









**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Judit Parra Chiclano

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Predicción de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal con datos clínicos y de laboratorio simples en la apendicitis aguda

y dirigida por,

D./Dña. Félix Lluís Casajuana

D./Dña. Celia Villodre Tudela

D./Dña. Victoriano Soria Aledo

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

09/09/2024

X Judit Parra Chiclano

En Murcia, a 9 de septiembre de 2024

Firmado por: JUDIT PARRA CHICLANO - DNI 48448215A

Fdo.:

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

## **Financiación**

Esta investigación fue financiada parcialmente con fondos de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

## **Agradecimientos**

A todas las personas que han contribuido, de alguna manera, a realizar este proyecto. Desde su formulación, estructuración, desarrollo y publicación del artículo, hasta la creación y materialización de este manuscrito. Este documento es sólo una pequeña parte del enorme esfuerzo y empeño que le precede. Estas personas son colegas, compañeros, trabajadores de este y otros hospitales en diversos departamentos, amigos, familiares y pacientes. A todos ellos, muchísimas gracias. Su aportación está reflejada en las páginas de este trabajo.

Quisiera expresar un especial agradecimiento al Dr. Victoriano Soria por aceptar mi solicitud y concederme la oportunidad de realizar esta investigación. A la Dra. Celia Villodre por su firme compromiso. Al Dr. Miquel Sendra, por su inestimable ayuda, sobre todo en los momentos críticos. Y al Dr. Félix Lluís, por su inquebrantable paciencia y disposición a cualquier hora y en cualquier lugar, sin importar el tiempo, gracias por aceptar, promover e impulsar este proyecto.

## Dedicatoria



Aguardo paciente tu mirada...  
como el águila sondea el cielo en derredor...  
brillante refleja tu mirada la justicia...  
orgullosa y valiente tu paso firme, siempre adelante...  
implacable tu mano abierta y clemente...  
Poderoso te alimentas del conocimiento en todas sus formas...  
y creas tu espíritu libre y salvaje...  
Cementados y erguida tu bandera...tu vida plena, tus deseos...

Aguardo paciente tu sonrisa dulce e inocente...  
tu discurso locuaz, tu conversación efervescente...  
Esta oleada infinita de recuerdos me atraviesa...  
y me funde con esta tierra indulgente...  
para hallarte en cada rincón...a cada instante...  
Dormido inicias tu viaje eterno...  
y en sueños iluminas mi camino...

Así que aguardo paciente tu mirada...  
para lanzarte mi alma...que es tuya...  
para ofrecerte mis besos...que son para ti...  
para clavarte esta pluma dorada en la sangre y recordarte...Te quiero siempre.

A mis padres...porque de ellos vengo, y a ellos voy.

A mi hermana...por ser la flecha que derriba todas mis balas.

A Anti...por esa dulce insistente locura, que me conecta directa con la vida.

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

En el manejo actual de apendicitis se distinguen dos fases: la primera busca confirmar la presencia de apendicitis, la segunda clasificar su gravedad. La tomografía axial computarizada y la ecografía mejoran la precisión diagnóstica en la apendicitis aguda. Sin embargo, su rendimiento es menor para predecir la gravedad.

Tradicionalmente, la apendicectomía urgente ha sido el tratamiento de elección en la apendicitis aguda. Sin embargo, los avances en las técnicas diagnósticas y en la terapia antibiótica, junto con un mejor conocimiento de la fisiopatología de la apendicitis, han permitido seleccionar pacientes con apendicitis simple para tratamiento conservador con éxito. Así, las herramientas de predicción de la gravedad de la apendicitis han ganado importancia en el manejo inicial del paciente con apendicitis. Se han desarrollado diversas combinaciones de variables, sistemas de puntuación, nomogramas y fórmulas. El criterio de valoración de estos estudios ha sido el hallazgo intraoperatorio de perforación o gangrena del apéndice o la confirmación histológica de apendicitis avanzada. Proponemos un enfoque complementario.

### **Objetivos**

El objetivo de la tesis fue predecir la presencia de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal (PSI) en pacientes adultos con apendicitis aguda mediante variables clínicas y de laboratorio simples.

### **Métodos**

Se identificaron pacientes adultos, intervenidos por apendicitis aguda durante 6 meses, en la base de datos del proyecto LUCENTUM, un estudio prospectivo y multicéntrico en el que participaron 38 hospitales de ámbito nacional. Se recogieron datos demográficos, constantes vitales y resultados de laboratorio al ingreso. Los pacientes se dividieron de forma aleatoria en dos cohortes, una de derivación y otra de validación, y se clasificaron según la presencia o ausencia de contenido intraperitoneal PSI durante la cirugía. Mediante análisis de regresión logística univariable y multivariable se identificaron las variables asociadas a la presencia de contenido intraperitoneal PSI. Se desarrolló una herramienta de predicción y se evaluó su precisión. Se crearon tanto un nomograma estático como uno dinámico interactivo y de fácil manejo.

### **Resultados**

El estudio incluyó 2645 pacientes. El 31,7% de los pacientes presentó contenido intraperitoneal PSI. La presencia de contenido intraperitoneal PSI se asoció con una mayor morbilidad postoperatoria a 30 días, y mayor estancia hospitalaria. Las variables identificadas como predictoras de contenido PSI fueron edad, frecuencia cardíaca, urea sérica, sodio sérico y recuento de leucocitos. Estas variables se categorizaron e integraron en un nomograma que demostró una capacidad predictiva adecuada en las cohortes de derivación y validación, con un estadístico C de 0,7.

## **Conclusiones**

La presencia de contenido intraperitoneal PSI en pacientes adultos con apendicitis aguda se asocia a peores resultados clínicos postoperatorios. El nomograma de predicción desarrollado permite estimar el riesgo de contenido intraperitoneal PSI al ingreso con el uso de variables simples y accesibles, sin necesidad de pruebas de imagen o procedimientos costosos. Esta herramienta podría facilitar la estratificación de la gravedad de los pacientes con apendicitis en diferentes escenarios, especialmente en aquellos con recursos limitados.

## **Comentarios**

A pesar de todos los esfuerzos llevados a cabo, existe heterogeneidad en el criterio de valoración y en la propia definición y clasificación de la gravedad de la apendicitis aguda. No hay consenso sobre cuál es la herramienta de predicción más adecuada. Además, la aplicación de las herramientas de predicción de gravedad puede verse limitada por la disponibilidad de pruebas de imagen o la subjetividad de las variables utilizadas. Nuestra herramienta aporta sencillez y objetividad. Queda por demostrar su utilidad en estudios prospectivos.

## **Palabras clave**

Apendicitis aguda complicada, predicción del riesgo, contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal, nomograma dinámico, países de ingresos bajos y medios, tratamiento conservador, apendicectomía, diagnóstico preoperatorio.

## **ABSTRACT**

### **Background**

In the current management of appendicitis, two phases are distinguished: the first is aimed at confirming the presence of appendicitis and the second is aimed at classifying the severity of the disease. Computed tomography and ultrasonography improve diagnostic accuracy in acute appendicitis. However, their performance in the prediction of the severity of the disease is lower.

Traditionally, the treatment of choice for acute appendicitis has been emergency appendectomy. However, advances in diagnostic techniques and antibiotic therapy, along with better understanding of appendicitis pathophysiology, have allowed selection of patients with simple appendicitis for successful conservative management. Thus, in the initial management of the patient with appendicitis, tools to predict the severity of appendicitis have gained importance. Different combinations of variables, scoring systems, nomograms, and formulas have been developed. The endpoint of these trials was the intraoperative finding of appendiceal perforation or gangrene or histologic confirmation of advanced appendicitis. We propose an additional approach.

### **Objectives**

To predict presence of purulent, hemorrhagic, or intestinal contents (PHI) in adult patients with acute appendicitis using simple clinical and laboratory variables.

### **Methods**

From the database of the LUCENTUM project, a prospective multicenter study involving 38 hospitals nationwide, adult patients operated for acute appendicitis within 6 months were identified. Demographic data, vital signs, and laboratory results were collected at the time of admission. Patients were randomized according to the presence or absence of intraperitoneal PHI content at the time of surgery into two cohorts, a derivation cohort and a validation cohort. Variables associated with the presence of intraperitoneal PHI were identified using univariable and multivariable logistic regression analysis. A prediction tool was developed and the accuracy of the tool was evaluated. A static and an interactive, user-friendly dynamic nomogram were created.

### **Results**

A total of 2645 patients were included in the study. Intraperitoneal PHI content occurred at 31.7% of the patients. Presence of intraperitoneal PHI was associated with higher 30-day postoperative morbidity and longer hospital stay. Age, heart rate, serum urea, serum sodium and leukocyte count were identified as predictors of PHI content. These variables were categorized and integrated into a nomogram. The nomogram showed adequate predictive ability in the derivation and validation cohorts, with a C-statistic of 0.7.

## **Conclusions**

Intraperitoneal PHI content in adult patients with acute appendicitis is associated with poorer postoperative clinical outcome. The predictive nomogram developed allows estimating the risk of intraperitoneal PHI content on admission using simple and accessible variables without requiring imaging or expensive procedures. This tool could help to stratify severity of appendicitis in different scenarios, especially in resource-limited settings.

## **Comments**

In spite of all the efforts that have been made, there is a heterogeneity in the evaluation criteria and in the definition and classification of the severity of acute appendicitis. No consensus exists regarding the best predictor. In addition, the use of tools to predict the severity of acute appendicitis may be limited by the availability of imaging tests or by the subjectivity of the variables used. Our tool is simple and objective. Prospective studies are needed to demonstrate its usefulness.

## **Key words**

Complicated acute appendicitis, risk prediction, intraperitoneal purulent, hemorrhagic or intestinal content, dynamic nomogram, low- and middle-income countries, conservative treatment, appendectomy, preoperative diagnosis.

# ÍNDICE

## ANTECEDENTES

1. Apendicitis aguda . . . . .	1
2. Clasificación de la gravedad . . . . .	3
2.1. Pruebas de imagen . . . . .	4
2.2. Determinaciones de laboratorio . . . . .	6
2.2.1. <i>Reactantes de fase agua</i> . . . . .	6
2.2.2. <i>Otros marcadores de inflamación aguda</i> . . . . .	6
2.2.3. <i>Otros marcadores serológicos</i> . . . . .	8
2.3. Parámetros diagnósticos en combinación . . . . .	8
3. Opciones terapéuticas según la gravedad . . . . .	13
3.1. Apendicitis simple o no complicada . . . . .	13
3.1.1. <i>De la apendicectomía urgente al tratamiento conservador</i> . . . . .	13
3.1.2. <i>Historia evolutiva del tratamiento conservador</i> . . . . .	15
3.1.3. <i>Ensayos sobre tratamiento antibiótico versus quirúrgico</i> . . . . .	19
3.1.4. <i>Limitaciones del tratamiento conservador</i> . . . . .	22
3.2. Apendicitis complicada . . . . .	26
4. Sumario . . . . .	26

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5. Hipótesis . . . . .	28
6. Objetivos . . . . .	28

## NUESTRO ESTUDIO

7. Título del estudio . . . . .	30
8. Resumen . . . . .	30
9. Introducción . . . . .	33
10. Pacientes y métodos . . . . .	35
10.1. Diseño del estudio . . . . .	35
10.2. Entorno . . . . .	36
10.3. Población . . . . .	36
10.4. Variables y recogida de datos . . . . .	37
10.5. Agrupación de pacientes . . . . .	37
10.6. Finalidad de la investigación . . . . .	38
10.7. Análisis estadístico . . . . .	38
11. Resultados. . . . .	40
11.1. Características de los pacientes y resultados . . . . .	40
11.2. Variables asociadas a contenido intraperitoneal PSI . . . . .	41
12. Discusión . . . . .	51
13. Conclusiones del estudio . . . . .	56

## COMENTARIOS ADICIONALES

14. Diagnóstico	58
15. Estratificar la gravedad	60
15.1. ¿Por qué y para qué?	60
15.2. Tratamiento estratificado según la gravedad	61
15.3. Retos en la estratificación de la gravedad	62
15.3.1. <i>Heterogeneidad en la clasificación y definiciones</i>	62
15.3.2. <i>Heterogeneidad en el criterio de valoración</i>	63
15.3.3. <i>Análisis de beneficios y limitaciones</i>	66
15.3.3.1. <i>Evaluación intraoperatoria</i>	66
15.3.3.2. <i>Evaluación anatomopatológica</i>	68
15.3.3.3. <i>Concordancia entre evaluación intraoperatoria e histológica</i>	68
15.3.3.4. <i>Evaluación radiológica</i>	69
15.4. Nuestra aportación	70
15.5. Sumario	71
16. Herramientas de predicción de la gravedad	71
16.1. El papel de las pruebas de imagen	72
16.2. Herramientas utilizadas en ensayos controlados aleatorizados	74
16.3. Utilidad	76
16.4. Limitaciones y fortalezas	77
16.4.1. <i>Relacionadas con la herramienta de predicción</i>	77
16.4.1.1. <i>Complejidad y facilidad de uso</i>	77
16.4.1.2. <i>Objetividad de las variables.</i>	77
16.4.1.2. <i>Precisión</i>	78
16.4.2. <i>Relacionadas con el estudio</i>	79
17. Nuestra aportación.	82
17.1. Fortalezas de nuestro estudio	84
17.2. Limitaciones de nuestro estudio y sugerencias	86
17.3. ¿Cuál es el potencial y futuras aplicaciones de nuestro nomograma?	86

