenciones, así como atendiendo a la hora del diagnóstico ya que no es atípico tenerlo de forma nocturna y, aunque el sentido común primaría, el apoyo de una escala predictora daría una mayor seguridad en la espera evitando cirugías nocturnas con un mayor riesgo, existiendo además publicaciones que confirman que una demora intrahospitalaria en el tratamiento de 12-24 horas no conlleva un incremento del riesgo de perforación apendicular^(13, 67-69).

En nuestra serie, la tasa de AAC fue elevada (44.9%), superior a la mayoría de las publicadas en la literatura (2-35%), lo que debería ser motivo de nuevos estudios para investigar la causa^(20, 31, 33, 34, 43, 44).



1.- Factores predictores de apendicitis aguda complicada

Se han descrito múltiples parámetros relacionados con una mayor probabilidad de AAC; sin embargo a día de hoy, no existe ninguno con una capacidad discriminativa del 100%^(29, 30, 35, 43, 45, 46).

1.1. Variables clínicas

a) Edad:

La AAC es más frecuente en la infancia y en los ancianos, debido a la dificultad para la comunicación de los síntomas, atipicidad de éstos y una exploración menos llamativa, no estableciéndose un punto de corte de edad claro, variando en las diferentes series. Así, Bickell et al. reportaron un riesgo cuatro veces superior en pacientes mayores de 65 años; Walker et al. lo acotaron al grupo de 66-75 años, si bien el riesgo era ligeramente superior a la unidad (OR 1.04 [1.02-1.05]). Noh et al., en su estudio en menores de 15 años, concluyeron que los menores de 10 tendrían el doble de riesgo de desarrollar una AAC. A su vez, excluyendo la infancia y los ancianos, la mayoría de los estudios han concluido que la AAC es más frecuente según aumenta la edad, estableciendo Lee et al. el punto de corte en 35 años^(45, 46, 70-75).

En nuestra serie, la edad ha demostrado ser un factor predictor de AAC, siendo el punto de corte con la mejor capacidad discriminativa el de 35 años.

b) Sexo:

Algunos autores han reportado una mayor frecuencia de AAC en el sexo masculino, pero sin dar una justificación^(33, 35, 43, 76).

En nuestra serie, la AAC fue más frecuente en el varón, aunque sin alcanzar la significación estadística, lo cual parece razonable ya que no existe a priori ningún motivo para la existencia de diferencias.

c) Comorbilidades:

Sammalkorpi et al. reportaron que un alto número de éstas, no explicando cuáles, basándose en un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 2 , se asoció con una mayor frecuencia de AAC⁽³¹⁾. Kim et al. describieron la existencia de diferencias significativas en favor de la diabetes mellitus, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica pero no justificaron la razón ni aportaron las OR⁽³⁵⁾.

Bach et al. analizaron la repercusión de la diabetes mellitus en la AA en su serie (36 diabéticos y 303 no diabéticos), reportando una mayor frecuencia de AA perforada aunque no se alcanzó la significación estadística⁽⁷⁵⁾.

En nuestra serie, no hubo ninguna comorbilidad con diferencias significativas en favor de la AAC, lo cual pensamos que podría relacionarse con la baja frecuencia de éstas en la AA, principalmente de aquellas potencialmente significativas (inmunosupresión, diabetes, etc.).

d) Constantes al ingreso:

Son pocos los estudios que las analizan, siendo las que se asocian con mayor frecuencia la temperatura y la FC, y los puntos de corte más empleados son 38°C y 90 latidos/minuto^(35, 45, 77).

En nuestra serie fue similar; si bien los puntos de corte óptimos fueron 37.5°C y 90 latidos/minuto. Los valores de tensión arterial no presentaron diferencias significativas, lo cual se ha interpretado por la menor frecuencia de la sepsis grave en el contexto de una AA.

e) Período de evolución de los síntomas:

Es un parámetro aceptado como predictor de AAC, de tal forma que cuanto mayor sea éste, mayor es el riesgo estableciéndose el punto de corte entre 24-72 horas, dependiendo del estudio^(45, 74, 77-80). Sammalkorpi et al. reportaron que el 90% de las

AAC, de forma similar a nuestra serie (86.2%), se presentaron con un período de evolución superior a 24 horas, y 48% a partir de las 48 horas⁽³¹⁾. Bickell et al. establecieron que la probabilidad de AA perforada era menor al 2% con un tiempo de evolución de los síntomas inferior a 36 horas y, a partir de este momento, se incrementaba un 5% por cada 12 horas⁽⁷²⁾.

En nuestra serie, el punto de corte con la mejor capacidad discriminativa fue 36 horas, hallazgo concordante con las series publicadas.

1.2. Variables analíticas

Los marcadores inflamatorios, pese a su inespecificidad, son de gran utilidad como ayuda no sólo para mejorar la capacidad discriminativa de la clínica (en el momento inicial y de forma evolutiva) sino también para valorar la gravedad (complicada y no complicada) de una AA⁽²⁶⁾.

a) Serie blanca:

Los valores de los leucocitos y neutrófilos suelen ser los primeros parámetros que se elevan, mostrando la mayoría de los estudios un acuerdo en relación a su capacidad discriminativa con respecto a la ausencia de patología; si bien, hay datos contradictorios en cuanto a su capacidad para valorar la gravedad así como en cuanto al punto de corte más adecuado, situándose de forma general, entre los parámetros analíticos con la menor capacidad discriminativa^(28, 31, 43, 71, 77, 81).

En nuestra serie, ambas variables mostraron diferencias significativas pero su capacidad discriminativa fue baja, siendo los puntos de corte óptimos los leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y neutrófilos $\geq 80\%$.

El porcentaje de linfocitos y eosinófilos, relacionado de forma inversa con el de los neutrófilos, presentó diferencias significativas con una capacidad discriminativa superior al de los leucocitos y neutrófilos, siendo los puntos de corte óptimos linfocitos $< 14\%$ y eosinófilos $< 0.6\%$.

El cociente neutrófilos / linfocitos se ha descrito de forma reciente en diversos procesos neoplásicos e infecciosos, siendo un parámetro con una buena capacidad discriminativa incluso según algunos autores superior a la de la PCR, aunque no hay muchas series publicadas, ni acuerdo sobre el punto de corte más adecuado^(43, 82). Sevinç et al. reportaron el punto de corte de 4.8 (sensibilidad 78.4%, especificidad 41.7, VPP 8% y VPN 96%) con una capacidad discriminativa aceptable (ABC 0.624). Kahramanca et al. emplearon un punto de corte superior de 5.74 (sensibilidad 71%, especificidad 49%, VPP 21% y VPN 90%)⁽⁸³⁾. Kelly et al. usaron el punto de corte de 6.35 no sólo como predictor de gravedad sino también como una mayor estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias en los 30 primeros días⁽⁸⁴⁾. Beecher et al. utilizaron el punto de corte de 5.4 (sensibilidad 78% y especificidad 70%) y describieron dos nuevos cocientes, leucocitos / neutrófilos y leucocitos / linfocitos⁽⁸¹⁾.

En nuestra serie, la capacidad discriminativa de los cocientes neutrófilos / linfocitos y leucocitos / linfocitos fue baja, siendo inferior en ambos casos a la de los linfocitos, por lo que no podríamos recomendarlos al presentar una mayor complejidad de cálculo. Los puntos de corte óptimos fueron para el cociente neutrófilos / linfocitos 5.4 y para el cociente leucocitos / linfocitos 1800. Se creó de forma novedosa el cociente neutrófilos / eosinófilos, el cual presentó unos valores significativamente superiores en la AAC. Su capacidad discriminativa fue inferior a la de los eosinófilos y a la de los otros cocientes, por lo que su uso no sería recomendable. Su principal problema radicaría en que no se podría obtener un valor concreto en aquellos casos en los que el porcentaje de eosinófilos fuese 0.

b) Serie plaquetaria:

La trombopenia es un marcador de gravedad en un proceso infeccioso. Algunos autores han descrito unos valores inferiores en el número de plaquetas como parámetro predictor de AAC⁽⁷¹⁾.

En nuestra serie no hubo diferencias significativas lo que podría deberse a la menor frecuencia de la sepsis grave en el contexto de una AA.

c) PCR:

Se sintetiza en el hígado en respuesta a la interleucina 6, detectándose a las 12-24 horas del inicio del estímulo existiendo una correlación entre los valores de ésta y la gravedad del proceso. En la mayoría de las series, al igual que en la nuestra, representa el parámetro con la mejor capacidad discriminativa, con el punto de corte óptimo de 5 mg/dl^(8, 28, 30-32, 43, 70, 71, 77, 80, 84-88). Aunque sería mucho más complejo, el punto de corte debería establecerse en función del tiempo de evolución de los síntomas y no sólo con la gravedad del proceso. En este sentido, Sammalkorpi et al. concluyeron que todos los pacientes con un período de evolución de los síntomas <12 horas y PCR <1 mg/dl tenían una AAC, mientras que aquellos con un período de evolución superior a 24 horas y PCR <3.7 mg/dl, tenían una probabilidad de AAC era del 2%⁽³¹⁾.

En nuestra serie, el mayor predominio de la AAC frente a la AANC se produjo a partir de las 12 horas de evolución y PCR ≥ 10 mg/dl así como a partir de las 24 horas y PCR 5-10 mg/dl.

d) Bilirrubina:

Los valores elevados de bilirrubina se han correlacionado con la AAC, lo que se explica tanto por la invasión de la pared apendicular y traslocación de bacterias gramnegativas hacia el sistema venoso portal y parénquima hepático interfiriendo con la excreción de ésta, como por la hemólisis inducida por las toxinas bacterianas^(29, 30, 43, 46, 71, 89-91). Giordano et al. publicaron un metanálisis de 8 estudios con 4974 pacientes concluyendo que la hiperbilirrubinemia (>1 mg/dl) se asoció con una mayor probabilidad de AAC, con una OR 4.42 (2.21-8.83) y una capacidad discriminativa aceptable con un ABC ROC de 0.730⁽²⁹⁾.

En nuestra serie, la hiperbilirrubinemia presentó diferencias significativas, siendo su punto de corte óptimo, ≥ 1 mg/dl.

A partir del año 2016 en nuestro hospital, el valor total de bilirrubina sólo se aporta si tras el estudio colorimétrico de la sangre se supera una intensidad en el color amarillo (valor ≥ 1.2 mg/dl), mientras que si esta situación no sucede sólo se informa como negativa, lo cual creemos que no tiene mayor trascendencia ya que lo importante como predictor es el resultado positivo y la diferencia existente entre el punto de corte publicado en la literatura y confirmado en nuestra serie con la aportada por el aparato de colorimetría es mínima.

e) Hiponatremia:

Es un parámetro empleado para la diferenciación entre una infección grave de piel y partes blandas no necrosante de una necrosante y un factor de riesgo de mortalidad en ésta. Se ha descrito su utilidad en la discriminación de una IIA complicada, principalmente en la colecistitis y, de forma reciente en la AA pero no se ha establecido el punto de corte idóneo. El mecanismo es desconocido pero parece relacionarse con un aumento de la hormona antidiurética⁽³⁵⁾.

En nuestra serie, presentó diferencias significativas con una adecuada capacidad discriminativa, superior a las de los leucocitos y neutrófilos, siendo el punto de corte idóneo de 135 mmol/l. Los puntos de corte inferiores estudiados (130 y 132) no fueron discriminativos, lo que pensamos que podría estar en relación con la baja frecuencia de la hiponatremia de dicha categoría en el contexto de una AA; si bien, el punto de corte de 130 presentó un VPP elevado.

f) Procalcitonina:

Es un precursor de la calcitonina sintetizada en pequeñas cantidades en las células C del tiroides y neuroendocrinas del pulmón. En situaciones de sepsis, es sintetizada en múltiples tejidos (bazo, hígado, cerebro, grasa, testículos, etc.) por lo que

sus niveles se elevan. Se ha empleado como marcador séptico de origen bacteriano, ya que no se eleva en los de origen vírico o en procesos inflamatorios no infecciosos. Algunos estudios han investigado el posible papel como marcador de AA así como de AAC, presentando para ésta en un metaanálisis reciente una sensibilidad de 62%, especificidad 94% y un ABC ROC de 0.940, siendo superior a la de la PCR^(88, 92, 93).

En nuestra serie, no se incluyó ya que no está disponible su uso de forma rutinaria en el Servicio de Urgencias.

g) Fibrinógeno:

Es una proteína sintetizada por el hígado que actúa como factor de coagulación, elevándose ante cualquier proceso inflamatorio / infeccioso. De forma reciente se ha descrito como un parámetro predictor de AAC, variando el punto de corte óptimo en las diferentes series. Así, Li et al. lo establecieron en 521 mg/dl con una sensibilidad 57%, especificidad 80%, VPP 20% y VPN 93% y Álvarez et al. en 885 mg/dl con una sensibilidad de 86%, especificidad de 91%, VPP 94% y VPN 83%⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾.