## CONCLUSIONES

18. Conclusiones	89
------------------	----

## RESUMEN VISUAL DE LA TESIS

19. Resumen visual	91
--------------------	----

## BIBLIOGRAFÍA

20. Bibliografía	93
------------------	----

# ANTECEDENTES

## **ANTECEDENTES**

### **1. Apendicitis aguda**

La apendicitis aguda se define como la inflamación del apéndice vermiforme, un órgano considerado vestigial, pero con un efecto inmunoregulador sobre el tracto gastrointestinal y su microbiota. Además, es el lugar de origen de las células madre mesenquimales del colon, y parece desempeñar un papel relevante en las enfermedades inflamatorias intestinales.<sup>1</sup>

La apendicitis aguda es una de las patologías abdominales más comunes a nivel mundial. Afecta a individuos de cualquier edad, sexo, raza y nivel socioeconómico.<sup>2,3</sup> Su incidencia varía según regiones geográficas; en Europa occidental, Europa del Este y Estados Unidos se contabilizan 151, 105 y 100 casos anuales por cada 100,000 habitantes, respectivamente. Estas cifras han descendido progresivamente en países occidentales mientras que han aumentado en países con ingresos medios y bajos.<sup>4,5</sup>

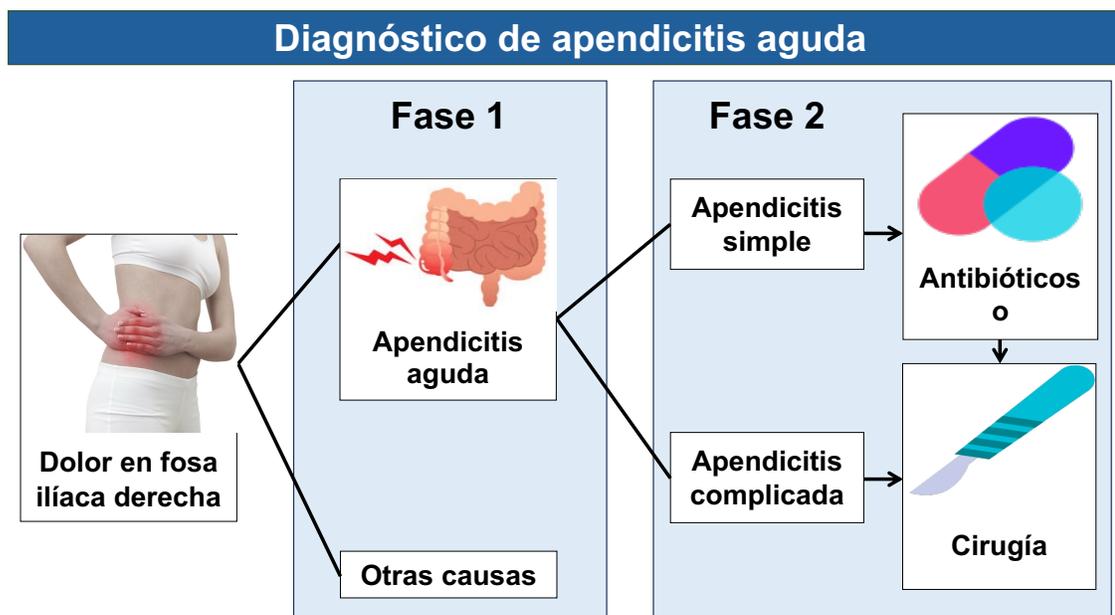
A lo largo de la vida, 8.6% de hombres y 6,7% de mujeres tendrá una apendicitis. Sin embargo, 23,1% de mujeres y 12% de hombres son intervenidos de apendicectomía. Esta mayor tasa de apendicectomía en mujeres, a pesar de un riesgo de apendicitis menor que en los hombres, se explica principalmente porque las enfermedades ginecológicas en las mujeres pueden imitar los síntomas de una apendicitis y conducir a diagnósticos erróneos y, por consiguiente, a apendicectomías innecesarias. Además, el riesgo de infertilidad tubárica derivado de una perforación apendicular también ha alentado la realización de apendicectomías más tempranas, y

ha contribuido a una mayor tasa de apendicectomías en mujeres que en hombres.<sup>6</sup> Tiene predilección por la segunda y tercera décadas de la vida.<sup>2,7</sup>

La gravedad de la apendicitis varía desde una inflamación leve (apendicitis simple o no complicada) hasta gangrena y perforación con peritonitis localizada o difusa (apendicitis complicada).<sup>8-10</sup> En adultos, la apendicitis complicada representa aproximadamente el 12-35,5%.<sup>11,12</sup> La evidencia disponible sugiere que el tratamiento conservador con antibióticos puede ser una alternativa eficaz en los pacientes con apendicitis no complicada.<sup>13-15</sup> Por el contrario, la apendicitis complicada requiere apendicectomía de manera urgente para limitar el desarrollo de complicaciones y reducir su mortalidad.<sup>11,16</sup> Sin embargo, la clasificación de la apendicitis en complicada y no complicada es heterogénea y varía entre estudios.<sup>11,17,18</sup> Esta heterogeneidad se traduce en una falta de consenso tanto en los criterios diagnósticos, como en el tratamiento más oportuno (Figura 1).

La morbimortalidad de la apendicectomía depende no sólo de la gravedad del episodio, las comorbilidades y fragilidad del paciente, sino también de los recursos sanitarios disponibles en cada entorno social y geográfico.<sup>3,19,20</sup> La mortalidad es 0,28% a nivel mundial, desciende a 0,1% en Estados Unidos, mientras que aumenta a 0,38 en la Comunidad Valenciana (según datos de 1998 a 2007),<sup>21</sup> y alcanza 5,6% en algunos países con ingresos bajos, debido a la lejanía de los centros hospitalarios y la falta de infraestructuras adecuadas. El fallo de rescate es otra causa de mortalidad en países de renta baja.<sup>20,22-28</sup> Además de los años de vida perdidos, los años de vida ajustados por discapacidad atribuibles a apendicitis son superiores en países con ingresos bajos y medios que en países con ingresos altos.<sup>29</sup> Por tanto, la apendicitis comporta una considerable

inversión de recursos sanitarios.<sup>19</sup> Para asegurar una atención médica global y eficaz, es fundamental el desarrollo de estrategias precisas de prevención, diagnóstico y tratamiento adaptadas a cada entorno geográfico.<sup>3,19,20,24</sup>



*Figura 1: Fases en el diagnóstico de apendicitis aguda y opciones terapéuticas según su gravedad.*

## **2. Clasificación de la gravedad**

A pesar de los notables avances en el diagnóstico de la apendicitis, en particular de las pruebas de imagen, la clasificación de la gravedad de la apendicitis al ingreso constituye un reto para los profesionales sanitarios.<sup>9,30</sup> Se han evaluado diversos parámetros de laboratorio, pruebas de imagen y sistemas de predicción preoperatorios. Pero, no se ha establecido un patrón oro, ni se han identificado unos criterios aplicables de forma universal a cualquier escenario clínico.

## **2.1. Pruebas de imagen**

Las pruebas de imagen incluyen la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Su utilización depende de diversas consideraciones clínicas, y de la disponibilidad de los recursos de cada hospital dentro de cada país.<sup>31</sup> En algunos centros de países de renta alta, estas pruebas no están disponibles fuera del horario laboral. En países de renta baja, su utilización puede verse limitada por la falta de material o personal cualificado.<sup>9,20,32,33</sup>

La ecografía es el método de elección en niños y embarazadas. Es operador-dependiente y depende en gran medida de la experiencia del radiólogo.<sup>9</sup> En el diagnóstico de apendicitis, la TAC es más sensible y específica que la ecografía. Sin embargo, en la discriminación entre formas complicadas y no complicadas de apendicitis, tanto ecografía como TAC muestran alta especificidad, pero baja sensibilidad.<sup>34</sup> La TAC no mejora significativamente la capacidad de diagnosticar perforación apendicular.<sup>31,35-40</sup> En ocasiones, la perforación es tan pequeña que pasa desapercibidas en la TAC, y sólo se diagnostica de forma intraoperatoria o en el examen anatomopatológico. En algunos estudios, el rendimiento de la TAC en la perforación apendicular es equiparable a la combinación de factores clínicos y de laboratorio, entre ellos la duración de los síntomas y la PCR.<sup>41</sup>

Por otro lado, la TAC aumenta los costes y el tiempo de espera en urgencias, y retrasa el inicio del tratamiento.<sup>42</sup> Puede inducir nefropatía por contraste (11%) y reacciones alérgicas.<sup>43</sup> Uno de sus principales riesgos es la exposición a radiación ionizante, y su relación con un incremento en

la probabilidad de desarrollar cáncer.<sup>44-47</sup> Este riesgo es especialmente relevante en poblaciones vulnerables como niños, jóvenes adultos y mujeres en edad fértil, que representan la población diana en los casos sospechosos de apendicitis.<sup>4,21,42,48</sup> Para mitigar estos efectos adversos algunos expertos proponen emplear el TAC de baja dosis, que expone al paciente a una cantidad menor de radiación en comparación con una TAC abdominal estándar,<sup>49,50</sup> o reservar su uso para casos dudosos en la ecografía, diagnósticos inciertos, o presentaciones atípicas, especialmente en ancianos o pacientes inmunodeprimidos.<sup>9,47,48,51,52</sup> Por consiguiente, es importante considerar cuidadosamente el uso de la TAC en el diagnóstico y evaluación de la gravedad de la apendicitis, y sopesar riesgos y beneficios.<sup>9,31,45,47,53</sup>

En Estados Unidos, el TAC se utiliza en el 86% de los casos de apendicitis aguda.<sup>9,44,45</sup> En algunos países europeos como España, países nórdicos o Inglaterra, así como en regiones del continente asiático como India, su uso es menos frecuente debido al coste y a la preocupación por la exposición a radiación ionizante, y no se emplean de forma rutinaria para el diagnóstico.<sup>9,21,54-57</sup> Un estudio de cohorte retrospectivo mostró que, en el Reino Unido, el uso del TAC aumentó significativamente, pasando de no utilizarse en 1999 a ser empleado en el 25% de los casos sospechosos de apendicitis aguda en 2009. Aunque esto representa un cambio notable en la práctica médica, su uso aún no alcanza los niveles de prevalencia observados en Estados Unidos.<sup>58</sup>

Al no emitir radiación ionizante, la RM es una alternativa segura en niños y mujeres embarazadas cuando la ecografía no es concluyente. Sin embargo, presenta una sensibilidad y especificidad

inferior a la TAC para detectar apendicitis complicada. Además, es más cara y no está disponible en todos los hospitales, especialmente en situaciones de urgencia.<sup>9,34</sup>

## **2.2. Determinaciones de laboratorio**

### **2.2.1. Reactantes de fase agua**

La PCR es uno de los parámetros más evaluados.<sup>32,41,59-64</sup> La precisión de la PCR es superior al recuento de leucocitos o neutrófilos,<sup>65-67</sup> pero inferior a la procalcitonina,<sup>68-70</sup> para diferenciar formas complicadas de no complicadas. Uno de los principales inconvenientes es la heterogeneidad en los puntos de corte (Tabla 1). Algunos estudios han combinado varios RFA. Por ejemplo, coeficiente Neutrófilos/Linfocitos (N/L), PCR/Linfocitos (CLR) o el cálculo del DNI (Diferencial de Neutrófilos Inmaduros o Índice Delta de Neutrófilos).<sup>71-76</sup>

### **2.2.2. Otros marcadores de inflamación aguda**

Diversos estudios han identificado hiperbilirrubinemia e hiponatremia al ingreso como factores de riesgo de apendicitis complicada.<sup>33,77-80</sup> La bilirrubina aumenta en peritonitis generalizada y sepsis. Los mecanismos subyacentes en pacientes con apendicitis son diversos. En primer lugar, la colestasis inducida por endotoxinas de *Escherichia coli*, uno de los microorganismos más comúnmente implicados en la patogénesis de la apendicitis junto con *Bacteroides fragilis*. En segundo lugar, la colestasis debido a edema e hipomotilidad intestinales presentes en la apendicitis complicada. Por último, la hemólisis causada por *Escherichia coli*.<sup>81</sup>

La hiponatremia preoperatoria, una alteración hidroelectrolítica común, se asocia a mayor morbilidad y mortalidad a 30 días.<sup>82-84</sup> Se desconoce la relación fisiopatológica entre hiponatremia y una reacción inflamatoria grave como la apendicitis complicada. No obstante, se ha observado una secreción no osmótica de hormona antidiurética (ADH) mediada por citoquinas proinflamatorias y que provoca hiponatremia dilucional.<sup>85,86</sup> Algunos marcadores trombocitarios, como volumen plaquetario medio y anchura de distribución plaquetaria, se han asociado con inflamación.<sup>87,88</sup> Su combinación con la hiponatremia presenta alto valor predictivo de complicación en la apendicitis.<sup>33</sup> Sin embargo, una vez más, los puntos de corte para cada variable difieren de unos trabajos a otros, lo que dificulta la obtención del valor de corte óptimo (Tabla 1).

**Tabla 1:** Estudios que evalúan parámetros de laboratorio preoperatorios predictores de apendicitis complicada y mejores puntos de corte obtenidos para cada parámetro en cada estudio.

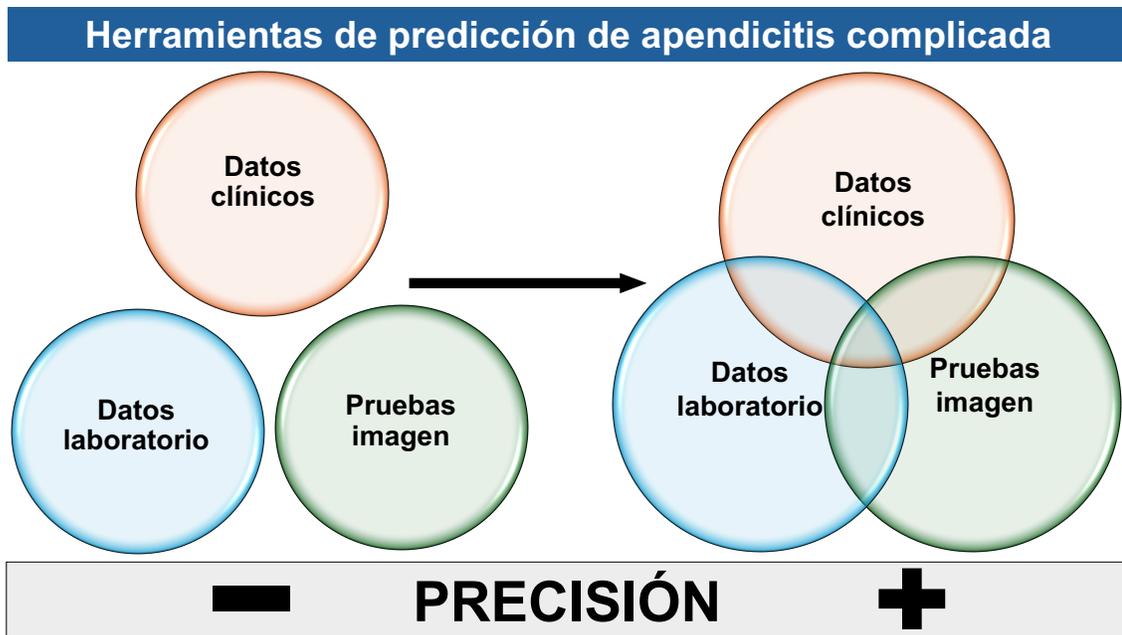
Primer autor	Parámetro (Unidad de medida)	Punto de corte
Yokoyama et al. <sup>59</sup>	Proteína C Reactiva (mg/dL)	4,95
Moon et al. <sup>60</sup>		7,05
Sammalkorpi et al. <sup>66</sup>		9,9
Beecher et al. <sup>89</sup>		10,5
Worm et al. <sup>32</sup>		21,5
Choudhary et al. <sup>62</sup>		6,15
Sasaki et al. <sup>64</sup>		1
Michi Campos et al. <sup>63</sup>		3,5
Wu et al. <sup>70</sup>	Procalcitonina (ng/mL)	0,5
Yamashita et al. <sup>69</sup>		0,46
Beecher et al. <sup>89</sup>	Recuento de leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	12,15
Sengul et al. <sup>90</sup>		11,5
Shin et al. <sup>75</sup>	Índice Delta de Neutrófilos (%)	0,2
Kahramanca et al. <sup>72</sup>	Coeficiente Neutrófilos/Linfocitos	5,74
Kelly et al. <sup>71</sup>		6,35
Kim et al. <sup>79</sup>		134
Pérez-Soto et al. <sup>33</sup>	Sodio (mEq/L)	136,5

### 2.2.3. Otros marcadores serológicos

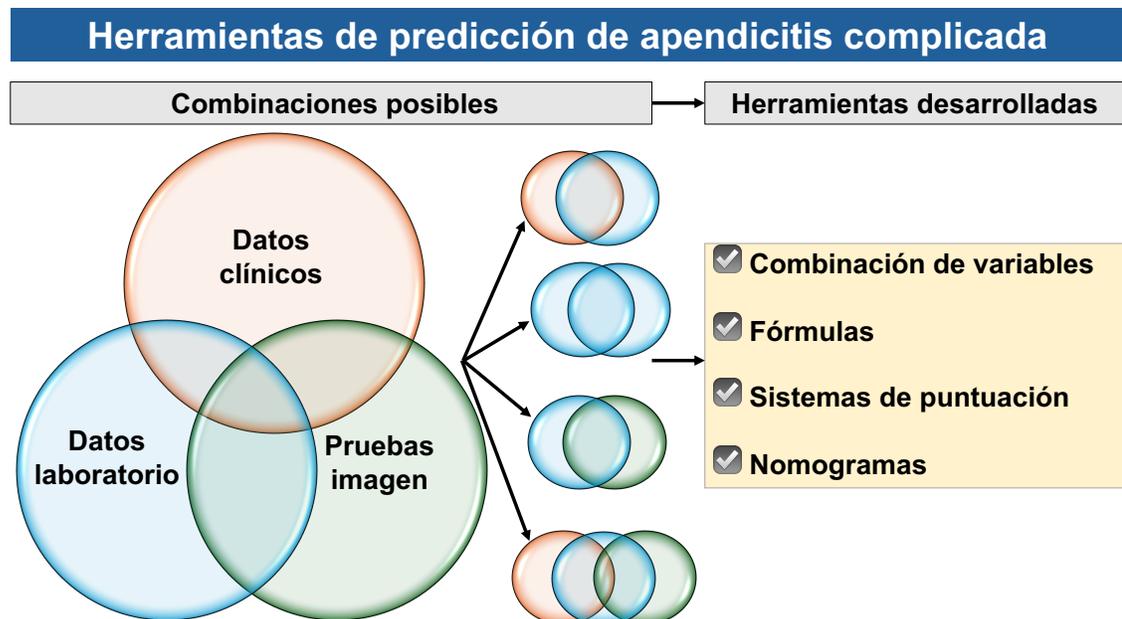
De forma más anecdótica, se ha estudiado otros biomarcadores inespecíficos, tales como fibrinógeno, CA125 o albúmina modificada por isquemia (IMA).<sup>91-94</sup> Sin embargo, tanto CA125 como IMA puedan elevarse en circunstancias patológicas, pero también fisiológicas como el embarazo o el ejercicio.<sup>94,95</sup> CA125 es sintetizado por endometrio, trompas de Falopio, células amnióticas, células de la mucosa gástrica y colónica, y células mesoteliales de pleura, pericardio y peritoneo.<sup>96</sup> En el contexto de la apendicitis aguda, los niveles de CA125 se elevan debido a la respuesta inflamatoria del mesotelio visceral y parietal del peritoneo.<sup>97</sup>

### 2.3. Parámetros diagnósticos en combinación

En la identificación de pacientes susceptibles a tratamientos alternativos a la apendicectomía, el principal reto es la exclusión segura de apendicitis complicada que requiere cirugía urgente.<sup>30,48</sup> La evaluación basada en parámetros individuales no alcanza una precisión adecuada.<sup>37,56</sup> Para abordar esta problemática, se han identificado factores predictivos en combinación al ingreso (Figura 2 y Tabla 2).<sup>30,98-107</sup> Se han estudiado combinaciones de variables,<sup>99-101</sup> fórmulas,<sup>98,102,105,106</sup> sistemas de puntuación,<sup>30,103,104,107,108</sup> y nomogramas<sup>109</sup> (Figura 3). Algunos sobresalen por su excelente rendimiento diagnóstico según el valor del área bajo la curva ROC (AUC): SAS (*Scoring system for Appendicitis Severity*),<sup>30</sup> (*APpendicitis Severity Index*),<sup>104</sup> o el estudio de Xu et al.<sup>109</sup> (Tabla 3).



*Figura 2: Precisión de las herramientas de predicción de apendicitis complicada.*



*Figura 3: Herramientas de predicción de apendicitis complicada.*

El número de variables incorporadas en los modelos combinados oscila entre dos y ocho (Tabla 2). Sin embargo, un mayor número de variables no siempre se asocia a mayor eficacia diagnóstica. Además, añade complejidad al cálculo y consume tiempo. Esto puede dificultar su aplicación en la práctica clínica, especialmente en situaciones de urgencia.<sup>110</sup> Appendistat,<sup>105</sup> que incluye dos variables clínicas y dos de laboratorio, obtuvo resultados similares a la PCR en un estudio reciente.<sup>111</sup> Los modelos de Atema et al.,<sup>30</sup> Avanesov et al.,<sup>104</sup> e Imaoka et al.<sup>100</sup> emplean ocho, siete y tres variables, respectivamente. Dos estudios que compararon el rendimiento diagnóstico de estos tres modelos concluyeron que el de Atema et al. mostró un mejor rendimiento, pero el de Imaoka et al. logró un equilibrio más adecuado entre eficacia y simplicidad.<sup>40,110</sup> Desde su publicación, algunas herramientas de predicción han sido validadas externamente con éxito en cohortes retrospectivas.<sup>40,107,110-112</sup> Sin embargo, sólo el SAS ha sido estudiado en una cohorte prospectiva de 795 pacientes intervenidos de apendicitis.<sup>113</sup>

**Tabla 2:** Tipo y número de variables utilizadas en las herramientas de predicción de la gravedad de la apendicitis aguda al ingreso.

	Clínica	Laboratorio	Imagen	Número de variables utilizadas
Farooqui et al. <sup>98</sup>		x		3
Patmano et al. <sup>101</sup>		x		4
Nuestro estudio. <sup>114</sup>	x	x		5
Kang et al. <sup>108</sup>	x	x		5
Bröker et al. <sup>102</sup>	x	x		2
Eddama et al. <sup>105</sup>	x	x		4
García-Amador et al. <sup>106</sup>	x	x		4
Hasson et al. <sup>54</sup>	x	x		3
Kim et al. <sup>103</sup>		x	TAC	4
Xu et al. <sup>109</sup>		x	TAC	3
Kobayashi et al. <sup>107</sup>		x	TAC	3
Aydin et al. <sup>99</sup>		x	TAC o ECO	4
Avanesov et al. <sup>104</sup>	x		TAC	7
Atema et al. <sup>30</sup>	x	x	TAC y ECO	8 y 7
Imaoka et al. <sup>100</sup>	x	x	TAC	3

**Tabla 3:** Herramientas de predicción de la gravedad de la apendicitis aguda al ingreso y valor del Área bajo la curva ROC (AUC).

	Sistema de puntuación	Nomograma	Fórmula	Combinación de variables	AUC
Atema et al. <sup>30</sup>	x				0,82 y 0,88
Imaoka et al. <sup>100</sup>				x	**
Avanesov et al. <sup>104</sup>	x				0,92
Kim et al. <sup>103</sup>	x				0,87
Xu et al. <sup>109</sup>		x			0,89
Kobayashi et al. <sup>107</sup>	x				0,79
Aydin et al. <sup>99</sup>				x	n.e.
Nuestro estudio. <sup>114</sup>		x			0,70
Kang et al. <sup>108</sup>	x				0,85
Bröker et al. <sup>102</sup>			x		n.e.
Eddama et al. <sup>105</sup>			x		0,71
García-Amador et al. <sup>106</sup>			x		0,80
Hasson et al. <sup>54</sup>				x	0,74
Farooqui et al. <sup>98</sup>			x		0,71
Patmano et al. <sup>101</sup>				x	n.e.