En nuestra serie, no se incluyó ya que no está disponible su uso de forma rutinaria en el Servicio de Urgencias.

h) Índice de Quick:

Es una forma de expresar en porcentaje el tiempo de protrombina, reflejo de la vía extrínseca de la coagulación, con respecto a un plasma control, cuya alteración se relaciona con trastornos de la coagulación como la insuficiencia hepática o la toma de anticoagulantes orales dicumarínicos (warfarina, acenocumarol). En un cuadro séptico, la alteración es el reflejo del consumo de los factores de coagulación secundario a la activación de ésta, de forma proporcional a la gravedad del proceso por diversos mediadores inflamatorios como las interleucinas 1 y 6, factores de necrosis tisular, etc. Kim et al. analizaron el *International Normalized Ratio*, reflejo también del tiempo de

protrombina concluyendo que su elevación, aunque no establecieron un punto de corte, era predictor de AAC con una capacidad discriminativa similar a la PCR⁽⁷⁰⁾.

En nuestra serie, los valores del índice de Quick fueron significativamente más bajos en la AAC, siendo el punto de corte óptimo de 85%.

i) Parámetros combinados:

La evidencia científica muestra una discrepancia en cuanto a su beneficio. Por un lado, McGowan et al. reportaron una OR para AAC de 16.7 con la asociación de PCR >5 mg/dl y bilirrubina >2.1 mg/dl, cuando de forma aislada era de 7.9 y 12.6 respectivamente⁽⁴³⁾. Por otro lado, Panagiotopoulou et al. presentaron una sensibilidad 90% y especificidad 58% para los leucocitos >10.000/mm³ y sensibilidad 100% y especificidad de 68% para la PCR >1 mg/dl, disminuyendo con su combinación a una sensibilidad del 46%⁽³⁰⁾. De la misma forma, McGowan et al. publicaron que la asociación de PCR >5 mg/dl, bilirrubina >2.1 mg/dl, leucocitos >11.000/mm³ y neutrófilos >7000/mm³ presentó una OR de 12.51, inferior a la combinación de la PCR y bilirrubina⁽⁴³⁾. Una combinación clásica es la formada por la temperatura, FC, frecuencia respiratoria y los leucocitos constituyendo el SRIS, el cual presentó en nuestra serie una buena capacidad discriminativa, disminuyendo ligeramente con la adición de la PCR >5 mg/dl. Este nuevo parámetro creado (SRIS modificado), cuya posible aplicación en el diagnóstico de la IIA complicada no ha sido reportada previamente en la literatura, debería ser tenido en cuenta ante su positividad por su elevado VPP, pero con precaución cuando sea negativo debido a la mayor frecuencia de falsos negativos. Por tanto, aunque de utilidad importante para la clínica, sería un parámetro menos adecuado para la selección de candidatos para el manejo conservador. Los criterios de sepsis grave se cumplieron de forma significativamente más frecuente en la AAC; si bien, es un parámetro con muy poca utilidad cuando los criterios no se cumplen, lo que sucedió en la mayoría de los casos (95.8% de las AAC y 98.7% de las AANC).

1.3. Variable Escalas diagnósticas

Existen varias escalas, tales como las de Alvarado, score diagnóstico de apendicitis, pediátrico, Lintula, Ohmann, Eskelinen, *Appendicitis Inflammatory Response*, etc., basadas en la combinación de datos clínicos y analíticos, creadas con una finalidad diagnóstica ante un paciente con dolor en el cuadrante inferior derecho pero ninguna de ellas trata de evaluar el riesgo de AAC. En algunos estudios se ha intentado aplicar con esta finalidad con una baja / nula capacidad discriminativa^(30, 98).

En nuestro estudio, la capacidad discriminativa de los scores de Alvarado y diagnóstico de apendicitis fue similar a la de un parámetro aislado, por lo que carecerían de utilidad, dado que presentan una mayor complejidad de cálculo.

1.4. Variables radiológicas

A nivel radiológico, Horrow et al. describieron la existencia de cinco parámetros con una elevada sensibilidad (95%) y especificidad (100%) en relación con una AA perforada (flemón, absceso, aire o apendicolito extraluminal y un defecto focal de la pared apendicular)⁽⁹⁹⁾. Sin embargo, otros autores han descrito otros parámetros no tan específicos pero sí sugerentes de AAC, que podrían tener una mayor utilidad al ser más precoces. Kim MS et al. publicaron en su estudio (75 AAC / 264 AANC) los siguientes parámetros: diámetro transversal del apéndice ≥ 11 mm (OR 1.22 [1.07-1.39]), defecto focal de la pared apendicular (OR 23.40 [5.94-92.90]), apendicolito (OR 2.47 [1.19-5.13]) y alteración de la grasa periapendicular (OR 5.63 [2.85-11.13]), siendo el más específico el defecto focal parietal (98.9%) y el más sensible el diámetro aumentado (62.7%)⁽⁴²⁾. Tsukada et al. publicaron en su trabajo (28 AAC / 66 AANC) como parámetros radiológicos predictores la alteración de la grasa periapendicular (OR 5.44 [1.24-23.9]) y la presencia de líquido libre (OR 3.71 [1.19-11.6])⁽¹⁰⁰⁾.

Kitaoka et al. publicaron un estudio reciente que aportó un nuevo parámetro radiológico predictor exclusivamente tomográfico, la afectación del espacio retroperitoneal. Éste está compuesto de 6 secciones, plano retromesentérico,

lateroconal, retrorrenal, subfascial, combinado fascial y puente, de tal forma que la presencia de signos inflamatorios en cada uno de ellos sumaría un punto. Los autores establecieron el punto de corte idóneo entre 1 y 2, con una capacidad discriminativa aceptable (ABC ROC 0.70), superior al resto de parámetros predictores en su estudio (diámetro apendicular, apendicolito y PCR)⁽⁸⁷⁾. El estudio de este parámetro tiene la limitación de la aplicación exclusivamente tomográfica pero podría ser la base de nuevos estudios que mejorasen la capacidad discriminativa de los modelos existentes.

En nuestro estudio, la capacidad discriminativa de los parámetros radiológicos fue baja. El aire libre fue el parámetro con mejor VPP pero el hecho de que no sea del 100% se debió a un error de interpretación del radiólogo en 2 ecografías, ya que éste es un dato inequívoco de AAC. A su vez, el IC 95% del aire libre incluyó el valor 0.500 y, por tanto, sería un parámetro no discriminativo lo cual se debe probablemente a la baja frecuencia de éste en general así como en la AAC. El líquido libre fue el parámetro con mejor VPN.

La presencia de un apendicolito, a pesar de estar descrito como un factor de riesgo de fracaso del manejo conservador bien por ser causa de una AAC bien de recaída tras un éxito inicial, disminuyó la capacidad discriminativa del modelo, por lo que rechazamos su inclusión^(101, 102). Pensamos que esto puede deberse a la baja frecuencia del apendicolito en la AAC en nuestra serie.

El diámetro apendicular no fue recogido como posible parámetro predictor al no ser informado en la mayoría de los casos por el radiólogo que realizó la prueba.

2.- Modelo predictor de apendicitis aguda complicada

Para tratar de mejorar la capacidad discriminativa y ayudar a una adecuada selección de los posibles pacientes candidatos a un manejo conservador, Atema et al. publicaron en 2015 dos modelos, ecográfico y tomográfico, basados en la combinación de siete y ocho parámetros respectivamente de carácter clínico, analítico y radiológico. Establecieron el punto de corte en 7 para cumplir el objetivo de la tasa máxima de FN del 5%, según el cual los modelos se caracterizaron por: a) Ecográfico: sensibilidad 96.6%, especificidad 45.7%, VPP 41.6% y VPN 97.1%. b) Tomográfico: sensibilidad 92.2%, especificidad 70.3%, VPP 55.2% y VPN 94.7%⁽⁴⁷⁾. La aplicación de dicho punto de corte en nuestra serie se caracterizó por: ecográfico (sensibilidad 60%, especificidad 80%, FN 40%, FP 20%, VPP 66% y VPN 75%) y tomográfico (sensibilidad 52%, especificidad 84%, FN 48%, FP 16%, VPP 85% y VPN 52%), lo que incrementó de forma inaceptable la tasa de FN y, por tanto, determinaría una mala selección de candidatos al manejo conservador.

En nuestro estudio diseñamos tres posibles modelos, seleccionándose finalmente el que presentó la mejor capacidad discriminativa, correspondiente al modelo clínico-analítico de 7 variables. En comparación con el modelo de Atema, aporta como ventaja la aplicabilidad a todo tipo de pacientes, con independencia de si se ha realizado o no un estudio radiológico, así como su menor complejidad al estar constituido por una variable menos. Utilizando la tasa máxima de FN del 5%, los puntos de corte idóneos fueron 3 y 4, seleccionándose finalmente el de 4 que se caracterizó por una sensibilidad del 96.5%, especificidad 32.4%, FP 67.6%, FN 3.5%, VPP 53.8 y VPN 91.9%, desestimándose el punto de corte de 3 a pesar de tener una tasa de FN menor atendiendo a una futura realización de un estudio de manejo conservador de la AANC, ya que se estaría limitando la inclusión de pacientes a aquellos con una edad entre 18 y 34 años ya que si el paciente tuviese una edad ≥ 35 años quedaría excluido al tener esta variable una puntuación de 3.

Tanto el modelo de Atema como el propio presentaron unos valores de especificidad bajos, lo que para un modelo predictor podría ser discutible y mejorable;

esto es así al poner un listón elevado con la tasa máxima de FN del 5%, ya que lo principal no sólo es la identificación correcta de una AANC cuyo alternativa en el caso erróneo sería la apendicectomía, sino sobre todo la no equivocación en una AAC cuyo tratamiento erróneo, exclusivamente antibiótico, podría dar lugar a un fracaso terapéutico y, una mayor tasa de morbilidad y mortalidad.

Un punto débil en ambos modelos radicaría en la dificultad de identificación de forma correcta de los casos poco frecuentes de AAC de inicio precoz, al no puntuar ni el período de evolución de los síntomas ni probablemente la PCR ya que ésta requiere un tiempo para alcanzar valores significativos.

Se han publicado otras escalas predictoras analizadas a continuación:

a) Kim TH et al. realizaron un análisis multivariante de factores predictores de AAC en su estudio de 85 AAC / 266 AANC obteniéndose finalmente 4 parámetros, diámetro apendicular >10 mm (OR 1.13), alteración de la grasa apendicular (OR 5.78), líquido libre (OR 2.9) y PCR >5 mg/dl (OR 1.37), otorgando a cada uno de ellos un punto, creando una escala analítico-radiológica con una capacidad discriminativa aceptable (ABC ROC 0.870). Establecieron el punto de corte idóneo >2 , caracterizado por una sensibilidad del 89% y una especificidad del 94%. Es un estudio retrospectivo que no valoró la posibilidad de parámetros clínicos, ponderó igual todos los parámetros a pesar de tener diferentes OR, sólo sería aplicable a pacientes con el diagnóstico de AA con TC abdominal y no comparó con el modelo de Atema⁽⁴⁴⁾.

b) Lee et al. realizaron un análisis multivariante de factores predictores de AA perforada en su estudio de 90 AA perforada / 1146 AA no perforada obteniéndose finalmente 4 parámetros: edad ≥ 35 años (OR 3.35), duración de los síntomas ≥ 72 horas (OR 2.45), temperatura corporal $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$ (OR 1.91) y un diámetro apendicular en TC ≥ 8 mm (OR 4.29), creando un modelo clínico-radiológico. Establecieron 3 grupos de riesgo, bajo (0-1 factores), intermedio (2) o alto (3-4). El riesgo de AA perforada en el grupo intermedio fue 4.8 veces y en el alto fue 10.7 veces superior, en comparación con el de bajo riesgo. Es un estudio retrospectivo que valoró pocos parámetros analíticos (sólo

leucocitos, neutrófilos y plaquetas), obviando la PCR que, en la mayoría de los estudios incluido el nuestro, es el parámetro analítico con mejor capacidad discriminativa, sólo sería aplicable a pacientes con el diagnóstico de AA con TC abdominal y con la finalidad de predecir la perforación apendicular, por lo que no podría ser empleado para la discriminación de AANC al quedar excluida la AA gangrenosa del modelo y, por tanto, para estudios de manejo conservador de la AA y no comparó con el modelo de Atema⁽⁴⁵⁾.

c) Hansson et al. realizaron un análisis multivariante de factores predictores de entidad patológica no complicada en su estudio de 384 pacientes apendicectomizados (339 AA y 45 no AA), que se agruparon en grupo no quirúrgico (261) incluyendo la AANC (224) y quirúrgico (123) incluyendo la AA gangrenosa y perforada (115). Se creó un modelo basado en tres parámetros, edad <60 años, leucocitos <12.000/mm³ y PCR <6 mg/dl, de tal forma que si se cumplían todos, la probabilidad de la patología fuese no complicada era un 89%⁽¹¹⁾. Se trata de un estudio retrospectivo, sólo aplicable a pacientes mayores de 16 años, que no comparó con otros modelos.

d) Imaoka et al. realizaron un estudio retrospectivo de 172 casos (52 AAC / 120 AANC) describiendo 3 factores predictores de AAC, temperatura $\geq 37.4^{\circ}\text{C}$, PCR ≥ 4.7 mg/dl y líquido libre periapendicular en el TC abdominal. Posteriormente aplicaron esta escala en un estudio prospectivo de 116 pacientes (64 AAC / 52 AANC), de tal forma que describieron una relación directa entre el número de factores predictores con la AAC (0%, 37%, 81% y 100%) e inversa con la AANC (100%, 63%, 19% y 0%)⁽¹⁰³⁾. Se trata de un estudio retrospectivo que sólo sería aplicable a pacientes con TC abdominal y que no compara con otros modelos.