*n.e., no especificado; \*\*, artículo completo en japonés.*

### **3. Opciones terapéuticas según la gravedad**

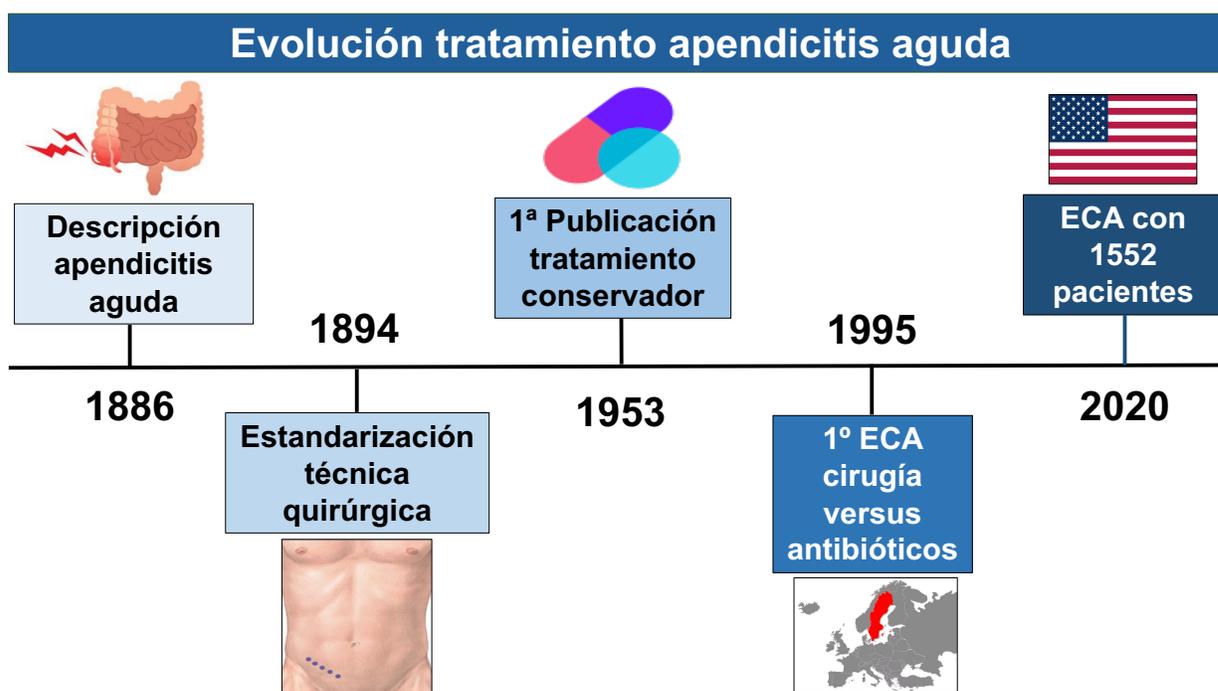
#### **3.1. Apendicitis simple o no complicada**

##### ***3.1.1. De la apendicectomía urgente al tratamiento conservador***

Durante más de un siglo, la apendicectomía urgente ha sido el tratamiento de elección.<sup>115</sup> En 1886, Reginald Fitz describió la progresión de inflamación aguda a peritonitis y formación de absceso en fosa ilíaca derecha, y recomendó la apendicectomía temprana en presencia de deterioro clínico o peritonitis.<sup>116</sup> En 1894, Charles McBurney estandarizó la técnica quirúrgica, y facilitó la extirpación más segura del apéndice.<sup>117</sup> Desde entonces, se aceptó que la apendicitis progresaba inevitablemente hacia la perforación. Y que el retraso en el tratamiento quirúrgico aumentaba la morbilidad. La apendicectomía se convirtió en el tratamiento estándar y la mortalidad se redujo drásticamente.<sup>13,118-120</sup>

Sin embargo, varios estudios recientes muestran que la apendicitis no siempre evoluciona hacia la perforación.<sup>121,122</sup> Además, los progresos en técnicas diagnósticas y terapia antibiótica, permiten ofrecer un tratamiento médico a los pacientes con apendicitis no complicada.<sup>123,124</sup> La Figura 4 resume los acontecimientos clave en la evolución del tratamiento de la apendicitis aguda. El tratamiento antibiótico de primera línea está bien establecido para la diverticulitis aguda no complicada.<sup>13,125</sup> Al parecer, apendicitis aguda y diverticulitis aguda presentan similitudes clínicas que sugieren una patogénesis común.<sup>126</sup> ¿Podría considerarse la apendicitis no complicada como una enfermedad médica en la que el tratamiento principal son los

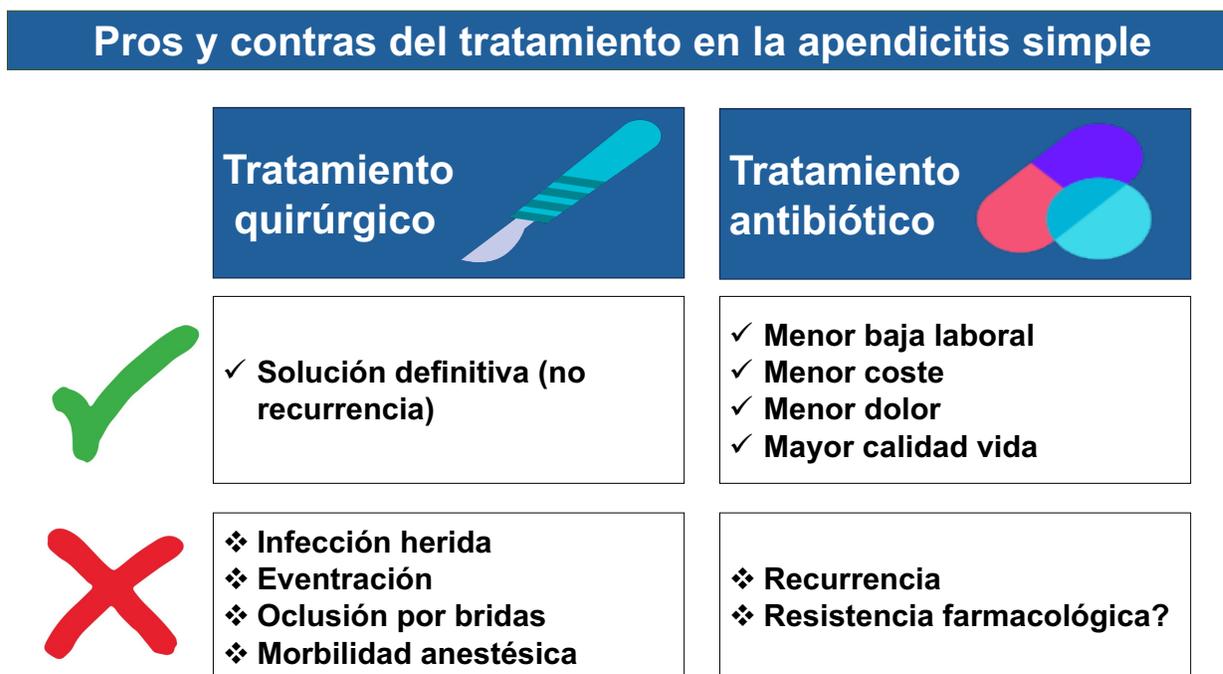
antibióticos?<sup>127-129</sup> El objetivo de este enfoque conservador es evitar la cirugía innecesaria y reducir la morbilidad asociada a la anestesia y la cirugía urgente, de especial importancia en pacientes con comorbilidades.<sup>1,118,130</sup> La morbilidad quirúrgica consiste principalmente en infección de herida, absceso intraabdominal, oclusión por bridas y eventración postoperatoria.<sup>131-133</sup> Otro beneficio del tratamiento médico sería disminuir la duración de la estancia hospitalaria y el periodo de baja laboral, y reducir costes asociados a atención médica y pérdidas de productividad.<sup>134</sup>



**Figura 4:** Acontecimientos clave en la evolución del tratamiento de la apendicitis aguda.

Por contra, la apendicectomía confiere mayor efectividad terapéutica, y menor tasa de reintervención por recurrencia.<sup>120,135</sup> Esto resulta evidente ante la naturaleza definitiva de la apendicectomía, con un riesgo mínimo de apendicitis del muñón.<sup>136,137</sup> Además, el uso excesivo de antibióticos podría conducir al desarrollo de resistencias.<sup>134</sup> Si bien el uso racional de

antibióticos puede mitigar este efecto adverso.<sup>14</sup> La Figura 5 muestra los puntos a favor y en contra del tratamiento quirúrgico versus médico en la apendicitis simple o no complicada.



*Figura 5: Pros y contras del tratamiento quirúrgico versus antibiótico en la apendicitis simple o no complicada.*

### 3.1.2. Historia evolutiva del tratamiento conservador

El manejo conservador no constituye una práctica reciente. En 1953, Harrison publicó por primera vez la eficacia del tratamiento médico en 42 de 47 pacientes tratados con antibióticos.<sup>138</sup> Seis años más tarde, Coldrey publicó los datos de 471 pacientes tratados de forma conservadora con bajas tasas de morbilidad (0.2%) y recidiva (14.4%) y con un único exitus en un anciano frágil de 78 años.<sup>139</sup> Ante estos hallazgos parecía justificado reconsiderar el tratamiento de una enfermedad considerada como quirúrgica hasta entonces.

En 1995, Eriksson y equipo llevaron a cabo el primer ensayo aleatorizado para comparar el tratamiento médico frente a la apendicectomía en 40 pacientes.<sup>131</sup> Siguió estudios con mayor número de pacientes, algunos multicéntricos, con criterios de selección rigurosos, y periodos de seguimiento más largos.<sup>35,55,140,141</sup> Destaca el estudio de Salminen y colegas en Europa, que incluyó a 530 pacientes.<sup>123</sup> En Estados Unidos, el estudio piloto dirigido por Talan allanó el camino para el conocido como CODA que, hasta la fecha, representa el ensayo multicéntrico más extenso sobre tratamiento médico en pacientes con apendicitis aguda (Figura 4).<sup>142,143</sup> En la tabla 4 se resumen las diferencias en el diseño y en la tasa de fracaso del tratamiento médico al año de los principales ensayos controlados aleatorizados sobre tratamiento antibiótico versus quirúrgico en adultos con apendicitis, y se detalla el año de publicación y el país del estudio.

En los últimos años ha resurgido el interés por la posibilidad de que la apendicitis aguda pueda resolverse espontáneamente.<sup>116</sup> Ensayos clínicos recientes han comparado el tratamiento antibiótico versus placebo.<sup>136,144,145</sup> Algunos ensayos muestran resultados similares en ambos grupos.<sup>136,145</sup> Otros, sin embargo, muestran superioridad de los antibióticos sobre el placebo, con menor fracaso terapéutico (28% frente a 53%, respectivamente).<sup>144</sup> (Tabla 5). A tener en cuenta que estos ensayos difirieron en criterios de selección de pacientes, antibióticos administrados, y definición de fracaso del tratamiento.

**Tabla 4:** Resumen de las características de los principales ensayos controlados aleatorizados sobre tratamiento antibiótico versus quirúrgico en adultos con apendicitis.

	Año	País	Tipo de ensayo-hospitales, n	Pacientes, n	Duración del seguimiento, años	Tasa de fracaso en los pacientes tratados con antibióticos al año, %
Eriksson et al. <sup>131</sup>	1995	Suecia	Unicéntrico	40	1 (17 meses de media)	40
Styrud et al. <sup>140</sup>	2006	Suecia	Multicéntrico-6	252	1	24,2
Hansson et al. <sup>141</sup>	2009	Suecia	Multicéntrico-3	369	1	57,4
Malik et al. <sup>55</sup>	2009	India	Unicéntrico	80	1	15
Vons et al. <sup>35</sup>	2011	Francia	Multicéntrico-6	239	1	36,7
Salminen et al. <sup>123</sup>	2015	Finlandia	Multicéntrico-6	530	5	27,3
Talan et al. <sup>142</sup>	2017	EE.UU	Unicéntrico	30	1	13,3
Ceresoli et al. <sup>119</sup>	2019	Italia	Unicéntrico	41	1	21
Flum et al. <sup>143</sup>	2020	EE. UU.	Multicéntrico-25	1552	4	40
O'Leary et al. <sup>135</sup>	2021	Irlanda	Unicéntrico	186	1	25,3

**Tabla 5:** Fracaso terapéutico en ensayos controlados aleatorizados que compararon tratamiento antibiótico versus placebo en adultos con apendicitis simple confirmada por TAC.

	Tiempo	Fracaso terapéutico		p
		Placebo, n (%)	Antibióticos, n (%)	
Park et al. <sup>145</sup>	A 10 meses (media)	29/124 (23,4)	25/121 (20,7)	0,609
Salminen et al. <sup>136</sup>	A 10 días	4/31 (13)	1/35 (3)	0,142
Iresjö et al. <sup>144</sup>	Durante ingreso inicial	30/57 (53)	19/69 (28)	<0,004

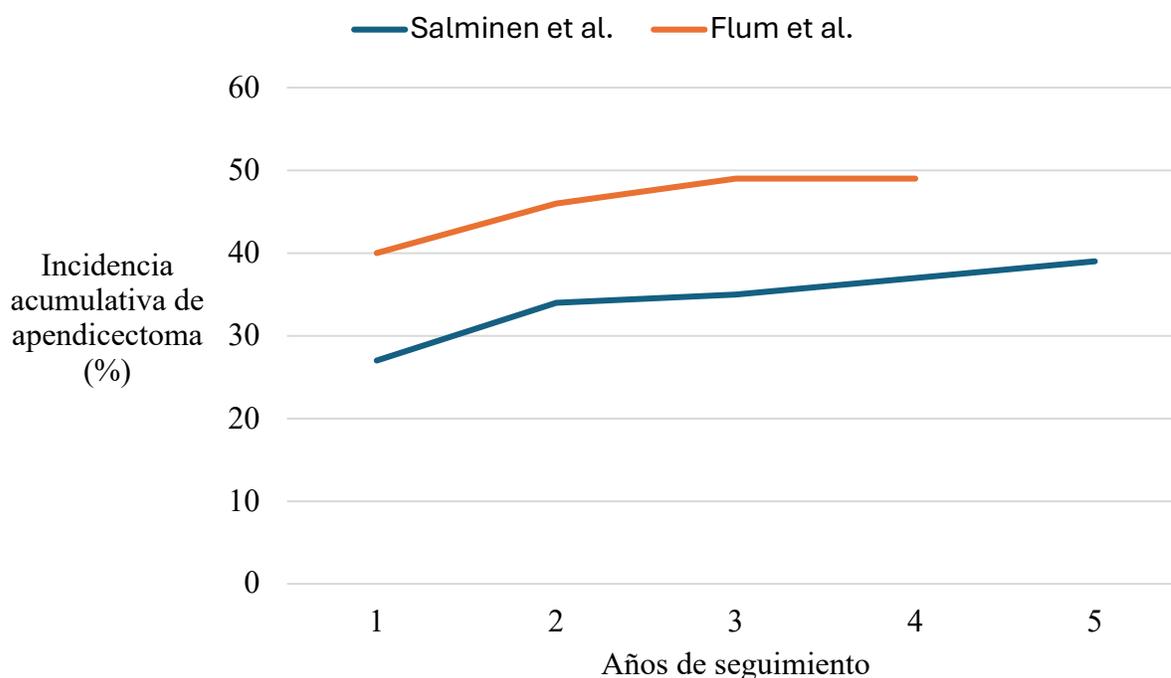
### ***3.1.3. Ensayos sobre tratamiento antibiótico versus quirúrgico***