3.- Estudio microbiológico

El conocimiento de la microbiología implicada y la tasa de resistencia antibiótica es un pilar fundamental en el manejo de la infección intraabdominal, ya que un antibiótico inapropiado conlleva un mayor riesgo de fracaso terapéutico y, por tanto, de complicaciones infecciosas, así como de una mala evolución en el manejo conservador^(27, 104).

La AA es una infección intraabdominal polimicrobiana, mayoritariamente de origen comunitario, en la que los principales microorganismos son *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.* y *Bacteroides fragilis*. En los casos menos frecuentes de origen nosocomial, tendría mayor importancia *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de patógenos multirresistentes es muy rara, siendo los más frecuentes las enterobacterias resistentes a betalactamasas, que representan un 5-15% del total de enterobacterias (>50% en pacientes procedentes de Asia), habiéndose descrito sólo un caso en nuestra serie en un varón de 9 años de origen asiático con una AAC^(7, 26, 27, 51, 52, 105-107). Nuestros aislamientos fueron muy similares, con una mayor prevalencia de *Prevotella spp.* (principalmente *P. loescheii* y *P. bivia*), *Bacteroides no fragilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, con la existencia de diferencias en función del tipo de AA.

Estudios de cultivos microbiológicos realizados en la década de los 90 pusieron de manifiesto que la frecuencia de la mayoría de los gérmenes aerobios es similar en los pacientes con AAC y AANC, mientras que existía una frecuencia inferior de *Enterococcus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Lactobacillus spp.* y superior de *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, lo que abrió una hipótesis acerca de la participación, por ausencia o exceso, de determinados microorganismos en la etiopatogenia de una AAC^(49, 50). Jackson et al. realizaron un estudio basado en el cultivo mediante hisopo de la luz rectal y apendicular tras la apendicectomía, observando diferencias en la microbiología entre un apéndice normal y la luz rectal con un incremento significativo en el apéndice de los géneros *Fusibacter*, *Selenomonas* y *Peptostreptococcus* con disminución de los géneros *Dyadobacter*, *Actinomyces*,

Melissococcus, *Curvibacter* lo que puso de manifiesto que son dos nichos microbiológicos diferentes, así como diferencias entre un apéndice normal y uno con un proceso inflamatorio, con un incremento significativo en las apendicitis de los géneros *Peptostreptococcus*, *Bilophila*, *Bulleidia*, *Fusobacterium*, *Mogibacterium*, *Aminobacterium*, *Potex*, *Actinomyces*, *Aerovorax*, *Anaerofilum* y *Porphyromonas*, existiendo a su vez diferencias si éste era complicado o no, con un aumento significativo en los casos de AAC de *Bulleidia*, *Fusibacter*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Dialister*⁽¹²⁾. En nuestra serie, hubo una mayor frecuencia estadísticamente significativa de cocos grampositivos y anaerobios. De forma concreta, aunque no hubo diferencias significativas en ninguno de los microorganismos entre ambos grupos, lo que podría achacarse a un tamaño muestral insuficiente o a la imposibilidad de aplicar el test estadístico al no haber casuística en la AANC (*Pseudomonas aeruginosa*), sí se observó una mayor prevalencia de *Streptococcus* spp., *Bacteroides fragilis / no fragilis*, *Prevotella* spp., con ausencia de diferencias a nivel de *Escherichia coli*, lo que podría ir en la misma dirección de los trabajos anteriores y sus conclusiones acerca de la existencia de diferencias en la flora bacteriana halladas en los distintos tipos de AA y, por tanto, ser consideradas la AAC y la AANC como entidades etiopatogénicamente diferentes⁽¹¹⁾. Esto plantearía nuevas preguntas, ¿podría ser esta situación la justificación de la elevada tasa de AAC?, ¿cuál sería la causa de esa diferencia a nivel de los microorganismos?. Nuestros cultivos fueron realizados del líquido libre, aunque sólo en un 67% de los casos lo que podría conllevar un sesgo asociado, por lo que para obtener una mayor información se podría plantear un estudio mediante el análisis microbiológico de la luz o de la pared apendicular. Algunos autores han propuesto que estos estudios deben realizarse evitando la entrada en la luz, puesto que ya hay trabajos que demuestran que cuando se producía una apertura luminal, había una contaminación con microorganismos normales no obteniendo diferencias entre el cultivo de un apéndice normal y uno inflamado⁽⁴⁹⁾.

Escherichia coli suele aislarse en un 60-80% de los casos con una sensibilidad reportada a amoxicilina-clavulánico del 80-85%, aminoglucósidos gentamicina / tobramicina del 80% y ciprofloxacino del 70-85%, lo que ha determinado que éste fuese

eliminado como opción en los protocolos de tratamiento empírico de la infección intraabdominal en la mayoría de las guías nacionales e internacionales, salvo que los estudios microbiológicos locales demostrasen lo contrario^(106, 108-110). En nuestra serie, la sensibilidad global independientemente del tipo de AA fue de 97.6%, 94% y 91.6% respectivamente. En relación con esto, es necesario recordar que el uso de los antibióticos conlleva con el tiempo una pérdida de la sensibilidad frente a éstos, lo que implica una mayor morbilidad y mortalidad en las infecciones. Con la finalidad de resolver este problema se plantean tres opciones, favorecer el desarrollo de nuevos antimicrobianos, optimizar los mecanismos de control de la infección y alargar la vida útil de los antibióticos mediante un uso apropiado de éstos. La progresiva concienciación de los profesionales sanitarios tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, un mayor uso cuando está indicado de los betalactámicos, la preferencia por los aminoglucósidos en el caso de alérgicos y, lamentablemente el uso relativamente frecuente, probablemente de forma innecesaria, de antibióticos potentes como piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, son hipotéticas explicaciones para la recuperación de la sensibilidad al ciprofloxacino⁽¹¹¹⁾.

Pseudomonas aeruginosa es un aislamiento relativamente frecuente en las diferentes series de AA, reportándose en un 15-35%, mientras que en nuestra serie fue menor (10.9%) y todos en el contexto de una AAC. Este hecho debería tenerse presente a la hora de diseñar los protocolos de antibioticoterapia empírica ya que es intrínsecamente resistente a la amoxicilina-clavulánico y al ertapenem, lo que podría condicionar un fracaso terapéutico y, por tanto, un mayor riesgo de complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Obinwa et al. han propuesto la adición de un antibiótico con cobertura frente a ésta ante una peritonitis apendicular en la que el antibiótico empleado por protocolo no la cubriese (p.ej. amoxicilina-clavulánico + aminoglucósido)^(51, 105, 106, 108, 110, 112).

Los microorganismos anaerobios son aislamientos teóricamente frecuentes en la AA; si bien, no hay datos exactos ya que bien no se realizan los cultivos por protocolo hospitalario si el tratamiento antibiótico empírico es activo frente a ellos, bien por fallos

en la toma de cultivo con exposición de la muestra al oxígeno ambiental o el interés del laboratorio en la identificación de las múltiples especies existentes. En las diferentes series, la prevalencia reportada oscila en 10-15%, inferior a nuestra serie (32.3%)^(49, 52, 106, 113). Su tratamiento en base a las guías nacionales e internacionales se basa en la amoxicilina-clavulánico / piperacilina-tazobactam, carbapenémico o la asociación de metronidazol a una cefalosporina / quinolona / aminoglucósido, no recomendándose la utilización de clindamicina por la elevada tasa de resistencia, hallazgo concordante con nuestro estudio⁽²⁷⁾.

De forma clásica, a partir de 1940 tras la publicación de Altemeier, la toma de cultivo del líquido intraperitoneal durante una apendicectomía se convirtió en una práctica rutinaria, la cual se ha mantenido hasta la actualidad. Sin embargo, su utilidad cada vez está más en duda, debido a la baja tasa de positividad en las AANC, al aislamiento de la flora típica con una sensibilidad esperada sin requerir modificación del tratamiento y, finalmente, a que hasta un 50% de los resultados no se visualizaban durante el ingreso del paciente, representando en su conjunto un gasto sanitario innecesario^(26, 114-119). Sin embargo, las guías establecidas por la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (2010) consideran como opcional la toma de cultivo (sólo para microorganismos aerobios) en pacientes con una infección intraabdominal comunitaria de bajo riesgo, reconociendo un potencial valor para la detección de cambios epidemiológicos en los patrones de resistencia así como lo recomiendan para aquellos casos de una infección intraabdominal de alto riesgo (edad avanzada, comorbilidades / tratamientos inmunosupresores, malignidad subyacente, tratamiento antibiótico previo, desnutrición, hipoalbuminemia, retraso en la intervención >24 horas desde la admisión hospitalaria, APACHE-II ≥ 15 , sepsis grave, peritonitis local/difusa, imposibilidad de alcanzar un control del foco adecuado) para así seleccionar la antibioticoterapia idónea^(52, 105, 106, 113, 118, 120).

En nuestra serie encontramos a nivel de la AANC una tasa de positividad baja, un aislamiento de la flora microbiológica típica de una infección intraabdominal comunitaria y una tasa de resistencia por paciente al protocolo de antibioticoterapia

local baja, por lo que no podríamos recomendar la toma de cultivo. Sin embargo, a nivel de la AAC tuvo utilidad al haber demostrado una flora microbiológica parcialmente diferente y una tasa de resistencia antibiótica que podría conllevar un fracaso terapéutico en relación al protocolo local.

La guías establecidas por las sociedades americanas recomiendan que los antibióticos empleados tengan una tasa de resistencia lo más baja posible y, en todo caso, inferior al 10%, con una cobertura adecuada para la microbiología esperada, no siendo necesario ampliar el espectro para gérmenes multirresistentes ni hongos^(113, 121). Atendiendo a los resultados de nuestro estudio y, en base a la resistencia antibiótica de los pacientes en la AAC, no recomendaríamos el uso de amoxicilina-clavulánico ni ertapenem al superar el límite del 10%, principalmente debido a los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente intrínsecamente a éstos, mientras que recuperaríamos la combinación ciprofloxacino + metronidazol, no incluida en las dos últimas guías de Infecciones Quirúrgicas de la Asociación Española de Cirujanos debido a la elevada tasa de resistencia a *Escherichia coli*, dejando como alternativa la combinación de aminoglucósidos (gentamicina / tobramicina) con metronidazol evitando así la toxicidad farmacológica y la necesidad de controlar los niveles plasmáticos de éstos^(26, 106). En la AANC en pacientes no alérgicos a betalactámicos, la amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino / aminoglucósidos con metronidazol serían opciones igualmente válidas, prefiriéndose las dos primeras por lo anteriormente comentado, al igual que también recomendaríamos la combinación ciprofloxacino y metronidazol frente a la de aminoglucósidos y metronidazol en alérgicos a betalactámicos.

Por tanto, el protocolo local recomendado en base a los aislamientos microbiológicos y sus sensibilidades sería:

- a) **AANC:** amoxicilina-clavulánico (no en alérgicos a betalactámicos), ciprofloxacino / aminoglucósidos (gentamicina / tobramicina) + metronidazol.

- b) **AAC:** ciprofloxacino / aminoglucósidos (gentamicina / tobramicina) + metronidazol. Si la gravedad del paciente así lo requiriese: piperacilina-tazobactam / imipenem / meropenem.

El estudio de los cultivos en la cohorte de validación, aunque presenta unos datos de resistencia magnificados probablemente por el bajo tamaño muestral, nos mostró que el nuevo protocolo habría tenido una mayor tasa de acierto en la AAC que aplicando el protocolo de antibioticoterapia empírica local clásico.

El profesional sanitario cuando realiza una prescripción antibiótica asume una doble responsabilidad, el tratamiento de la infección y la preservación de la eficacia del antibiótico, minimizando el desarrollo de las resistencias, lo cual es un problema global con un impacto presente y futuro ya que puede producirse que las infecciones tengan una mayor dificultad de tratamiento, un incremento en la morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria y la necesidad de empleo de otros antibióticos más tóxicos, menos efectivos o más caros. Con la finalidad de promover el uso racional de los antibióticos, se ha creado el proyecto AGORA (*Antimicrobials: A global Alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections*), desarrollado por la *World Society of Emergency Surgery* y secundado por múltiples sociedades científicas a nivel mundial, donde se establecen una serie de recomendaciones genéricas en el tratamiento antibiótico de la infección intraabdominal y, en el que podrían tener participación escalas predictoras como la nuestra o la de Atema en la AA u otras presentes o futuras en la patología infecciosa intraabdominal que ayudase a una selección adecuada y juiciosa del tipo de antibiótico, evitando posibles fracasos terapéuticos y el uso indiscriminado e injustificado de antibióticos más potentes⁽¹²²⁾. En nuestra escala, podríamos tomar como punto de corte de referencia el de 5, de tal forma que si la puntuación fuese ≥ 5 , emplearíamos el protocolo de una AAC y viceversa.

4.- Debilidades y fortalezas del estudio

Las principales debilidades de nuestro estudio fueron:

- 1) Ausencia de datos procedentes de los pacientes con una edad menor a 7 años y / o peso inferior a 20 kg, que “per sé” presentan una mayor probabilidad de AAC, al ser derivados al servicio de Cirugía Pediátrica.
- 2) Ausencia de determinados parámetros analíticos (fibrinógeno, procalcitonina) al no estar disponibles en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital durante la realización del estudio.