Los ensayos controlados aleatorizados muestran que la apendicitis no complicada se puede tratar con antibióticos de forma efectiva y segura en la mayoría de los casos.<sup>124,143,146</sup> La eficacia del tratamiento médico ronda el 90% al mes y >70% al año, con una tasa de complicaciones similar, o inferior al tratamiento quirúrgico, menos dolor, reincorporación laboral significativamente más rápida y mayor costo-efectividad a corto plazo.<sup>13,115,118,135,147-149</sup> La duración de la estancia hospitalaria fue similar. Sin embargo, la duración de la estancia que incluye ingreso inicial y reingresos por recurrencias fue mayor en el tratamiento médico.<sup>124</sup>

Pocos estudios han evaluado las complicaciones a largo plazo. Salminen et al. observaron que, a cinco años, la tasa de complicaciones fue más alta en el brazo quirúrgico, debido principalmente a infecciones de la herida quirúrgica.<sup>146</sup> Sin embargo, en este estudio la cirugía fue mayoritariamente abierta y no se administró profilaxis antibiótica. La evaluación económica revela que el tratamiento inicial con antibióticos, sin necesidad de cirugía adicional, tiene menor coste.<sup>135,141,150</sup> Sin embargo, los costes asociados a las recurrencias en el tratamiento médico superan en 830 € al tratamiento quirúrgico en primera instancia.<sup>135,150</sup>

Y es que el principal reto asociado al tratamiento conservador es la recurrencia y la necesidad de apendicectomía subsecuente.<sup>135,151</sup> La recurrencia oscila entre 6.2% al mes y 35% al año, con una tasa media de 18%, y un tiempo medio de 4-8 meses (Tabla 4).<sup>124,152</sup> No existen estimaciones fiables sobre el riesgo de reaparición de los síntomas, ni sobre las pautas temporales que sigue la apendicitis recurrente. Sin embargo, parece que la probabilidad de recurrencia es más alta durante

el primer año tras el episodio inicial, tiende a ser precoz, y se estabiliza con el tiempo<sup>134,146,153</sup> (Figura 6). Algunas apendicitis recurrentes pueden tratarse con un nuevo ciclo de antibióticos, estrategia análoga al tratamiento actual de la diverticulitis recurrente no complicada.<sup>118,141,142,154</sup> A pesar de ello, la mayoría de los ensayos priorizaron la apendicectomía en caso de recurrencia. Por otro lado, es importante señalar que las recurrencias no aumentan el riesgo de desarrollar apendicitis complicada.<sup>118,147</sup> Y que la apendicectomía urgente por recurrencia no se asocia a peores resultados postoperatorios en comparación con la apendicectomía urgente realizada en primera instancia.<sup>134,146</sup>



**Figura 6.** Necesidad de apendicectomía en el grupo de tratamiento antibiótico de los ensayos controlados aleatorizados para el tratamiento de la apendicitis con un seguimiento superior a un año (Salminen et al.<sup>146</sup> y Flum et al.<sup>153</sup>).

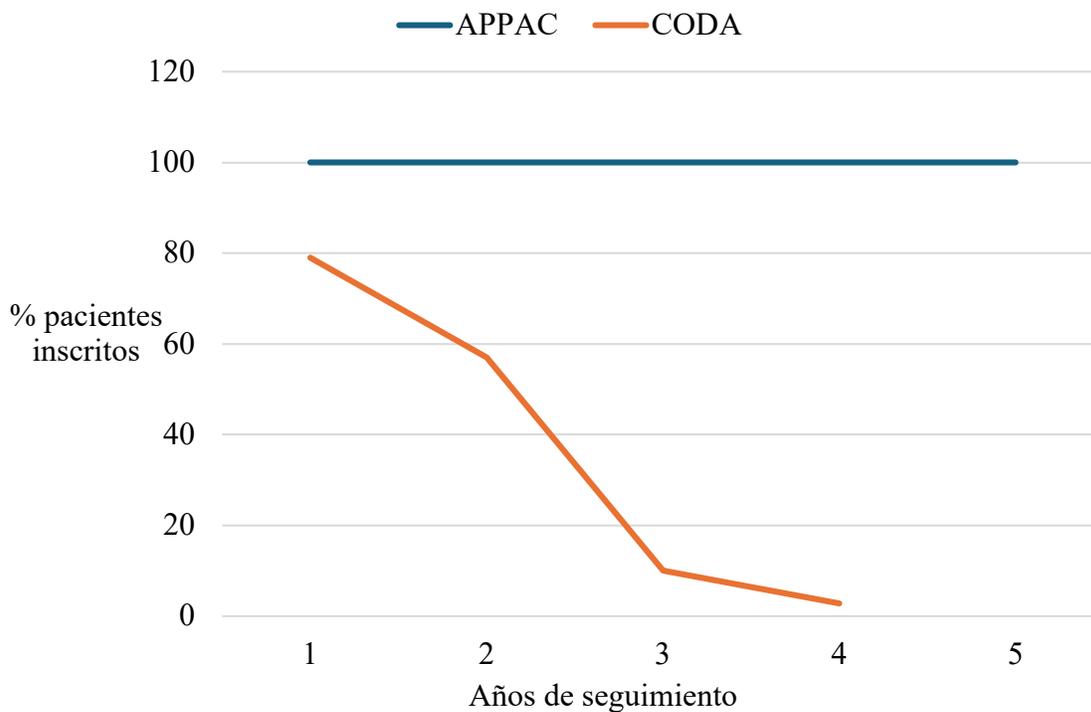
A pesar del riesgo de recurrencia, muchos pacientes prefieren antibióticos como tratamiento de primera línea.<sup>155,156</sup> Para algunos, la apendicectomía resulta estresante y tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Por el contrario, los reacios al riesgo de recurrencia se inclinan por la apendicectomía inmediata.<sup>115,134,152,157</sup> En el ensayo APPAC, un tercio de pacientes apendicectomizados por fracaso del tratamiento médico inicial escogería de nuevo los antibióticos en el episodio inicial.<sup>151</sup> Esta preferencia por el tratamiento médico o quirúrgico no sólo se refleja en los pacientes, sino también en los médicos.<sup>146,158</sup> En todos los ensayos, la decisión de realizar una apendicectomía urgente en pacientes tratados con antibióticos quedó en manos del cirujano tratante. Esto motivó que, en ocasiones, la intervención no estuviera justificada únicamente por el empeoramiento clínico del paciente, sino también por la creencia de los cirujanos. Las piezas de apendicectomía de los pacientes intervenidos por este último motivo revelaron la ausencia de apendicitis en unos, y la presencia de apendicitis no complicada en otros. Estos pacientes podrían haber evitado la cirugía, o haber sido tratados con un nuevo ciclo de antibióticos<sup>129,146,156</sup>.

En los últimos años, el enfoque ha pasado de demostrar la seguridad y eficacia del tratamiento conservador, a centrarse más en las preferencias individuales y la calidad de vida del paciente.<sup>115,134,135,143,151,156</sup> El estudio CODA fue pionero en evaluar la eficacia del tratamiento médico en términos de calidad de vida e incorporar un régimen ambulatorio de tratamiento antibiótico con la finalidad de aumentar la comodidad y satisfacción de los pacientes.<sup>143</sup> En otro estudio reciente, la calidad de vida de los pacientes intervenidos en primera instancia disminuyó en el postoperatorio inmediato, entre la primera semana y el primer mes, pero se incrementó a lo largo de los siguientes 12 meses. En contraste, la calidad de vida de los tratados con antibióticos

experimentó una reducción significativa a lo largo del primer año.<sup>135</sup> Los resultados a siete años del estudio APPAC sugieren que esta diferencia en calidad de vida se equilibra con el tiempo (Figura 5).<sup>151</sup>

#### ***3.1.4. Limitaciones del tratamiento conservador***

La calidad metodológica de los ECA sobre el tratamiento médico de la apendicitis no complicada se considera moderada o baja.<sup>13,118,124,152</sup> La variabilidad en la clasificación preoperatoria de la gravedad, el abordaje quirúrgico, la definición de éxito terapéutico, y el tipo, duración y vía de administración de antibióticos, genera heterogeneidad en las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.<sup>124,134</sup> Las Tablas 6 y 7 recogen esta pluralidad. La falta de cegamiento comporta un sesgo en favor del tratamiento estándar, en este caso, la apendicectomía.<sup>152</sup> Otra limitación es el periodo de seguimiento relativamente corto, en su mayoría limitado a un año (Tabla 4), que impide conocer la incidencia de recurrencias y complicaciones a largo plazo.<sup>115,124,134</sup> La falta de datos, la pérdida de pacientes en el seguimiento y un tamaño de muestra insuficiente, fueron evidentes en algunos estudios<sup>13,140,141,152,153</sup> (Figura 7 y Tabla 4). Además, el cambio de pacientes de un grupo a otro durante el ingreso inicial varió entre estudios.<sup>115</sup> En el estudio de Hansson et al., casi la mitad de los pacientes asignados al tratamiento médico pasó al quirúrgico tras la aleatorización.<sup>141</sup>



**Figura 7:** Porcentaje de pacientes inscritos con información disponible a largo plazo en los ensayos controlados aleatorizados APPAC<sup>123</sup> y CODA<sup>143</sup> que compararon el tratamiento antibiótico versus quirúrgico en adultos con apendicitis.

**Tabla 6:** Diferencias en el diseño de los principales ensayos controlados aleatorizados sobre tratamiento antibiótico versus quirúrgico en adultos con apendicitis aguda.

	Pacientes con apendicolito en prueba de imagen*	Abordaje quirúrgico**	Estancia hospitalaria, horas
Eriksson et al. <sup>131</sup>	n.e.	n.e.	48
Styrud et al. <sup>140</sup>	n.e.	Abierto	48
Hansson et al. <sup>141</sup>	n.e.	Abierto	24
Malik et al. <sup>55</sup>	n.e.	n.e.	72
Vons et al. <sup>35</sup>	Incluidos	Abierto y laparoscópico por igual	48
Salminen et al. <sup>123</sup>	Excluidos	Abierto	72
Talan et al. <sup>142</sup>	Incluidos	Laparoscópico	Régimen ambulatorio
Ceresoli et al. <sup>119</sup>	n.e.	Laparoscópico	72
Flum et al. <sup>143</sup>	Incluidos	Laparoscópico	Régimen ambulatorio
O'Leary et al. <sup>135</sup>	Excluidos	Sólo laparoscópico	n.e.

\*, los pacientes con apendicolito en pruebas de imagen quedan incluidos o excluidos según el diseño de cada estudio; \*\*, abordaje quirúrgico utilizado con más frecuencia en la muestra de pacientes salvo otra especificación; n.e., no especificado.

**Tabla 7:** Diferencias en el diseño de los principales ensayos aleatorizados sobre tratamiento antibiótico versus quirúrgico en adultos con apendicitis aguda.

	Régimen de tratamiento antibiótico				Definición de éxito del tratamiento médico				
	Ingreso hospitalario		Al alta		Duración, días	Criterios clínicos / resolución de síntomas	No complicación	No recurrencia	No apendicectomía
	Antibiótico	Vía	Antibiótico	Vía					
Eriksson et al. <sup>131</sup>	Cefotaxime y tinidazol	i.v.	Ofloxacino y tinidazol	Oral	10	x			
Styrud et al. <sup>140</sup>	Cefotaxime y tinidazol	i.v.	Ofloxacino y tinidazol	Oral	12	x	x	x	
Hansson et al. <sup>141</sup>	Cefotaxime y metronidazol	i.v.	Ciprofloxacino y metronidazol	Oral	11	x			x
Malik et al. <sup>55</sup>	Ciprofloxacino y metronidazol	i.v.	Ciprofloxacino y tinidazol	Oral	9	n.e.			
Vons et al. <sup>35</sup>	Amoxicilina-clavulánico	Oral	Amoxicilina-clavulánico	Oral	8-16		x		
Salminen et al. <sup>123</sup>	Ertapenem	i.v.	Levofloxacino y metronidazol	Oral	10			x	x
Talan et al. <sup>142</sup>	Ertapenem	i.v.	Cefdinir y metronidazol	Oral	8		x		
Ceresoli et al. <sup>119</sup>	Ertapenem	i.v.	Amoxicilina-clavulánico	Oral	8	x			x
Flum et al. <sup>143</sup>	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	x			
O'Leary et al. <sup>135</sup>	Amoxicilina-clavulánico	i.v.	Amoxicilina-clavulánico	Oral	5	n.e.			