Las principales fortalezas fueron:

- 1) Carácter prospectivo.
- 2) Escala aplicable a todos los pacientes con independencia de haber realizado o no un estudio radiológico.
- 3) Mayor tamaño muestral al comparar con el modelo creado por Atema (123 para el ecográfico y 145 para el tomográfico frente a 86 y 81 pacientes respectivamente en el estudio de Atema).

5.- Investigaciones futuras

Este estudio permite abrir nuevas líneas de trabajo ante una AA:

- 1) Estudio de nuevos parámetros bioquímicos y radiológicos predictores de AAC.
- 2) Estudio de flora microbiológica mediante cultivos de la luz apendicular / biopsia parietal ante casos de AAC y AANC.

3) Ensayo clínico aleatorizado, abierto, de no inferioridad comparando tratamiento conservador frente a una apendicectomía que planteamos a continuación:

a. Hipótesis: “el tratamiento antibiótico de una AANC no es inferior a la apendicectomía”.

b. Objetivo: comparar la terapia antibiótica exclusiva frente a la apendicectomía en el tratamiento de una AA (sospechada clínica / clínico-radiológicamente), de tipo no complicada en base a la escala diseñada.

a. Principal:

- i. Tratamiento antibiótico: resolución del cuadro clínico sin necesidad de intervención quirúrgica ni recurrencia en un período de seguimiento mínimo de 1 año.
- ii. Tratamiento quirúrgico: apendicectomía adecuada.

b. Secundarios:

- i. Complicaciones postintervención: infección del sitio quirúrgico en los primeros 30 días, neumonía, infección urinaria, diarrea asociada al antibiótico, hernia incisional, adherencias.
- ii. Duración de la estancia hospitalaria

iii. Dolor (escala visual-analógica, 0-10).

iv. Recurrencia de la AA tardía (> 1 año).

c. Criterios de inclusión: sospecha clínica / clínico-radiológica de AA, de tipo no complicada según escala predictora (<4) en pacientes con edad por encima de los 18 años.

d. Criterios de exclusión:

*Sospecha de AA de tipo complicada según escala predictora (≥ 4).

*Edad inferior a 18 años.

*Tratamiento antibiótico en la semana previa al diagnóstico.

*No aceptación por parte del paciente.

e. Aleatorización: la secuencia aleatoria será generada mediante el programa Excel 2013, en posesión del investigador/es principal/es del estudio quien será avisado y suministrará código correspondiente a la opción de tratamiento ante cualquier caso susceptible de entrar en estudio.

f. Procedimientos:

f.1. Tratamiento quirúrgico: la apendicectomía es realizada por el equipo de guardia acorde a su práctica habitual (incisión McBurney o laparoscopia) aplicando una profilaxis antibiótica durante la inducción anestésica (amoxicilina-clavulánico 2 gramos intravenoso; en alérgicos a β -lactámicos: metronidazol 1.5 gramos + ciprofloxacino 400 miligramos / tobramicina 240 miligramos intravenosos).

f.2. Tratamiento antibiótico: amoxicilina-clavulánico 1 gramo/8 horas intravenoso. El estado clínico del paciente será reevaluado dos veces al día, de tal forma

que si éste no mejora en un máximo de 48 horas, se le intervendría quirúrgicamente y, si hay mejoría clínica y analítica a las 48 horas, con buena tolerancia, será dado de alta al 3^o-5^o día continuando tratamiento hasta completar 7 días con una analítica de control.

g. Seguimiento: todos los pacientes serán revisados en Consulta Externa de Cirugía a la semana, 1 mes y 1 año, evaluándose la escala del dolor, complicaciones postintervención y recurrencia.

h. Análisis estadístico: se ha calculado el tamaño muestral atendiendo a una tasa de éxito de la cirugía del 99% (por razones informáticas) y de la terapia antibiótica del 80%, en base a estudios previos, con un margen de no-inferioridad (límite superior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en el objetivo principal) del 10%, una potencia del 80% (error β 20%), riesgo α 0.05 y unas pérdidas de pacientes del 10%. El tamaño muestral necesario fue de 436 pacientes (218 en cada grupo). Los resultados serán evaluados tanto por un análisis por intención de tratamiento (incluye a todos los pacientes randomizados que inicien una opción terapéutica) como por protocolo (sólo aquellos que completen el estudio). En base a la casuística durante el período de diseño de la escala se podrían incluir en nuestro hospital un promedio máximo de 27 casos al año (135 en 5 años con una puntuación <4), lo que supondría una duración de 16 años, situación inviable por lo que proponemos la realización de un estudio multicéntrico. Este proyecto se encuentra en fase de estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica.

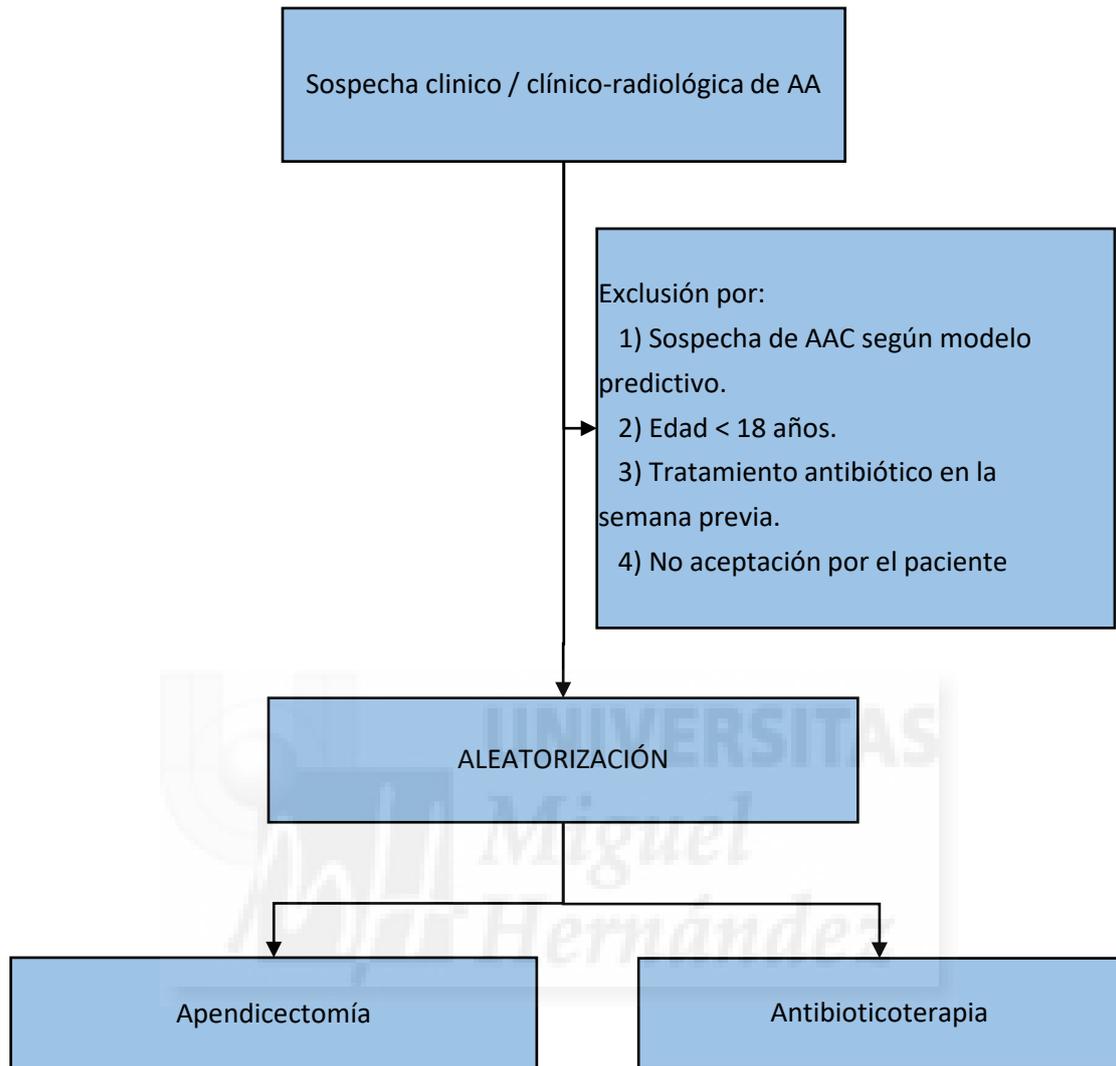


Figura 40: diagrama de flujo del ensayo clínico (apendicectomía frente a tratamiento antibiótico)



Conclusiones

1.- Se diseñó una escala predictora de apendicitis aguda complicada basada en la combinación y ponderación de forma exclusiva de parámetros clínicos y analíticos que permitió la confirmación de nuestra hipótesis.

2.- Los factores predictores de la apendicitis aguda complicada con la mejor capacidad discriminativa y su punto de corte óptimo fueron:

PCR ≥ 5 mg/dl

Criterios del SRIS.

Tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas

Edad ≥ 35 años

Criterios del SRIS modificado

Frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos/minuto

3.- La capacidad discriminativa del modelo de Atema fue ligeramente inferior al nuestro, siendo su punto de corte de 7 inadecuado por la alta tasa de falsos negativos.

4.- La tasa de positividad de los cultivos microbiológicos fue superior en la apendicitis aguda complicada y sus resultados cualitativamente diferentes con respecto a la apendicitis aguda no complicada, con un mayor predominio de cocos grampositivos y anaerobios.

5.- La tasa de resistencia por paciente a los antibióticos básicos del protocolo de antibioticoterapia empírica local fue similar en la apendicitis aguda no complicada mientras que en la apendicitis aguda complicada fue, de menor a mayor, ciprofloxacino, gentamicina / tobramicina, ertapenem y amoxicilina-clavulánico.

6.- El protocolo local de antibioticoterapia empírica ha sido modificado, siendo los antibióticos recomendados en base a los cultivos:

Apendicitis aguda no complicada: amoxicilina-clavulánico (no en alérgicos a betalactámicos), ciprofloxacino / gentamicina / tobramicina + metronidazol.

Apendicitis aguda complicada: ciprofloxacino / aminoglucósidos + metronidazol. Si la gravedad del paciente así lo requiriese: piperacilina-tazobactam / imipenem / meropenem.





Resumen

Introducción.-

El tratamiento standard de la AANC es la apendicectomía mediante un abordaje bien laparoscópico bien abierto. El manejo conservador con antibioticoterapia ha presentado una tasa elevada de éxito durante el episodio agudo como al año de seguimiento, evitando la morbilidad a corto y largo plazo de la cirugía, con reducción de la estancia hospitalaria y los costes asociados. Sin embargo, no se ha podido demostrar la no-inferioridad de éste atendiendo a diversas razones, un elevado margen de no-inferioridad, una selección mejorable de los pacientes candidatos al estudio, posibles resistencias al antibiótico, etc., obstáculos que podrían ser evitables si se tuviese una identificación adecuada de los pacientes con una AANC así como de los aislamientos microbiológicos y sus resistencias para seleccionar el antibiótico.

Se han descrito múltiples factores predictores de la AAC, tales como el sexo masculino, edades extremas (infancia y anciano), período de evolución de los síntomas largo, marcadores inflamatorios (leucocitos, neutrófilos, hiperbilirrubinemia, PCR, radiológicos (apendicolito, líquido libre, alteración de la grasa periapendicular, defecto parietal, diámetro apendicular), si bien existen muchos datos contradictorios en cuanto a su capacidad discriminativa así como en sus puntos de corte. Con la finalidad de mejorar la capacidad discriminativa del uso aislado de diversos parámetros clínicos, analíticos y radiológicos, se ha propuesto su uso combinado. En este sentido, Atema et al. (2015) crearon dos modelos (ecográfico y tomográfico) que incluyeron ocho parámetros, edad, temperatura corporal, duración de los síntomas, leucocitos, PCR, aire libre, líquido libre y apendicolito, siendo el primer estudio que ha publicado una escala clínico-analítica-radiológica, cuyo punto de corte idóneo fue 7.

Los objetivos del estudio fueron: A) Principal: creación y validación de una escala basada en parámetros clínicos, analíticos y radiológicos que pudiese diferenciar los subtipos de AA. B) Secundarios: B.1. Determinación de los factores predictores de la AAC y su punto de corte idóneo. B.2. Análisis de la escala diseñada por Atema aplicada en nuestra serie. B.3. Determinación de los aislamientos microbiológicos en la AA y

subtipos. B.4. Determinación de la tasa de resistencias en la AA y subtipos. B.5. Análisis del protocolo de antibioticoterapia en nuestro hospital en relación con los aislamientos microbiológicos.

Métodos.-

Estudio analítico, prospectivo, durante un período de 5 años (Junio 2010 – Junio 2015).

Criterios inclusión: A.- Objetivo principal y secundarios (excepto el análisis de la escala de Atema): sospecha clínica / clínico-radiológica de AA e intervenido quirúrgicamente. B.- Análisis de la escala de Atema: sospecha clínico-radiológica de AA e intervenido quirúrgicamente.