*i.v., intravenosa; n.e., no especificado.*

### **3.2. Apendicitis complicada**

El tratamiento de la apendicitis complicada es la apendicectomía urgente. Se recomienda continuar la terapia antibiótica entre 3 – 7 días tras el procedimiento quirúrgico.<sup>159–161</sup> Durante años, el abordaje quirúrgico abierto ha sido de elección. Sin embargo, gracias al desarrollo y perfeccionamiento de la cirugía mínimamente invasiva, la laparoscopia es la vía de abordaje por excelencia.<sup>11,162</sup> En comparación con la abierta, la laparoscópica se asocia a menos morbilidad postoperatoria, estancia hospitalaria más corta, reincorporación más rápida al trabajo y a las actividades de la vida diaria, y mejor calidad de vida.<sup>11,18,162–165</sup> Entre los inconvenientes del abordaje laparoscópico, la duración del procedimiento quirúrgico y mayor tasa de abscesos intraabdominales postoperatorios.<sup>166–168</sup> El absceso periapendicular o la peritonitis difusa son, entre otros, factores predictivos de conversión a cirugía abierta durante una apendicectomía laparoscópica.<sup>8,169,170</sup>

### **4. Sumario**

Resulta crucial reducir la heterogeneidad entre estudios. El objetivo debe ser identificar a pacientes candidatos a tratamiento médico o quirúrgico, así como los factores de riesgo asociados a curso complicado, fracaso del tratamiento médico y recurrencias. Con el objetivo de proporcionar un tratamiento efectivo y adecuado, las herramientas de predicción de la gravedad de la apendicitis deben ser sencillas, rápidas, de bajo coste y accesibles en cualquier escenario clínico o país.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## **HIPÓTESIS**

La inclusión de características demográficas y de datos clínicos y de laboratorio simples podría predecir la presencia o ausencia de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal en pacientes adultos con apendicitis aguda.

## **OBJETIVOS**

1. Identificar pacientes con apendicitis aguda en la base de datos del proyecto multicéntrico LUCENTUM.
2. Crear una cohorte de derivación y una cohorte de validación.
3. Identificar variables asociadas a la presencia de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal.
4. Crear una herramienta de predicción y evaluar su precisión.

## NUESTRO ESTUDIO

## **NUESTRO ESTUDIO**

### **7. Título del estudio**

**Predicción de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal con datos clínicos y de laboratorio simples en la apendicitis aguda. Estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de 2.645 pacientes adultos de todo el país.**

### **8. Resumen**

**Antecedentes y objetivos:** Para facilitar la predicción preoperatoria de la gravedad de la apendicitis, proponemos un enfoque complementario mediante la selección de un criterio de valoración definido por el hallazgo intraoperatorio de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal (PSI).

**Métodos:** Durante un período de 6 meses, 38 centros (5% de todos los hospitales públicos) que atienden patología quirúrgica abdominal urgente las 24 horas del día, 7 días a la semana, incluyeron a pacientes adultos consecutivos que requerían apendicectomía. Los pacientes fueron estratificados según la ausencia o el hallazgo de contenido intraperitoneal PSI durante el procedimiento quirúrgico.

**Resultados:** Se incluyeron 2.645 pacientes; la mediana de edad (RIC) fue de 35 (22 - 51) años, el 44,3% eran mujeres. El 70,8% de las apendicectomías se realizaron por vía laparoscópica. En un tercio de los pacientes (31,7%), había contenido PSI en la cavidad peritoneal. Para desarrollar el modelo de predicción, se seleccionaron aleatoriamente 1.764 pacientes para la cohorte de

derivación, y los 881 restantes se asignaron a la cohorte de validación. En el análisis de regresión logística multivariable de todos los pacientes, dos variables clínicas (edad y frecuencia cardíaca) y tres variables de laboratorio (urea sérica, sodio sérico y recuento de leucocitos) se asociaron individualmente ( $p < 0,05$ ) con una mayor probabilidad de presentar contenido intraperitoneal PSI (chi de Hosmer-Lemeshow, 1,63;  $p = 0,99$ ; estadístico C, 0,7). A partir del modelo de regresión multivariable, se desarrollaron un nomograma estático y uno dinámico para predecir contenido intraperitoneal PSI en pacientes con apendicitis aguda.

**Conclusiones:** La introducción de variables clínicas y de laboratorio sencillas en el nomograma dinámico puede ser útil para guiar el manejo inicial de pacientes con apendicitis aguda en entornos con recursos limitados.

### **Palabras clave**

Apendicitis aguda complicada, predicción del riesgo, contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal, nomograma dinámico, países de ingresos bajos y medios

### **Principales conclusiones**

- La mortalidad por apendicitis complicada sigue siendo alta en zonas precarias del mundo.
- El estudio ofrece un nomograma dinámico para predecir el contenido intraperitoneal PSI en apendicitis.
- El nomograma emplea datos clínicos y de laboratorio sencillos y fácilmente disponibles.
- Sólo requiere edad, frecuencia cardíaca, urea sérica, sodio sérico y recuento de leucocitos.
- Facilita la predicción de apendicitis complicada en entornos con recursos limitados.

**Abreviaturas**

TAC, tomografía axial computarizada

PSI, purulento-sanguinolento-intestinal

CHAID, detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado

RIC, rango intercuartílico

H-L, Hosmer-Lemeshow

## **9. Introducción**

La apendicitis sigue siendo una de las causas más frecuentes de abdomen agudo en adultos a nivel mundial, aunque ocurre con menos frecuencia en individuos mayores de 50 años.<sup>171</sup> La mediana de mortalidad alcanza los 2,2 por 1.000 apendicectomías en los países de renta baja, donde oscila entre 0,0 y 17,2, y aumenta hasta 54,0 por 1.000 apendicectomías en algunas regiones más vulnerables del mundo.<sup>172</sup>

La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, como patrón oro en el diagnóstico, y la ecografía, como opción sin radiación, mejoran la precisión diagnóstica y los resultados en la apendicitis aguda. Un estudio observacional mundial reveló que la TAC y la ecografía se realizan con fines diagnósticos en el 21,2% y el 43,3% de los pacientes con apendicitis aguda, respectivamente.<sup>173</sup> Sin embargo, la TAC sólo se realiza en el 8% de los pacientes con apendicitis en países de ingresos bajos o medios.<sup>174</sup> La disponibilidad de la ecografía ha aumentado en los países de ingresos bajos y medios,<sup>175</sup> pero además de la falta de mantenimiento de los equipos, el principal obstáculo para su plena utilización parece ser la formación insuficiente del personal.<sup>176</sup> Adicionalmente, los hospitales situados en lugares remotos no siempre disponen del equipo (es decir, ecógrafo o TAC) ni del personal capacitado para diagnosticar la apendicitis.<sup>177</sup> Incluso en los países de renta alta, la disponibilidad de un ecógrafo de calidad para diagnosticar la apendicitis fuera del horario laboral no puede darse por sentada en muchos servicios de urgencias.<sup>178</sup> Por otra parte, un artículo reciente demostró que una TAC abdominopélvica realizada en niños apendicectomizados por apendicitis aguda se asociaba a un mayor riesgo de neoplasias hematológicas a largo plazo.<sup>179</sup>

Se han evaluado muchos marcadores de laboratorio clásicos y novedosos en el diagnóstico de la apendicitis y su correlación con la gravedad del episodio, pero pocos han alcanzado un impacto clínico relevante cuando se consideran individualmente (Figura 2).<sup>180</sup> Además, la mayoría de las pruebas de laboratorio se han desarrollado para países de renta alta.<sup>181</sup> La falta de reactivos especializados, agua de calidad, refrigeración segura o manipulación paralela de múltiples muestras son obstáculos insalvables en entornos con pocos recursos.<sup>182</sup>

Hoy en día, el péndulo se inclina a favor del tratamiento no quirúrgico de la apendicitis simple o no complicada. Para ello, es esencial descartar la presencia de una apendicitis complicada. Algunos sistemas de puntuación utilizan datos clínicos y de laboratorio,<sup>105,106,108,183</sup> otros añaden pruebas de imagen (Figura 3).<sup>30,48,112</sup> El criterio de valoración de estos estudios suele ser el hallazgo intraoperatorio de perforación o gangrena del apéndice o la confirmación histológica de apendicitis avanzada. Nosotros proponemos un enfoque complementario, mediante la selección de un criterio de valoración definido por el hallazgo intraoperatorio de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal (PSI) y con la utilización de un nomograma de predicción del riesgo basado en datos clínicos y de laboratorio sencillos, fácilmente disponibles incluso en entornos con recursos limitados (Figura 8).



*Figura 8: Criterio de valoración utilizado, y definición y clasificación propuestas en nuestro modelo de predicción de gravedad de la apendicitis aguda.*

## 10. Pacientes y métodos

### 10.1. Diseño del estudio

El presente estudio es un análisis secundario *post-hoc* de los datos recogidos en el proyecto LUCENTUM, un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional avalado por la Asociación Española de Cirujanos, diseñado para encontrar vías de mejora de la calidad en la cirugía general urgente.<sup>184</sup> El estudio siguió las directrices del *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).<sup>185</sup> Está registrado en [www.researchregistry.com](http://www.researchregistry.com) con el número de identificación único (UIN) 7097. El comité de ética médica consideró que no era necesario el consentimiento informado de los pacientes debido a la naturaleza observacional del estudio sin carga adicional para el paciente. Posteriormente, el

comité de ética del Hospital General Universitario de Alicante aprobó el análisis de los datos (Ref CEIm: PI2018/104). El trabajo se ha elaborado de acuerdo a los criterios *Strengthening the Reporting of Cohort, Cross-sectional and Case-control Studies in Surgery* (STROCSS).<sup>186</sup>

## **10.2. Entorno**

Treinta y ocho centros distribuidos por todo el territorio nacional, que suponen el 5% de todos los hospitales públicos, aceptaron participar en el proyecto. En la mayoría de los centros, la cirugía general urgente estaba cubierta las 24 horas del día, 7 días a la semana, por cirujanos que también realizaban cirugía electiva.

## **10.3. Población**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes consecutivos intervenidos de apendicectomía en los hospitales participantes entre el 1 de octubre de 2017 y el 31 de marzo de 2018. El diagnóstico de apendicitis se realizó según el protocolo específico vigente en cada uno de los 38 centros participantes. Este incluía habitualmente la historia clínica, los síntomas, la exploración física, los análisis de laboratorio y las pruebas de imagen. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con las normas asistenciales de cada hospital, y debían tener más de 14 años, el límite establecido para los pacientes pediátricos en nuestro país. Se incluyó tanto el abordaje quirúrgico laparoscópico como el abierto. Todas las intervenciones se realizaron con anestesia general o regional. El manejo posterior del paciente, incluida la administración opcional de antibióticos, fue decidido por cada equipo quirúrgico en función de su práctica habitual y del protocolo

establecido en cada centro participante. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante los 30 días posteriores a la cirugía. Se excluyó a los pacientes con un tumor en el apéndice o a los que fueron tratados de forma no quirúrgica.

#### **10.4. Variables y recogida de datos**

Las variables preoperatorias incluyeron datos demográficos, constantes vitales y pruebas de laboratorio al ingreso. Se registró el abordaje quirúrgico empleado en cada paciente (laparoscópico *versus* abierto). Las variables intraoperatorias incluían la presencia o ausencia de contenido intraperitoneal según la apreciación del cirujano durante el procedimiento quirúrgico: 1) ninguno, 2) escaso (líquido seroso), 3) pus local, o 4) contenido intraperitoneal PSI. La gravedad de la intervención se calificó como moderada. Las complicaciones postoperatorias y los resultados clínicos se recogieron según las definiciones de morbilidad establecidas por POSSUM.<sup>184</sup> Los investigadores locales recopilaron los datos específicos del centro mediante un sistema de gestión de entrada de datos en línea seguro que se adaptaba a formatos de teléfono móvil, tableta u ordenador de sobremesa. Los datos anonimizados se introdujeron en una página web con nombre de usuario y contraseña para cada centro, a partir de la cual se generaron los archivos de datos.

#### **10.5. Agrupación de pacientes**

Los criterios para la selección de los pacientes fueron la ausencia o el hallazgo de contenido PSI en la cavidad peritoneal durante el procedimiento quirúrgico.

## **10.6. Finalidad de la investigación**

Desarrollo de una ecuación para predecir el riesgo de contenido intraperitoneal PSI en apendicitis aguda con datos preoperatorios clínicos y de laboratorio sencillos y ampliamente disponibles.

## **10.7. Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia o porcentaje. Las estadísticas descriptivas de los datos continuos con distribución normal y no normal se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (RIC), respectivamente. La normalidad de distribución de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk, con ayuda de un histograma para inspección visual. Las variables categóricas se compararon con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las diferencias entre grupos para los datos cuantitativos distribuidos de forma normal y no normal se analizaron mediante la prueba t de muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente. Todos los valores de p fueron bilaterales, y los inferiores a 0,05 se consideraron significativos.