Criterios de exclusión: edad inferior a los 7 años y/o peso inferior a 20 kilogramos, no intervención quirúrgica por la existencia de un plastrón apendicular y para el objetivo principal y secundarios (excepto el análisis de la escala de Atema), la patología inflamatoria de origen no apendicular, apéndice de características normales y, para el análisis de la escala de Atema, la intervención quirúrgica tras un estudio radiológico no concluyente.

La indicación del estudio radiológico fue establecida por el equipo quirúrgico de guardia en base a la situación clínica y analítica del paciente. La ecografía fue realizada por un adjunto o residente del Servicio de Radiología. La TC fue realizada con contraste intravenoso, salvo alergia, e interpretada por un adjunto o residente supervisado.

Para la categorización de una AA como complicada o no, se emplearon como referencia el informe del cirujano y los resultados del estudio histológico. La AAC fue definida como aquella gangrenosa y/o perforada mientras que la AANC lo fue como flemonosa / supurada. En los casos de discrepancia entre el informe del cirujano y el estudio histológico, los hallazgos quirúrgicos fueron decisivos.

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a la comparación de proporciones en cada uno de los grupos estudiados (AAC y AANC) de los principales factores predictores y resultados microbiológicos publicados en estudios anteriores. El tamaño adecuado para la búsqueda de factores predictores fue 72 (36 en cada grupo) y para el estudio microbiológico fue 28 (14 en cada grupo).

Las variables recogidas incluyeron: edad, sexo, constantes al ingreso, tiempo desde el inicio de los síntomas, analítica (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas, cocientes neutrófilos / linfocitos, leucocitos / neutrófilos, leucocitos / linfocitos, neutrófilos / eosinófilos, índice de Quick, urea, creatinina, sodio, potasio, bilirrubina y PCR), estudio radiológico (ecografía / tomografía) y hallazgos (apendicolito, aire y líquido libre), hallazgos quirúrgicos, estudio histológico y scores diagnósticos (Alvarado y diagnóstico de apendicitis).

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa *IBM SPSS Statistic version 21.0*. Las variables cuantitativas fueron definidas por la mediana y percentiles (P_{25} ; P_{75}) y las cualitativas por la frecuencia y porcentaje. El estudio analítico bivalente empleó el test de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y chi cuadrado / prueba exacta de Fisher para las cualitativas. Se consideró una variable estadísticamente significativa con una $p < 0.05$. La capacidad discriminativa de una variable fue valorada mediante el ABC ROC. Las variables cuantitativas significativas se categorizaron según distintos puntos de corte caracterizados por la sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, LRP, LRN, OR y ABC ROC.

El análisis multivariante se basó en una regresión logística binaria, incluyendo aquellas variables cualitativas que fueron significativas en el análisis bivalente y las cuantitativas significativas categorizadas con la mejor capacidad discriminativa, siendo el método elegido para la creación del modelo la *eliminación por pasos hacia atrás (razón de verosimilitud)*, según el cual se parte de un modelo completo con todas las posibles variables predictoras y, en cada paso, se van eliminando una a una de forma secuencial, finalizando el proceso cuando todas las variables que queden tras una

eliminación tengan un valor de la $p < 0.10$. Cada variable predictora quedaría definida mediante la OR (IC 95%) y su significación estadística.

El rendimiento del modelo creado fue evaluado atendiendo a dos medidas en la propia población a estudio, calibración (test de Hosmer Lemeshow según el cual, si la $p > 0.05$ estaría bien calibrado) y discriminación (ABC ROC).

El modelo fue transformado en una escala clínicamente aplicable, para lo cual se otorgó a cada variable una puntuación obtenida del coeficiente OR redondeado a la unidad más próxima. Se calculó para cada paciente la puntuación total según la escala creada, realizándose posteriormente un estudio de los distintos puntos de corte, los cuales se caracterizaron por la sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, LRP y LRN. El punto de corte idóneo se eligió atendiendo al objetivo de minimizar la tasa de FN, estableciéndose ésta en un máximo del 5%.

La comprobación de la validación de la escala fue realizada en una población independiente, estudiada de forma prospectiva durante un período de 12 meses (Julio 2015 - Junio 2016), empleando el ABC ROC.

Resultados.-

Se incluyeron 769 pacientes de las que 695 fueron AA (312 complicada [44.9%] y 383 no [55.1%]).

Las principales variables analizadas fueron: a) Sexo: AAC (varones 194 [62.2%] y mujeres 118 [37.8%]) y AANC (varones 225 [58.7%] y mujeres 158 [41.3%]), $p = 0.358$. b) Edad: AAC 39 años (20; 57) y AANC 25 años (14; 41), $p < 0.001$, ABC ROC 0.643 (0.602-0.685). c) Tiempo de evolución de los síntomas: AAC 42 horas (29; 62) y AANC 28 (20; 40), $p < 0.001$, ABC ROC 0.692 (0.653-0.732). d) Constantes al ingreso: temperatura (AAC 37.2 °C [36.6; 38] y AANC 36.7 °C [36.2; 37.2], $p < 0.001$, ABC ROC 0.651 [0.610-0.693]) y FC (AAC 85 latidos/minuto [78; 95] y AANC 80 latidos/minuto [75; 85], $p < 0.001$, ABC ROC 0.625 [0.583-0.668]). e) Analítica: hemoglobina (AAC 14.4 gr/dl [13.3; 15.4] y AANC

14 gr/dl [13.1; 15], $p= 0.034$), leucocitos (AAC 15400/mm³ [12700; 18600] y AANC 14700/mm³ [12400; 17500], $p= 0.006$, ABC ROC 0.561 [0.518-0.604]), neutrófilos (AAC 82.2% [77.2; 86.8] y AANC 80.5% [74.4; 85.7], $p= 0.001$, ABC ROC 0.573 [0.531-0.616]), eosinófilos (AAC 0.2% [0; 0.5] y AANC 0.4% [0.1; 1], $p < 0.001$, ABC ROC 0.643 [0.602-0.684]), linfocitos (AAC 9.5% [6.2; 13.3] y AANC 11.2% [7.7; 15.8], $p < 0.001$, ABC ROC 0.593 [0.551-0.635]), plaquetas (AAC 227000/mm³ [192000; 268000] y AANC 230000/mm³ [191000; 268000], $p= 0.970$), cociente neutrófilos / linfocitos (AAC 8.7 [5.7; 13.8] y AANC 7.4 [4.7; 11.2], $p < 0.001$, ABC ROC 0.590 [0.548-0.633]), cociente neutrófilos / eosinófilos (AAC 239.3 [109.4; 74] y AANC 169.1 [73.6; 412.5], $p= 0.003$), cociente leucocitos / neutrófilos (AAC 190.5 [161.7; 225.1] y AANC 184.2 [158.6; 215.2], $p= 0.044$), cociente leucocitos / linfocitos (AAC 1561.3 [1012; 2702.6] y AANC 1343.4 [765.6; 2175], $p < 0.001$, ABC ROC 0.591 [0.549-0.633]), índice de Quick (AAC 90 [80; 99] y AANC 94 [86; 100], $p < 0.001$, ABC ROC 0.584 [0.541-0.627]), urea (AAC 28 mg/dl [23; 35] y AANC 28 mg/dl [24; 33], $p= 0.628$), creatinina (AAC 0.9 mg/dl [0.8; 1.1] y AANC 0.9 mg/dl [0.7; 1], $p < 0.001$), sodio (AAC 137 mmol/l [135; 139] y AANC 138 mmol/l [137; 139], $p < 0.001$, ABC ROC 0.629 [0.587-0.671]), potasio (AAC 3.9 mmol/l [3.6; 4.2] y AANC 3.9 mmol/l [3.7; 4.2], $p= 0.118$), bilirrubina (AAC 0.93 mg/dl [0.6; 1.3] y AANC 0.7 mg/dl [0.49; 1.10], $p= 0.003$, ABC ROC 0.610 [0.541-0.680]), PCR (AAC 5.88 mg/dl [2.16; 13.86] y AANC 1.25 mg/dl [0.37; 3.27], $p < 0.001$, ABC ROC 0.766 [0.730-0.801]). f) Criterios SRIS / sepsis grave: SIRS (AAC 153 [49%] y AANC 71 [18.5%], $p < 0.001$, ABC ROC 0.653 [0.611-0.694]) y sepsis grave (AAC 13 [4.2%] y AANC 5 [1.3%], $p= 0.018$). g) Radiológicas: líquido libre (AAC 141 [45.2%] y AANC 102 [26.6%], $p < 0.001$, ABC ROC 0.593 [0.550-0.635]), apendicolito (AAC 61 [19.6%] y AANC 33 [8.6%], $p < 0.001$, ABC ROC 0.555 [0.511-0.598]) y aire libre (AAC 26 [8.3%] y AANC 2 [0.5%], $p < 0.001$, ABC ROC 0.539 [0.496-0.582]).

Los puntos de corte con la mejor capacidad discriminativa fueron: edad ≥ 35 años (ABC ROC 0.634 [0.592-0.675]), tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas (ABC ROC 0.641 [0.600-0.683]), temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (ABC ROC 0.615 [0.572-0.657]), FC ≥ 90 latidos / minuto (ABC ROC 0.616 [0.574-0.659]), leucocitos $\geq 15000/\text{mm}^3$ (ABC ROC 0.549 [0.506-0.592]), neutrófilos $\geq 80\%$ (ABC ROC 0.552 [0.510-0.595]), linfocitos $< 14\%$ (ABC ROC 0.558 [0.515-0.600]), neutrófilos / linfocitos ≥ 5.4 (ABC ROC 0.557 [0.514-0.599]),

leucocitos / linfocitos ≥ 1800 (ABC ROC 0.562 [0.519-0.605]), eosinófilos $< 0.6\%$ (ABC ROC 0.600 [0.558-0.642]), neutrófilos / eosinófilos ≥ 90 (ABC ROC 0.563 [0.516-0.611]), bilirrubina ≥ 1 mg/dl (ABC ROC 0.588 [0.517-0.659]), sodio < 135 mmol/l (ABC ROC 0.571 [0.528-0.615]), PCR ≥ 5 mg/dl (ABC ROC 0.694 [0.654-0.734]), índice de Quick $< 85\%$ (ABC ROC 0.570 [0.527-0.613]).

El modelo predictor idóneo se constituyó por 7 variables: edad ≥ 35 años (OR 2.795 [1.927-4.053], 3 puntos), tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas (OR 2.280 [1.564; 3.325], 2 puntos), temperatura $\geq 37.5^\circ\text{C}$ (OR 1.807 [1.211-2.695], 2 puntos), FC ≥ 90 latidos / minuto (OR 2.297 [1.491-3.537], 2 puntos), leucocitos $\geq 15000/\text{mm}^3$ (OR 2.084 [1.420-3.058], 2 puntos), eosinófilos $< 0.6\%$ (OR 1.982 [1.322-2.973], 2 puntos) y PCR ≥ 5 mg/dl (OR 3.357 [2.250-5.009], 3 puntos). Su capacidad discriminativa fue buena (ABC ROC 0.819 [0.788-0.849]). El punto de corte idóneo fue 4 (sensibilidad 96.5, especificidad 32.4, FP 67.6, FN 3.5, VPP 53.8, VPN 91.9). El modelo fue validado en una cohorte prospectiva de 85 pacientes (AAC 40 [47.1%] y AANC 45 [52.9%]), con una buena capacidad discriminativa (ABC 0.912 [0.848-0.975], $p < 0.001$). La correlación entre el tipo de AA y el punto de corte de 4 de la escala mostró que el 96.9% de las AA con una puntuación < 4 eran no complicadas y que un 73.6% de las AA con una puntuación ≥ 4 eran complicadas.

Para el análisis del modelo predictor de Atema, se incluyeron 470 pacientes con la sospecha clínico-radiológica de AA, tras haber excluido 258 pacientes por no realizarse ningún estudio radiológico previo, 39 al ser éste no concluyente y 2 por no ser intervenidos al presentar un plastrón inflamatorio. A 310 se les realizó una ecografía (294 AA y 16 no AA) y a 233 un TC abdominopélvico (228 AA y 5 no AA). La capacidad discriminativa del modelo ecográfico en nuestra serie fue de 0.768 (0.712-0.820) cuyo punto de corte idóneo de 7 se caracterizó por una sensibilidad 60%, especificidad 80%, FP 20%, FN 40%, VPP 66%, VPN 75%, LRP 2.96 y LRN 0.50. La capacidad discriminativa del modelo tomográfico fue de 0.806 (0.748-0.863), cuyo punto de corte idóneo de 7 se caracterizó por una sensibilidad 52%, especificidad 84%, FP 16%, FN 48%, VPP 85%, VPN 52%, LRP 3.29 y LRN 0.57.