Para desarrollar el modelo de predicción del riesgo, los pacientes se agruparon en una cohorte de derivación y una cohorte de validación. Se seleccionaron al azar dos tercios de los pacientes para incluirlos en una cohorte de derivación, mientras que el tercio restante se utilizó para probar el modelo como cohorte de validación. Se utilizó la regresión logística para construir los mejores modelos de predicción de contenido intraperitoneal PSI. En primer lugar, se utilizó un análisis univariable para explorar la asociación no ajustada entre cada variable y el resultado. A

continuación, las variables con un valor p inferior a 0,1 fueron incluidas en el análisis multivariable. La calidad de cada variable predictora en relación con las demás se calificó según el Criterio de Información de Akaike, en el que un valor más bajo indica un mejor ajuste del modelo. Se utilizó un modelo de árbol de decisión de Detección Automática de Interacciones mediante Chi-Cuadrado (CHAID)<sup>187</sup> para identificar los mejores valores de corte de las variables significativamente asociadas con el contenido intraperitoneal PSI. A continuación, las variables identificadas se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariable. La bondad de ajuste del modelo en las cohortes de derivación y validación se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow,<sup>188</sup> y su poder de discriminación según el estadístico C.<sup>189</sup> Todos los cálculos se realizaron con la versión 1.2.5001 de RStudio (The R Foundation for Statistical Computing). Los paquetes "rms" y "DynNom" para R se utilizaron, respectivamente, para la creación de un nomograma estático y un nomograma dinámico gráfico interactivo de fácil manejo.<sup>190</sup>

## **11. Resultados**

### **11.1. Características de los pacientes y resultados**

Durante el periodo de estudio, 2.645 pacientes fueron apendicectomizados por apendicitis aguda (Tabla 8). La mayoría eran varones (55,7%) y la mediana de edad (RIC) fue de 35 (22 - 51) años. El abordaje laparoscópico fue utilizado en el 70,8% de las apendicectomías, y la mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue de 2 (1 - 4) días. En los primeros 30 días postoperatorios, 11,5% de los pacientes desarrollaron al menos una complicación. La infección superficial (4,2%) y profunda de la herida (4,4%) fueron las complicaciones más frecuentes en los primeros 30 días postoperatorios. La mortalidad a los 30 días fue casi nula (0,1%).

En dos tercios de los pacientes (68,3%) no se encontró líquido en la cavidad peritoneal o hubo algo de líquido seroso. En el tercio restante de los pacientes (31,7%), se encontró contenido intraperitoneal PSI (Tabla 8). Los pacientes con contenido intraperitoneal PSI eran mayores (pacientes con contenido PSI, 44 años [28-61]; pacientes sin contenido PSI, 31 años [21-45];  $p < 0,001$ ) y su estancia hospitalaria fue más prolongada (pacientes con contenido PSI, 4 días [2-7]; pacientes sin contenido PSI, 2 días [1-2];  $p < 0,001$ ) (Tabla 8). Los pacientes con contenido intraperitoneal PSI tuvieron más morbilidad postoperatoria a los 30 días. En concreto, los pacientes con contenido intraperitoneal PSI tuvieron más probabilidades de desarrollar al menos una complicación (pacientes con contenido PSI, 186 de 839 [22,2%]; pacientes sin contenido PSI, 119 de 1.806 [6,6%];  $p < 0,001$ ), más probabilidades de desarrollar infección de la herida (pacientes con contenido PSI, 74 de 839 [8,8%]; pacientes sin contenido PSI, 36 de 1.806 [2,0%];

$p < 0,001$ ), y más probabilidades de desarrollar infección profunda de la herida (pacientes con contenido PSI, 81 de 839 [9,7%]; pacientes sin contenido PSI, 36 de 1.806 [2,0%];  $p < 0,001$ ), entre otras complicaciones postoperatorias detalladas en la Tabla 8.

## **11.2. Variables asociadas a contenido intraperitoneal PSI**

Para desarrollar el modelo de predicción, se seleccionaron aleatoriamente 1.764 pacientes para la cohorte de derivación y los 881 pacientes restantes se asignaron a la cohorte de validación. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos y en los resultados postoperatorios entre las dos cohortes (Tabla 9). En la regresión logística multivariable, dos variables clínicas (edad, frecuencia cardíaca) y tres variables de laboratorio (urea sérica, sodio sérico, recuento de leucocitos) se asociaron significativamente con el hallazgo de contenido intraperitoneal PSI en la cohorte de derivación (Tabla 10). Para mejorar la contribución de cada variable en el modelo, un análisis CHAID sugirió 35 años como el mejor punto de corte para la edad (precisión 0,712; AIC 2044). Con las cinco variables finalmente categorizadas, se comparó el contenido intraperitoneal PSI esperado con el contenido intraperitoneal PSI observado en la cohorte de derivación (chi de Hosmer-Lemeshow [H-L], 1,77;  $p = 0,99$ ; estadístico C, 0,7), y en la cohorte de validación (chi de H-L, 3,4;  $p = 0,96$ ; estadístico C, 0,7). Los resultados fueron similares cuando se incluyeron todos los pacientes en el análisis (Chi H-L, 1,63;  $p = 0,99$ ; estadístico C, 0,7).

**Tabla 8:** Características demográficas y clínicas de los pacientes con apendicitis, clasificados por hallazgo de contenido intraperitoneal PSI durante la cirugía.

	Todos los pacientes	Ninguno/Escaso (líquido seroso)	Pus local/ Contenido PSI	p <sup>a</sup>
<b>Demografía</b>				
Pacientes, n (%)	2645 (100)	1806 (68,3)	839 (31,7)	
Edad, años, mediana (RIC)	35 (22-51)	31 (21-45)	44 (28-61)	<0,001
Masculino/Femenino, %	55,7/44,3	54,8/45,2	57,8/42,2	0,15
Abordaje laparoscópico, %	70,8	71,8	68,7	0,11
<b>Estancia hospitalaria</b>				
Días totales, mediana (RIC)	2 (1-4)	2 (1-2)	4 (2-7)	<0,001
<b>Morbilidad a 30 días</b>				
Pacientes que desarrollaron morbilidad, n (%)	305 (11,5)	119 (6,6)	186 (22,2)	<0,001
<b>Complicaciones postoperatorias, n (%)</b>				
Dehiscencia/fuga intestinal	9 (0,3)	2 (0,1)	7 (0,8)	0,009
Dehiscencia de herida	30 (1,1)	15 (0,8)	15 (1,8)	0,049
Insuficiencia cardíaca	12 (0,5)	2 (0,1)	10 (1,2)	<0,001
Fiebre de origen desconocido	36 (1,4)	15 (0,8)	21 (2,5)	0,001
Hemorragia de herida	8 (0,3)	5 (0,3)	3 (0,4)	1,0
Hemorragia profunda de herida	9 (0,3)	6 (0,3)	3 (0,4)	1,0
Hipotensión	8 (0,3)	1 (0,1)	7 (0,8)	0,003
Infección de herida	110 (4,2)	36 (2,0)	74 (8,8)	<0,001
Infección profunda de herida	117 (4,4)	36 (2,0)	81 (9,7)	<0,001
Infección pulmonar	20 (0,8)	6 (0,3)	14 (1,7)	<0,001
Infección del tracto urinario	7 (0,3)	5 (0,3)	2 (0,2)	1,0
Insuficiencia renal	19 (0,7)	5 (0,3)	14 (1,7)	<0,001
Insuficiencia respiratoria	13 (0,5)	5 (0,3)	8 (1,0)	0,04
Septicemia	15 (0,6)	6 (0,3)	9 (1,1)	0,04
Trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar	1 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	1,0
<b>Mortalidad a 30 días</b>				
Pacientes fallecidos, n (%)	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	0,1

RIC, rango inter-cuartil; PSI, Purulento, sanguinolento o intestinal; <sup>a</sup>, Pus local/Contenido PSI versus Ninguno/Escaso (líquido seroso).

**Tabla 9:** Características demográficas y clínicas de las cohortes de derivación y validación.

	Cohorte de derivación	Cohorte de validación	p
<b>Demografía</b>			
Pacientes, n (%)	1764	881	
Edad, años, mediana (RIC)	35 (22-50)	35 (23-51)	0,69
Masculino/Femenino, %	56,1/43,9	54,9/45,1	0,59
Abordaje laparoscópico, %	70,8	70,8	1,0
<b>Estancia hospitalaria</b>			
Días totales, mediana (RIC)	2 (1-4)	2 (1-4)	0,79
<b>Morbilidad a 30 días</b>			
Pacientes que desarrollaron morbilidad, n (%)	203 (11,5)	102 (11,6)	1,0
<b>Complicaciones postoperatorias, n (%)</b>			
Dehiscencia/fuga intestinal	8 (0,5)	1 (0,1)	0,29
Dehiscencia de herida	22 (1,2)	8 (0,9)	0,56
Insuficiencia cardíaca	6 (0,3)	6 (0,7)	0,36
Fiebre de origen desconocido	24 (1,4)	12 (1,4)	1,0
Hemorragia de herida	5 (0,3)	3 (0,3)	1,0
Hemorragia profunda de herida	6 (0,3)	3 (0,3)	1,0
Hipotensión	4 (0,2)	4 (0,5)	0,53
Infeción de herida	77 (4,4)	33 (3,7)	0,52
Infeción profunda de herida	79 (4,5)	38 (4,3)	0,92
Infeción pulmonar	11 (0,6)	9 (1,0)	0,38
Infeción del tracto urinario	4 (0,2)	3 (0,3)	0,89
Insuficiencia renal	12 (0,7)	7 (0,8)	0,93
Insuficiencia respiratoria	8 (0,5)	5 (0,6)	0,92
Septicemia	10 (0,6)	5 (0,6)	1,0
Trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar	1 (0,1)	0	1,0
<b>Mortalidad a 30 días</b>			
Pacientes fallecidos, n (%)	2 (0,1)	0	1,0

**Tabla 10:** Variables preoperatorias asociadas a contenido intraperitoneal PSI en la cohorte de derivación.

Variable	Ninguno / Escaso (Líquido seroso)	Pus local / contenido PSI*	Odds ratio (IC 95%)	p Univariable	CIA**	p Multivariable	Odds ratio (IC 95%)
<b>Pacientes, n</b>	1204	560					
<b>Edad, años</b>					2130,9		
≤60	1094	417	1 [Referencia]				1 [Referencia]
61-70	57	62	2,85 (1,96-4,17)	<0,001		<0,001	3,02 (2,00-4,56)
≥71	53	81	4,01 (2,79-5,80)	<0,001		<0,001	3,56 (2,22-5,76)
<b>Signos cardíacos, n</b>					2190,8		
<b>Sin insuficiencia</b>	1096	466	1 [Referencia]				
Diuréticos, digoxina, antianginosos o terapia antihipertensiva	87	75	2,03 (1,46-2,81)	<0,001			
Edema periférico, tratamiento con warfarina, cardiomegalia limítrofe	18	17	2,22 (1,13-4,36)	0,02			
Hipertensión yugular, cardiomegalia	3	2	1,57 (0,21-9,49)	0,62			
<b>Antecedentes respiratorios, n</b>					2204,3		
<b>Sin disnea</b>	1163	529	1 [Referencia]				
Disnea de esfuerzo, EPOC leve en la radiografía de tórax	34	21	1,36 (0,77-2,34)	0,28			
Disnea limitante (1 piso), EPOC moderada en la Rx de tórax	7	10	3,14 (1,20-8,69)	0,02			
Disnea en reposo (frecuencia ≥30/min), fibrosis o consolidación en la Rx	0	0					
<b>Presión arterial, sistólica, mm Hg, n</b>					2211,4		
110-129	555	242	1 [Referencia]				
130-170 o 100-109	564	274	1,11 (0,90-1,37)	0,31			
<170 o 90-99	73	38	1,19 (0,78-1,81)	0,41			
<90	12	6	1,15 (0,40-2,99)	0,79			
<b>Frecuencia cardíaca (latidos/min), n</b>					2191,5		
50-80	592	221	1 [Referencia]				1 [Referencia]
81-100 o 40-49	448	230	1,38 (1,10-1,72)	0,005		0,02	1,32 (1,04-1,67)
101-120	145	87	1,61 (1,18-2,18)	0,002		0,04	1,41 (1,01-1,95)
>120 o <40	19	22	3,10 (1,65-5,89)	<0,001		0,008	2,48 (1,26-4,88)