Para el estudio microbiológico, se incluyeron 695 AA, de las cuales presentaron líquido libre 396 (57%), tomándose cultivo en 264 (67%), el cual fue positivo en 119 (45.1%) y negativo en 145 (54.9%). La tasa de positividad fue del 59% en la AAC frente al 24.3% en la AANC ($p < 0.001$). El total de aislamientos microbiológicos fue de 155 aerobios (67.7%) y 74 anaerobios (32.3%). Los microorganismos aislados más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.* (principalmente *Streptococcus constellatus*) y *Prevotella spp.* (principalmente *Prevotella loescheii*). El estudio comparativo de la microbiología en función del tipo de AA mostró una tasa superior, estadísticamente significativa, tanto de cocos grampositivos (51.6% en AAC - 23.1% en AANC, $p = 0.010$) como de anaerobios (67.7% en AAC - 42.3% en AANC, $p = 0.018$). Sin embargo, no hubo diferencias a nivel de bacilos gramnegativos (87.1% en AAC - 76.9% en AANC, $p = 0.201$) ni cuando la comparación se hizo con microorganismos concretos, aunque sí observamos una tendencia diferente con el aislamiento exclusivo de *Pseudomonas aeruginosa* en la AAC (13, 14%). Las principales diferencias radican en la mayor frecuencia a nivel de la AAC de *Streptococcus spp.* (42% - 11.5%), *Bacteroides fragilis* (13% - 3.8%) / *no fragilis* (14% - 7.7%), *Prevotella spp.* (37.6% - 15.4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (14% - 0%). El análisis realizado de forma global por paciente mostró una tasa de resistencia a la amoxicilina-clavulánico del 14% (17.2% AAC y 3.8% AANC), a aminoglucósidos del 8.4% (9.7% AAC y 3.8% AANC), al ciprofloxacino del 5.9% (6.5% AAC y 3.8% AANC) y ertapenem del 10.9% (14% AAC y 0% AANC).

Conclusiones.-

1.- Se diseñó una escala predictora de AAC basada en la combinación y ponderación de: edad ≥ 35 años (3 puntos), evolución ≥ 36 horas (2 puntos), temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (2 puntos), FC ≥ 90 latidos / minuto (2 puntos), leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$ (2 puntos), eosinófilos $< 0.6\%$ (2 puntos) y PCR ≥ 5 mg/dl (3 puntos), cuyo punto de corte idóneo fue 4. 2.- Los factores predictores de la AAC con la mejor capacidad discriminativa y su punto de corte óptimo fueron: PCR ≥ 5 mg/dl, criterios del SRIS, tiempo de evolución de los síntomas ≥ 36 horas, edad ≥ 35 años, criterios del SRIS

modificado, FC ≥ 90 latidos/minuto. 3.- La capacidad discriminativa del modelo de Atema fue ligeramente inferior al nuestro, siendo su punto de corte de 7 inadecuado por la alta tasa de falsos negativos. 4.- La tasa de positividad de los cultivos microbiológicos fue superior en la AAC y sus resultados cualitativamente diferentes con respecto a la AANC, con un mayor predominio de cocos grampositivos y anaerobios. 5.- La tasa de resistencia por paciente a los antibióticos básicos del protocolo de antibioticoterapia empírica local fue similar en la apendicitis aguda no complicada mientras que en la AAC fue, de menor a mayor, ciprofloxacino, gentamicina / tobramicina, ertapenem y amoxicilina-clavulánico. 6.- El protocolo local de antibioticoterapia empírica fue modificado, siendo los antibióticos recomendados en base a los cultivos: AANC: amoxicilina-clavulánico (no en alérgicos a betalactámicos), ciprofloxacino / gentamicina / tobramicina + metronidazol. AAC: ciprofloxacino / aminoglucósidos + metronidazol. Si la gravedad del paciente así lo requiriese: piperacilina-tazobactam / imipenem / meropenem.





Summary

Background.-

Surgical appendectomy is still regarded as the gold standard treatment for uncomplicated appendicitis (UAA). Non-operative management has been described as an alternative with a high success rate during the acute episode and at 1-year follow-up; it prevents short and long-term surgical morbidity, decreases length of hospital stay and saves costs. However, the different trials performed have not been able to establish the non-inferiority of non-operative management of UAA. The reasons are a high non-inferiority margin, a better patient selection, antibiotic resistance, etc. This could be solved if we were able to clearly differentiate between complicated acute appendicitis (CAA) and UAA, and if we knew the microbiology involved and the antibiotic resistance rate.

Multiple predictors of CAA have been described such as male gender, young age and elderly, longer duration of symptoms, inflammatory markers (white blood cell count [WBC], neutrophils, bilirubin, C-reactive protein [CRP] and radiological findings (appendicolith, free-fluid, periappendiceal fat infiltration, wall defect and appendiceal diameter). Nevertheless, there remains conflicting evidence on their discriminatory power and the optimal cut-off values. In order to improve this discriminatory power, many studies have proposed that markers should be combined. Recently, Atema et al (2015) described two scoring system (ultrasound [US] and computed tomography [CT]) based on clinical, analytical and radiological features, and including 8 parameters (age, body temperature, duration of symptoms, WBC, CRP, free air, free fluid and appendicolith), and the optimal cut-off value was of 7.

The objectives were: A) Primary: the creation and validation of a predictive scale based on clinical, analytical and imaging studies, that could differentiate CAA from UAA. B) Secondary: B.1. To determine predictors of CAA and their optimal cut-off values. B.2. To analyze Atema's model applied to our patients. B.3. To study microbiological isolates in AA. B.4. To determine the rate of antibiotic resistance in AA. B.5. To analyze our local antibiotic protocol regarding microbiological isolates.

Methods.-

Analytical, prospective nonrandomized study over a period of 5 years (June 2010 – June 2015)

The inclusion criteria were: A.- Primary and secondary objectives (except Atema's model analysis): surgery in patients with clinical or clinical and radiological suspicion of AA. B.- Atema's model analysis: surgery in patients with clinical and radiological imaging studies suggestive of AA.

The exclusion criteria were: patients aged under 7 years and/or weight lower than 20 kilograms, no surgical intervention for an appendiceal mass. For the primary and secondary objectives (except Atema's model), patients with non-appendiceal inflammatory pathology and a normal appendix were excluded. Patients with surgery following an inconclusive imaging study were excluded for the Atema's model analysis.

The indication for the imaging study was established by the surgical team according to clinical status and blood test. US was performed by staff radiologists or radiology residents, and CT scan was done only with intravenous contrast medium, and interpreted by a staff radiologist or supervised radiology residents.

For the categorization of acute appendicitis into complicated or uncomplicated, surgery reports and histopathological examination were used. Complicated appendicitis was defined as gangrenous or perforated, while uncomplicated appendicitis was defined as flegmonous or suppurative. In the case of discrepancy, surgical findings were decisive. Sample size calculation was done based on previous reports comparing the main predictors and microbiological results reported in CAA and UAA. We estimated 72 patients (36 per group) to evaluate predictors of CAA and 28 patients (14 per group) for the microbiological study.

The data collected included the following: age, gender, vital signs on admission, duration of symptoms, laboratory blood test (hemoglobin, hematocrit, WBC,

neutrophils, lymphocyte, eosinophils, ratios [neutrophil-lymphocyte, leukocyte-neutrophil, leukocyte-lymphocyte, neutrophil-eosinophil], platelets, Quick test, urea, creatinine, sodium, potassium, bilirubin and CRP), imaging studies (abdominal US and CT scan) and findings (appendicolith, free air / fluid), surgical findings, histopathological results and scoring systems (Alvarado and appendicitis diagnostic score).

Statistical analysis was done with *IBM SPSS Statistic version 21.0*. Quantitative variables were defined by median (25th; 75th percentile) and qualitative variables by frequency and percentage. Mann-Whitney test was used for quantitative data comparison and chi-square and Fisher exact tests were used for qualitative data comparison. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

Discriminatory power was assessed by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC ROC). Significant quantitative variables were categorized according to different cut-off values characterized by sensitivity, specificity, false-positive and negative rates, positive and negative predictive values, positive and negative likelihood ratios, odds ratio (OR) and AUC ROC.

Multivariate analysis was based on a binary logistic regression, including significant qualitative and categorized quantitative variables with the best discriminatory power. The chosen method to create our model was *stepwise backward elimination (likelihood ratio)*, which starts with all predictors, eliminates in each step one variable and ends when all remaining variables after removal have a p-value <0.10. Each predictor would be defined by OR (95% confidence interval) and statistical significance. The created model performance was evaluated according to calibration (Hosmer-Lemeshow test; a p-value >0.05 would indicate a good calibration) and discriminatory power (AUC ROC). The model was transformed into a clinically applicable scoring system, calculating a coefficient for each predictor according to the OR which was rounded to the nearest unit. A total score was calculated for each patient. Subsequently, a cut-off values analysis was performed and the sensitivity, specificity, false and negative rates, positive and negative predictive values, positive and negative likelihood ratios

were reported for different cut-off values, selecting as the optimal that with a false-negative rate lower than 5%.

Validation was performed in a prospective independent cohort over a period of 12 months (July 2015 – June 2016), using Hosmer-Lemeshow test and AUC ROC.

Results.-

769 patients were included, 695 of the with an AA (312 CAA [44.9%] and 383 UAA [55.1%]).

The main variables were: a) Gender: CAA (males 194 [62.2%] and females 118 [37.8%]) and UAA (males 225 [58.7%] and females 158 [41.3%]), $p = 0.358$. b) Age: CAA 39 (20; 57) and UAA 25 (14; 41), $p < 0.001$, AUC ROC 0.643 (0.602-0.685). c) Duration of symptoms: CAA 42 hours (29; 62) and UAA 28 (20; 40), $p < 0.001$, AUC ROC 0.692 (0.653-0.732). d) Vital signs on admission: body temperature (CAA 37.2°C [36.6; 38] and UAA 36.7°C [36.2; 37.2], $p < 0.001$, AUC ROC 0.651 [0.610-0.693]) and heart rate (CAA 85 beats/minute [78; 95] and UAA 80 beats/minute [75; 85], $p < 0.001$, AUC ROC 0.625 [0.583-0.668]). e) Blood test: hemoglobin (CAA 14.4 gr/dl [13.3; 15.4] and UAA 14 [13.1; 15], $p = 0.034$), WBC (CAA 15400/mm³ [12700; 18600] and UAA 14700/mm³ [12400; 17500], $p = 0.006$, AUC ROC 0.561 [0.518-0.604]), neutrophils (CAA 82.2% [77.2; 86.8] and UAA 80.5% [74.4; 85.7], $p = 0.001$, AUC ROC 0.573 [0.531-0.616]), eosinophils (CAA 0.2% [0; 0.5] and UAA 0.4% [0.1; 1], $p < 0.001$, AUC ROC 0.643 [0.602-0.684]), lymphocytes (CAA 9.5% [6.2; 13.3] and UAA 11.2% [7.7; 15.8], $p < 0.001$, AUC ROC 0.593 [0.551-0.635]), platelets (CAA 227000/mm³ [192000; 268000] and UAA 230000/mm³ [191000; 268000], $p = 0.970$), ratio neutrophils / lymphocytes (CAA 8.7 [5.7; 13.8] and UAA 7.4 [4.7; 11.2], $p < 0.001$, AUC ROC 0.590 [0.548-0.633]), ratio neutrophils / eosinophils (CAA 239.3 [109.4; 74] and UAA 169.1 [73.6; 412.5], $p = 0.003$), ratio leukocytes / neutrophils (CAA 190.5 [161.7; 225.1] and UAA 184.2 [158.6; 215.2], $p = 0.044$), ratio leukocytes / lymphocytes (CAA 1561.3 [1012; 2702.6] and UAA 1343.4 [765.6; 2175], $p < 0.001$, AUC ROC 0.591 [0.549-0.633]), Quick test (CAA 90% [80; 99] and UAA 94% [86; 100], $p < 0.001$, AUC ROC 0.584 [0.541-0.627]), urea (CAA 28 mg/dl [23;

35] and UAA 28 mg/dl [24; 33], $p = 0.628$), creatinine (CAA 0.9 mg/dl [0.8; 1.1] and UAA 0.9 mg/dl [0.7; 1], $p < 0.001$), sodium (CAA 137 mmol/l [135; 139] and UAA (138 mmol/l [137; 139], $p < 0.001$, AUC ROC 0.629 [0.587-0.671]), potassium (CAA 3.9 mmol/l [3.6; 4.2] and UAA 3.9 mmol/l [3.7; 4.2], $p = 0.118$), bilirubin (CAA 0.93 mg/dl [0.6; 1.3] and UAA 0.7 mg/dl [0.49; 1.10], $p = 0.003$, AUC ROC 0.610 [0.541-0.680]), CRP (CAA 5.88 mg/dl [2.16; 13.86] and UAA 1.25 mg/dl [0.37; 3.27], $p < 0.001$, AUC ROC 0.766 [0.730-0.801]). f) SIRS / severe sepsis criteria: SIRS (CAA 153 [49%] and UAA 71 [18.5%], $p < 0.001$, AUC ROC 0.653 [0.611-0.694]) and severe sepsis (CAA 13 [4.2%] and UAA 5 [1.3%], $p = 0.018$). g) Imaging techniques: free fluid (CAA 141 [45.2%] and UAA 102 [26.6%], $p < 0.001$, AUC ROC 0.593 [0.550-0.635]), appendicolith (CAA 61 [19.6%] and UAA 33 [8.6%], $p < 0.001$, AUC ROC 0.555 [0.511-0.598]) and free air (CAA 26 [8.3%] and UAA 2 [0.5%], $p < 0.001$, AUC ROC 0.539 [0.496-0.582]).

Optimal cut-off values were: age ≥ 35 years (AUC ROC 0.634 [0.592-0.675]), duration of symptoms ≥ 36 hours (AUC ROC 0.641 [0.600-0.683]), body temperature $\geq 37.5^\circ\text{C}$ (AUC ROC 0.615 [0.572-0.657]), heart rate ≥ 90 beats/minute (AUC ROC 0.616 [0.574-0.659]), WBC $\geq 15000/\text{mm}^3$ (AUC ROC 0.549 [0.506-0.592]), neutrophils $\geq 80\%$ (AUC ROC 0.552 [0.510-0.595]), lymphocyte $< 14\%$ (AUC ROC 0.558 [0.515-0.600]), neutrophils / lymphocyte ≥ 5.4 (AUC ROC 0.557 [0.514-0.599]), leukocyte / lymphocyte ≥ 1800 (AUC ROC 0.562 [0.519-0.605]), eosinophils $< 0.6\%$ (AUC ROC 0.600 [0.558-0.642]), neutrophils / eosinophils ≥ 90 (AUC ROC 0.563 [0.516-0.611]), bilirubin ≥ 1 mg/dl (AUC ROC 0.588 [0.517-0.659]), sodium < 135 mmol/l (AUC ROC 0.571 [0.528-0.615]), CRP ≥ 5 mg/dl (AUC ROC 0.694 [0.654-0.734]), Quick test $< 85\%$ (AUC ROC 0.570 [0.527-0.613]).

A model with 7 parameters was created including: age ≥ 35 years (OR 2.795 [1.927-4.053], 3 points), duration of symptoms ≥ 36 hours (OR 2.280 [1.564; 3.325], 2 points), body temperature $\geq 37.5^\circ\text{C}$ (OR 1.807 [1.211-2.695], 2 points), heart rate ≥ 90 beats/minute (OR 2.297 [1.491-3.537], 2 points), WBC $\geq 15000/\text{mm}^3$ (OR 2.084 [1.420-3.058], 2 points), eosinophils $< 0.6\%$ (OR 1.982 [1.322-2.973], 2 points) and CRP ≥ 5 mg/dl (OR 3.357 [2.250-5.009], 3 points). The AUC ROC was high (0.819 [0.788-0.849]) and the

optimal cut-off value was 4 (sensitivity 96.5, specificity 32.4, false-positive rate 67.6, false-negative rate 3.5, positive predictive value 53.8 and negative predictive value 91.9). The model was subsequently validated in a prospective cohort (85 patients, CAA 40 [47.1%] and UAA 45 [52.9%]), with a high AUC ROC (0.912 [0.848-0.975], $p < 0.001$). The correlation between the type of AA and the cut-off value-4 showed that 96.9% of the AA with a score < 4 were UAA and 73.6% of the AA with a score ≥ 4 were CAA.

We included 470 patients with clinical and radiological suspicion of AA for the analysis of Atema's model. We excluded 258 due to lack of imaging study, another 39 for inconclusive imaging and 2 other for appendiceal mass. US was performed in 310 patients (294 with AA) and CT was performed in 233 (228 with AA). The discriminatory power of the US model was 0.768 (0.712-0.820) and his optimal cut-off value of 7 was characterized by a sensitivity 60%, specificity 80%, false-positive 20%, false-negative 40%, positive predictive value 66%, negative predictive value 75%, positive likelihood ratio 2.96 and negative likelihood ratio 0.50. The discriminatory power of the CT model was 0.806 (0.748-0.863) and his optimal cut-off value of 7 was characterized by sensitivity 52%, specificity 84%, false-positive 16%, false-negative 48%, positive predictive value 85%, negative predictive value 52%, positive likelihood ratio 3.29 and negative likelihood ratio 0.57.

Microbiological cultures were performed in 264 of the 396 patients with AA and free fluid (57%) [119 positive [45.1%] and 145 negative [54.9%]]. Culture-positive rate was significantly higher in CAA (59%) than in UAA (24.3%), $p < 0.001$. Isolated microorganism were 155 aerobic (67.7%) and 74 anaerobic (32.3%). The main isolations were *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.* (mainly *Streptococcus constellatus*) and *Prevotella spp.* (mainly *Prevotella loescheii*), with significant differences between CAA and UAA (only for gram-positive cocci [51.6% CAA – 23.1% UAA, $p = 0.010$] and anaerobes [67.7% CAA – 42.3% UAA, $p = 0.018$]). However, there were not differences neither in gram-negative bacilli (87.1% CAA - 76.9% UAA, $p = 0.201$) nor specific microorganism, although we described an exclusive isolation of *Pseudomonas aeruginosa* in CAA (13, 14%). The main differences between CAA and UAA were:

Streptococcus spp. (42% - 11.5%), *Bacteroides fragilis* (13% - 3.8%) / *no fragilis* (14% - 7.7%), *Prevotella spp.* (37.6% - 15.4%) and *Pseudomonas aeruginosa* (14% - 0%). The rates of antibiotic resistance were amoxicillin-clavulanate 14% (17.2% CAA and 3.8% UAA), aminoglycosides gentamicin / tobramycin 8.4% (9.7% CAA and 3.8% UAA), ciprofloxacin 5.9% (6.5% CAA and 3.8% UAA) and ertapenem 10.9% (14% CAA and 0% UAA).

Conclusions.-

1.- A predictor scoring system of CAA was created based on combination and weighting of: age ≥ 35 años (3 points), duration of symptoms ≥ 36 hours (2 points), body temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (2 points), heart rate ≥ 90 beats/minute (2 points), WBC $\geq 15.000/\text{mm}^3$ (2 points), eosinophils $< 0.6\%$ (2 points) and CRP ≥ 5 mg/dl (3 points) and the optimal cut-off value was 4. 2.- Predictors of CAA with the best discriminatory power and their optimal cut-off values were: CRP ≥ 5 mg/dl, simple and modified SIRS criteria, duration of symptoms ≥ 36 hours, age ≥ 35 years, heart rate ≥ 90 beats/minute. 3.- Atema's model discriminatory power was slightly lower than ours and his cut-off value of 7 was inadequate because of the high false-negative rate in our patients. 4.- Culture-positive rate was higher in CAA and the isolations were different than UAA, with a higher prevalence of gram-positive cocci and anaerobes. 5.- Local antibiotic protocol resistance rate was similar in UAA whereas in CAA was, from lowest to highest, ciprofloxacin, gentamicin / tobramycin, ertapenem and amoxicillin-clavulanate. 6.- Local antibiotic protocol was changed and the recommended antibiotic, based on cultures, were amoxicillin-clavulanate, ciprofloxacin / gentamicin / tobramycin + metronidazole in UAA and ciprofloxacin / aminoglycosides + metronidazole in CAA. If required due to severity: piperacillin-tazobactam / imipenem / meropenem.



Bibliografía

1. Brotons Barcón J. Pasión ilíaca derecha. *Med Historia*. 1996;62:1-15.
2. García-Sancho Martín L. Historia de la apendicitis. En: Rodríguez Montes J. Madrid: Ergon; 2003. p. 87-102.
3. Williams G. Presidential address: a history of appendicitis, with anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg*. 1983;197(5):495-506.
4. Acea Nebril B. El cólico miserere (Miserere mei). Aportaciones sobre su etimología y características clínicas e hipótesis sobre su aparición en la literatura médica de los siglos XVII-XVIII. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93(3):176-80.
5. Llanos O. Del cólico miserere a la apendicectomía laparoscópica. *Rev Chil Cir*. 2014;66(4):375-80.
6. Palanivelu C, Rajan P, Rangarajan M, Parthasarathi R, Senthilnathan P, Prasad M. Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: a unique approach to NOTES-world's first report. *Surg Endosc*. 2008;22(5):1343-7.
7. Oller Sales B, Salvia Roigés M. Apendicitis aguda. En: Guirao Garriga X, Arias Díaz J. *Infecciones quirúrgicas*. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 211-24.
8. Shogilev D, Duus N, Odom S, Shapiro N. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med*. 2014;15(7):859-71.
9. Wray C, Kao L, Millas S, Tsao K, Ko T. Acute appendicitis: controversies in diagnosis and management. *Curr Probl Surg*. 2013;50:54-86.
10. Segey L, Keidar A, Schrier I, Rayman S, Wasserberg N, Sadot E. Acute appendicitis in the elderly in the twenty-first century. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):730-5.
11. Hansson J, Khorram-Manesh A, Alwindawe A, Lundholm K. A model to select patients who may benefit from antibiotic therapy as the first line treatment of acute appendicitis at high probability. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(5):961-7.
12. Jackson H, Mongodin E, Davenport K, Fraser C, Sandler A, Zeichner S. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [20 diciembre 2015]; 9(4):[9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997405/pdf/pone.0095414.pdf>.

13. Saverio S, Birindelli A, Kelly M, Catena F, Weber D, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016 [24 octubre 2016]; 11(34):[25 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949879/pdf/13017_2016_Article_90.pdf.
14. Wu J, Dawes A, Sacks G, Brunicardi F, Keeler E. Cost effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated appendicitis. *Surgery*. 2015;158(3):712-21.
15. Liu Z, Li C, Zhang X, Kang L, Wang J. Meta-analysis of the therapeutic effects of antibiotic versus appendicectomy for the treatment of acute appendicitis. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1181-6.
16. Brook I. Treating appendicitis with antibiotics. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):609-10.
17. Styruud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006;30(6):1033-7.
18. Svensson J, Patkova B, Almström M, Naji H, Hall N, Eaton S, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015;261(1):67-71.
19. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, Ohata K, Ishihara Y, Takabayashi N, et al. Predictive factors for negative outcomes in initial non-operative management of suspected appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(2):309-14.
20. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9777):1573-9.
21. Hansson J, Körner U, Ludwigs K, Johnsson E, Jönsson C, Lundholm K. Antibiotics as first-line therapy for acute appendicitis: evidence for a change in clinical practice. *World J Surg*. 2012;36(9):2028-36.

22. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313(23):2340-8.
23. Minneci P, Mahida J, Lodwick D, Sulkowski J, Nacion K, Cooper J, et al. Effectiveness of patient choice in nonoperative vs surgical management of pediatric uncomplicated acute appendicitis. *JAMA Surg*. 2016;151(5):408-15.
24. Sallinen V, Akl E, You J, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik P, et al. Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-perforated acute appendicitis. *Br J Surg*. 2016 Mar 17 [Epub ahead of print]
25. Varadhan K, Humes D, Neal K, Lobo D. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg*. 2010;34(2):199-209.
26. Guirao X, Arias J, Badía J, García-Rodríguez J, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cir Esp*. 2010;87(2):63-81.
27. Ruiz-Tovar Polo J, Arroyo Sebastián A, Calpena Rico R. Infección intraabdominal de origen comunitario. En: Badía Pérez J, Guirao Garriga X. *Infecciones quirúrgicas*. 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones SL; 2016. p. 275-86.
28. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, Ohata K, Ishihara Y, Takabayashi N, et al. Diagnostic power of inflammatory markers in predicting severity of appendicitis. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(112):2003-6.
29. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos J. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *Int J Surg*. 2013;11(9):795-800.
30. Panagiotopoulou I, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells A, Bajwa F, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(3):215-21.
31. Sammalkorpi H, Leppäniemi A, Mentula P. High admission C-reactive protein level and longer in-hospital delay to surgery are associated with increased risk of complicated appendicitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(2):221-8.

32. Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91(1):28-37.
33. Sahbaz N, Bat O, Kaya B, Ulukent S, Ilkgül O, Ozgun M, et al. The clinical value of leucocyte count and neutrophil percentage in diagnosing uncomplicated (simple) appendicitis and predicting complicated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(6):423-6.
34. Eren T, Tombalak E, Ozemir I, Leblebici M, Ziyade S, Ekinci O, et al. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(4):471-6.
35. Kim D, Nassiri N, Virgilio C, Ferebee M, Kaji A, Hamilton C, et al. Association between hyponatremia and complicated appendicitis. *JAMA.* 2015;150(89):911-2.
36. Augustin T, Cagir B, Vandermeer T. Characteristics of perforated appendicitis: effect of delay is confounded by age and gender. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1223-31.
37. Broker M, van Lieshout E, van der Elst M, Stassen L, Schepers T. Discriminating between simple and perforated appendicitis. *J Surg Res.* 2012;176(1):79-83.
38. Krajewski S, Brown J, Phang P, Raval M, Brown C. Impact of computed tomography of the abdomen on clinical outcomes in patients with acute right lower quadrant pain: a meta-analysis. *Can J Surg.* 2011;54(1):43-53.
39. Foley T, Earnest F, Nathan M, Hough D, Schiller H, Hoskin T. Differentiation of nonperforated from perforated appendicitis: accuracy of CT diagnosis and relationship of CT findings to length of hospital stay. *Radiology.* 2005;235(1):89-96.
40. Fraser J, Aguayo P, Sharp S, Snyder C, Rivard D, Cully B, et al. Accuracy of computed tomography in predicting appendiceal perforation. *J Pediatr Surg.* 2010;45(1):231-4.
41. Leeuwenburgh M, Wiezer M, Wiarda B, Bouma W, Phoa S, Stockmann H, 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(1):147-55.

42. Kim M, Park H, Park J, Park H, Lee S, Hong H, et al. Differentiation of early perforated from nonperforated appendicitis: MDCT findings, MDCT diagnostic performance and clinical outcome. *Abdom Imaging*. 2014;39(3):459-66.
43. McGowan D, Sims H, Zia K, Uheba M, Shaikh I. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2013;83(1-2):79-83.
44. Kim T, Cho B, Jung J, Lee M, Jang J, Kim C. Predictive factors to distinguish between patients with noncomplicated appendicitis and those with complicated appendicitis. *Ann Coloproctol*. 2015;31(5):192-7.
45. Lee S, Park G, Choi B, Kim S. Determination of surgical priorities in appendicitis based on the probability of undetected appendiceal perforation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(7):2131-9.
46. Noh H, Chang S, Han A. The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *J Korean Surg Soc*. 2012;83(4):237-41.
47. Atema J, van Rossem C, Leeuwenburgh M, Stoker J, Boermeester M. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *Br J Surg*. 2015;102(8):979-90.
48. Martínez-González M, Alonso A, Bes-Rastrollo M. Estimación del tamaño muestral. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ª ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009. p. 373-417.
49. Bennion R, Baron E, Thompson J, Downes J, Summanen P, Talan D, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis-revisited. *Ann Surg*. 1990;211(2):165-71.
50. Baron E, Bennion R, Thompson J, Strong P, Summanen P, McTeague M, et al. A microbiological comparison between acute and complicated appendicitis. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):227-31.
51. Chen C, Chen Y, Pu H, Tsai C, Chen W, Lin C. Bacteriology of acute appendicitis and its implication for the use of prophylactic antibiotics. *Surg Infect*. 2012;13(6):383-90.

52. Coccolini F, D'Amico G, Sartelli M, Catena F, Montori G, Ceresoli M, et al. Antibiotic resistance evaluation and clinical analysis of acute appendicitis: report of 1431 consecutive world wide patients. A cohort study. *Int J Surg*. 2016;26:6-11.
53. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15(5):557-64.
54. Beltrán M, Villar R, Tapia T. Score diagnóstico de apendicitis: estudio prospectivo, doble ciego, no aleatorio. *Rev Chil Cir*. 2004;56(6):550-7.
55. Martínez-González M, Irala Estévez J, Bes-Rastrollo M. Datos categóricos y porcentajes: comparación de proporciones. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ª ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009. p. 235-92.
56. Martínez-González M, Seguí-Gómez M, López del Burgo C. Comparación de medias entre dos grupos. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ª ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009. p. 293-372.
57. Sánchez-Villegas A, Martínez-González M. Aspectos avanzados de regresión logística. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ª ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009. p. 777-809.
58. Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, López del Burgo C. Introducción a los modelos multivariados. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ª ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009. p. 685-750.
59. Andersson R. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendectomy in a national cohort. *Br J Surg*. 2014;101(9):1135-42.
60. Leung T, Dixon E, Gill M, Mador B, Moulton K, Kaplan G, et al. Bowel obstruction following appendectomy: what is the true incidence? *Ann Surg*. 2009;250(1):51-3.
61. Ming P, Yan T, Tat L. Risk factors of postoperative infections in adults with complicated appendicitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(3):244-48.
62. Kotaluoto S, Ukkonen M, Pauniahio S, Helminen M, Sand J, Rantanen T. Mortality related to appendectomy; a population based analysis over two decades in Finland. *World J Surg*. 2016 Aug 17 [Epub ahead of print]

63. González D, Deans K, Minneci P. Role of non-operative management in pediatric appendicitis. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(4):204-7.
64. Park H, Kim M, Lee B. Antibiotic therapy for appendicitis in patients aged > 80 years. *Am J Med.* 2014;127(6):562-4.
65. McCutcheon B, Chang D, Marcus L, Inui T, Noorbakhsh A, Schallhorn C, et al. Long-term outcomes of patients with nonsurgically managed uncomplicated appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2014;218(5):905-13.
66. Maxfield M, Schuster K, Bokhari J, McGillicuddy E, Davis K. Predictive factors for failure of nonoperative management in perforated appendicitis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(4):976-81.
67. Kim S, Park S, Park Y, Choi S. Delayed appendectomy is safe in patients with acute nonperforated appendicitis. *Int Surg.* 2015;100(6):1004-10.
68. Nagpal K, Udgiri N, Sharma N, Curras E, Cosgrove J, Farkas D. Delaying an appendectomy: is it safe? *Am Surg.* 2012;78(8):897-900.
69. Yardeni D, Hirschl R, Drongowski R, Teitelbaum D, Geiger J, Coran A. Delayed versus immediate surgery in acute appendicitis: do we need to operate during the night? *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):464-9.
70. Kim M, Kim S, Cho H. International normalized ratio and serum C-reactive protein are feasible markers to predict complicated appendicitis. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016 [20 julio 2016]; 11(31):[5 p.]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915056/pdf/13017_2016_Article_81.pdf.
71. Sevinç M, Kinaci E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A, et al. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):155-62.
72. Bickell N, Aufses A, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):401-6.
73. Walker A, Hatch Q, Drake T, Nelson D, Fitzpatrick E, Bingham J, et al. Predictors of appendiceal perforation in an equal access system. *J Surg Res.* 2014;190(1):87-92.

74. Kim M, Kim S, Cho H. Effect of surgical timing and outcomes for appendicitis severity. *Ann Surg Treat Res.* 2016;91(2):85-9.
75. Bach L, Donovan A, Loggins W, Thompson S, Richmond B. Appendicitis in diabetics: predictors of complications and their incidence. *Am Surg.* 2016;82(8):753-8.
76. Barreto S, Travers E, Thomas T, Mackillop C, Tiong L, Lorimer M, et al. Acute perforated appendicitis: an analysis of risk factors to guide surgical decision making. *Indian J Med Sci.* 2010;64(2):58-65.
77. Lietzén E, Mällinen J, Grönroos J, Rautio T, Paajanen H, Nordström P, et al. Is preoperative distinction between complicated and uncomplicated acute appendicitis feasible without imaging? *Surgery.* 2016;160(3):789-95.
78. Ingraham A, Cohen M, Bilimoria K, Ko C, Hall B, Russell T, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Arch Surg.* 2010;145(9):886-92.
79. Kearney D, Cahill R, O'Brien E, Kirwan W, Redmond H. Influence of delays on perforation risk in adults with acute appendicitis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(12):1823-7.
80. Suh S, Choi Y, Park J, Kim B, Cha S, Park S, et al. Clinical factors for distinguishing perforated from nonperforated appendicitis: a comparison using multidetector computed tomography in 528 laparoscopic appendectomies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011;21(2):72-5.
81. Beecher S, Hogan J, O'Leary D, McLaughlin R. An appraisal of inflammatory markers in distinguishing acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Dig Surg.* 2016;33(3):177-81.
82. Markar S, Karthikesalingam A, Falzar A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil:lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg.* 2010;110(5):543-7.
83. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce E, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(1):19-22.

84. Kelly M, Khan A, Riaz M, Bolger J, 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. *Dig Surg*. 2015;32(6):459-63.
85. Käser S, Fankhauser G, Willi N, Maurer C. C-reactive protein is superior to bilirubin for anticipation of perforation in acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7-8):885-92.
86. Moon H, Park B, Moon D. Diagnostic value of C-reactive protein in complicated appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(3):122-6.
87. Kitaoka K, Saito K, Tokuyue K. Important CT findings for prediction of severe appendicitis: involvement of retroperitoneal space. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2014 [21 febrero 2016]; 9(1):[6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293097/>.
88. Gavela T, Cabeza B, Serrano A, Casado-Flores J. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(5):416-9.
89. Jamaluddin M, Hussain S, Ahmad H. Hyperbilirubinaemia a predictive factor for complicated acute appendicitis: a study in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(11):1374-8.
90. Nomura S, Watanabe M, Komine O, Shioya T, Toyoda T, Bou H, et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis. *Surg Today*. 2014;44(6):1104-8.
91. Adams H, Jaunoo S. Hyperbilirubinaemia in appendicitis: the diagnostic value for prediction of appendicitis and appendiceal perforation. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(2):249-52.
92. Yu C, Juan L, Wu M, Shen C, Wu J, Lee C. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. 2013;100(3):322-29.
93. Kafetzis D, Velissariou I, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol*. 2005;24(7):484-7.

94. Álvarez-Álvarez F, Maciel-Gutiérrez V, Rocha-Muñoz A, Lujan J, Ploneda-Valencia C. Diagnostic value of serum fibrinogen as a predictive factor for complicated appendicitis (perforated). A cross-sectional study. *Int J Surg*. 2016;25:109-13.
95. Zhao L, Feng S, Huang S, Tong Y, Chen Z, Wu P, et al. Diagnostic value of hyperfibrinogenemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2015 Sep 11 [Epub ahead of print]
96. Feng S, Wu P, Chen X. Hyperfibrinogenemia in appendicitis: a new predictor of perforation in children. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(11):1143-7.
97. Li J, Liu Y, Jin W, Zhang C, Huang J, Liao C, et al. Alterations of the preoperative coagulation profile in patients with acute appendicitis. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1333-9.
98. Horzic M, Salamon A, Kopljar M, Skupnjak M, Cupurdija K, Vanjak D. Analysis of scores in diagnosis of acute appendicitis in women. *Coll Antropol*. 2005;29(1):133-8.
99. Horrow M, White D, Horrow J. Differentiation of perforated from nonperforated appendicitis at CT. *Radiology*. 2003;227(1):46-51.
100. Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, Masuda N, Ojima H, Fukuchi M, et al. CT is useful for identifying patients with complicated appendicitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36(3):195-8.
101. Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, Takazawa S, Deie K, et al. Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2015;50(11):1893-7.
102. Mahida J, Lodwick D, Nacion K, Sulkowski J, Leonhart K, Cooper J, et al. High failure rate of nonoperative management of acute appendicitis with an appendicolith in children. *J Pediatr Surg*. 2016;51(6):908-11.
103. Imaoka Y, Itamoto T, Takakura Y, Suzuki T, Ikeda S, Urushihara T. Validity of predictive factors of acute complicated appendicitis. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016 [24 octubre 2016]; 11(48):[5 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037592/pdf/13017_2016_Article_107.pdf.
104. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hoffmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-

acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(9):682-7.

105. Boueil A, Guégan H, Colot J, D'Ortenzio E, Guerrier G. Peritoneal fluid culture and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis in a Pacific Island. *Asian J Surg*. 2015;38(4):242-6.

106. Jeon H, Ju H, Kim G, Jeong J, Kim M, Jun J. Bacteriology and changes in antibiotic susceptibility in adults with community-acquired perforated appendicitis. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [20 noviembre 2014]; 9(1):[7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208803/>.

107. Lob S, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Hackel M, Hoban D. Epidemiology and susceptibility of Gram-negative appendicitis pathogens: SMART 2008-2010. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(2):203-8.

108. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Sensibilidad de microorganismos gramnegativos de infecciones intraabdominales y evolución de los aislados con betalactamasas de espectro extendido en el estudio SMART en España (2002-2010). *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(4):223-32.

109. Fernández-Ibieta M, Martínez-Castaño I, Reyes-Rios P, Cabrejos-Perotti K, Rojas-Ticona J, Girón-Vallejo O, et al. Study of bacteriology and resistances in pediatric appendicitis. *Cir Pediatr* 2014;27(1):16-20.

110. Obinwa O, Casidy M, Flynn J. The microbiology of bacterial peritonitis due to appendicitis in children. *Ir J Med Sci*. 2014;183(4):585-91.

111. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfer Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012 [11 febrero 2016]; 30(1):[23 p.]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pidet_articulo=90093118&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=28&ty=58&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v30n01a90093118pdf001.pdf.

112. Castagnola E, Bandettini R, Ginocchio F, Perotti M, Masa D, Ciucci A, et al. Susceptibility to antibiotics of aerobic bacteria isolated from community acquired

secondary peritonitis in children: therapeutic guidelines might not always fit with and everyday experience. *J Chemother.* 2013;25(4):213-6.

113. Solomkin J, Mazuski J, Bradley J, Rodvold K, Goldstein E, Baron E, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt).* 2010;11(1):79-109.

114. Foo F, Beckingham I, Ahmed I. Intra-operative culture swabs in acute appendicitis: a waste of resources. *Surgeon.* 2008;6(5):278-81.

115. Kim O, Cha J, Hwang S, Jang J, Choi E, Kim H, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index for predicting acute complicated appendicitis in children. *PLoS ONE [Internet].* 2016 [11 febrero 2016]; 11(2):[8 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148799>.

116. Moawad M, Dasmohapatra S, Justin T, Keeling N. Value of intraoperative abdominal cavity culture in appendicectomy: a retrospective study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(12):1588-90.

117. Altemeier W. The bacterial flora of acute perforated appendicitis with peritonitis: a bacteriologic study based upon one hundred cases. *Ann Surg.* 1938;107(4):517-28.

118. Davies H, Alkhamisi N, Dawson P. Peritoneal fluid cultures in appendicitis: review in changing times. *Int J Surg.* 2010;8:426-9.

119. Gladman M, Knowles C, Gladman L, Payne J. Intra-operative culture in appendicitis: traditional practice challenged. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004;86(3):196-201.

120. Fallon S, Hassan S, Larimer E, Rodríguez J, Brandt M, Wesson D, et al. Modification of an evidence-based protocol for advanced appendicitis in children. *J Surg Res.* 2013;185(1):273-7.

121. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new ISDA guidelines - a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011;16(3):115-26.

122. Sartelli M, Weber D, Ruppé E, Bassetti B, Wright B, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal

infections (AGORA). World J Emerg Surg [Internet]. 2016 [22 octubre 2016]; 11(33):[32 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946132/pdf/13017_2016_Article_89.pdf.