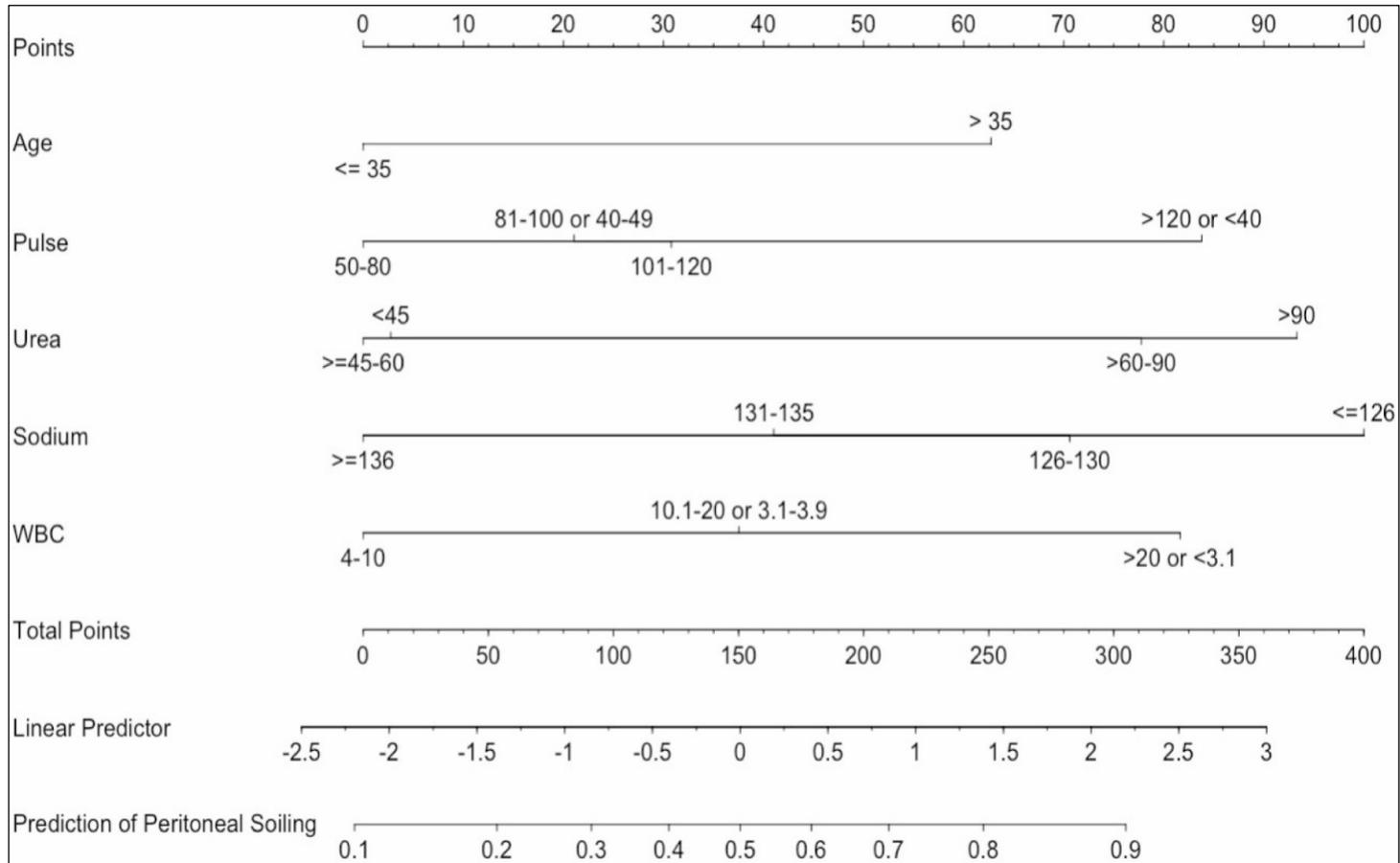
<b>Urea sérica, mg/dL, n</b>					2170,0		
<45	1115	482	1 [Referencia]				1 [Referencia]
≥45-60	78	42	1,25 (0,84-1,83)	0,27			
>60-90	8	22	6,36 (2,92-15,32)	<0,001		0,007	7,48 (1,45-9,10)
>90	3	14	10,80 (3,50-46,99)	<0,001		0,03	4,28 (1,24-19,97)
<b>Sodio, mg/mL, n</b>					2174,9		
≥136	1059	428	1 [Referencia]				1 [Referencia]
131-135	134	120	2,22 (1,69-2,90)	<0,001		<0,001	1,73 (1,29-2,31)
126-130	8	6	1,86 (0,61-5,37)	0,25			
≤126	3	6	4,95 (1,30-23,53)	0,02			
<b>Potasio, mg/dL, n</b>					2210,0		
3,5-5	1124	519	1 [Referencia]				
3,1-3,4 o 5,1-5,3	59	30	1,10 (0,69-1,72)	0,68			
2,9-3,1 o 5,4-5,9	14	10	1,55 (0,66-3,48)	0,30			
<2,9 o >5,9	7	1	0,31 (0,02-1,74)	0,27			
<b>Hemoglobina, g/100 mL, n</b>					2208,2		
13-16	861	376	1 [Referencia]				
11,5-12,9 o 16,1-17	271	138	1,17 (0,92-1,48)	0,21			
10-11,4 o 17,1-18	59	38	1,47 (0,96-2,25)	0,07			
<10 o >18	13	8	1,41 (0,55-3,37)	0,45			
<b>Recuento leucocitos (x10<sup>3</sup>), n</b>					2170,4		
4-10	270	72	1 [Referencia]				1 [Referencia]
10,1-20 o 3,1-3,9	480	401	1,79 (1,35-2,40)	<0,001		<0,001	1,92 (1,42-2,62)
>20 o <3,1	94	87	3,47 (2,35-5,14)	<0,001		<0,001	3,61 (2,38-5,51)
<b>Electrocardiograma, n</b>					2197,0		
Normal	1191	540	1 [Referencia]				
Fibrilación auricular (frecuencia 60-90/min), cualquier otra arritmia, o ≥5 latidos ectópicos/min, ondas Q o cambios en las ondas ST/T	13	20	3,39 (1,69-7,04)	<0,001			

En el análisis de regresión logística multivariable de todos los pacientes, la edad >35 años (*odds ratio* [OR], 2,45 [IC 95%, 2,05 - 2,93];  $p < 0,001$ ), la frecuencia cardíaca (81-100 o 40-49 latidos/min: OR, 1,35 [IC 95%, 1,12 - 1,64];  $p = 0,002$ ; 101-120 latidos/min: OR, 1,55 [IC 95%, 1,19 - 2,02];  $p = 0,001$ ; >120 o <40 latidos/min: OR, 3,30 [IC 95%, 1,95 - 5,65];  $p < 0,001$ ), urea sérica (>60-90 mg/dL: OR, 2,91 [IC 95%, 1,56 - 5,69];  $p = 0,001$ ; >90 mg/dL: OR, 3,64 [IC 95%, 1,64 - 8,90];  $p = 0,002$ ), sodio sérico (131-135 mg/mL: OR, 1,79 [IC 95%, 1,42 - 2,26];  $p < 0,001$ ; 126-130 mg/mL: OR, 2,74 [IC 95%, 1,30 - 5,86];  $p = 0,008$ ; 126 mg/mL: OR, 4,16 [IC 95%, 1,09 - 20,03];  $p = 0,046$ ), y recuento de leucocitos (10,1-20 o 3,1-3,9 [ $\times 10^3$ ]: OR, 1,71 [IC 95%, 1,34 - 2,19];  $p < 0,001$ ; >20 o <3,1 [ $\times 10^3$ ]: OR, 3,20 [IC 95%, 2,28 - 4,52];  $p < 0,001$ ) se asociaron individualmente con una mayor probabilidad de tener contenido intraperitoneal PSI (Tabla 11). Basándose en el modelo de regresión multivariable, se desarrollaron nomograma estático (Figura 9) y dinámico (Figuras 10 y 11) para la predicción individual del contenido PSI en pacientes con apendicitis aguda. El nomograma dinámico está publicado en <https://hgua.shinyapps.io/AppendicitisPeritonealSoiling/>

**Tabla 11:** Análisis de regresión logística multivariable de las variables preoperatorias asociadas al contenido intraperitoneal PSI en todos los pacientes.

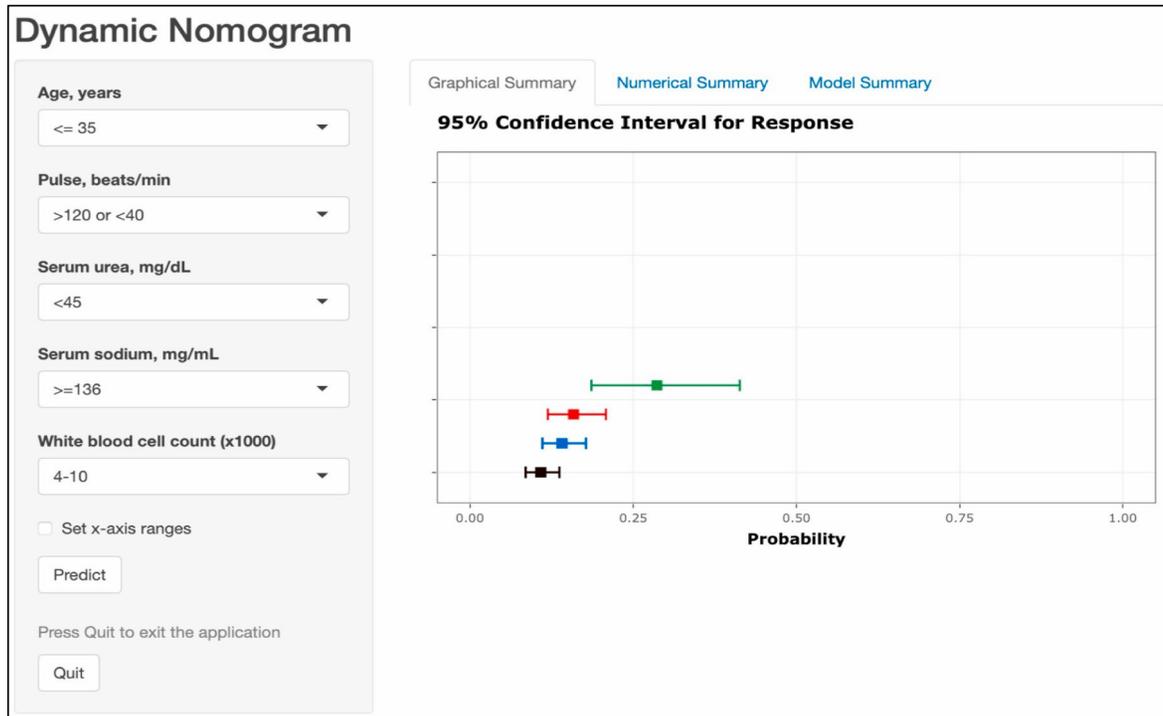
Variable	Odds Ratio (IC 95%)	p multivariable
<b>Edad, años</b>		
≤35	1 (Referencia)	
>35	2,45 (2,05-2,93)	<0,001
<b>Frecuencia cardíaca, latidos/min</b>		
50-80	1 [Referencia]	
81-100 o 40-49	1,35 (1,12-1,64)	0,002
101-120	1,55 (1,19-2,02)	0,001
>120 o <40	3,30 (1,95-5,65)	<0,001
<b>Urea sérica, mg/dL</b>		
<45	1 [Referencia]	
45-60	0,96 (0,69-1,34)	0,82
60-90	2,91 (1,56-5,69)	0,001
>90	3,64 (1,64-8,90)	0,002
<b>Sodio, mg/mL</b>		
≥136	1 [Referencia]	
131-135	1,79 (1,42-2,26)	<0,001
126-130	2,74 (1,30-5,86)	0,008
≤126	4,16 (1,09-20,03)	0,046
<b>Recuento leucocitos (x10<sup>3</sup>)</b>		
4-10	1 [Referencia]	
10,1-20 o 3,1-3,9	1,71 (1,34-2,19)	<0,001
>20 o <3,1	3,20 (2,28-4,52)	<0,001

*PSI, Purulento, sanguinolento o intestinal.*



**Figura 9:** Nomograma para calcular la probabilidad de encontrar contenido intraperitoneal PSI en pacientes con apendicitis aguda. Se muestra un modelo de regresión logística que contiene la edad, el pulso, la urea sérica, el sodio sérico y el recuento de leucocitos como variables categóricas (según la Tabla 11). La columna horizontal superior, denominada “Points”, cuantifica el efecto de cada variable. La puntuación obtenida de todas las variables corresponde al valor de “Prediction of Peritoneal Soiling” que figura a continuación.

## Nuestra propuesta



- Sencilla
- Objetiva
- Interactiva
- Universal

<https://hgua.shinyapps.io/AppendicitisPeritonealSoiling/>

**Figura 10:** *Nomograma dinámico del modelo de regresión logística ajustado a los datos del proyecto LUCENTUM utilizando el paquete DynNom. El gráfico representa la probabilidad de presentar contenido intraperitoneal PSI (con un intervalo de confianza del 95%) de pacientes entre 14 y 35 años con urea sérica, sodio y recuento de leucocitos normales, y diferentes frecuencias cardíacas. Muestra el efecto de la frecuencia cardíaca cuando el resto de las variables se fijan en sus valores de referencia.*

## Dynamic Nomogram

**Age, years**  
 <= 35

**Pulse, beats/min**  
 >120 or <40

**Serum urea, mg/dL**  
 <45

**Serum sodium, mg/mL**  
 >=136

**White blood cell count (x1000)**  
 4-10

Set x-axis ranges

Press Quit to exit the application

[Graphical Summary](#)
[Numerical Summary](#)
[Model Summary](#)

Call:  
 glm(formula = peritonealsoiling ~ Age + Pulse + Urea + Sodium +  
 WBC, family = "binomial", data = data)

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.0213	-0.9021	-0.6138	1.1077	2.1088

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-2.10886	0.13547	-15.567	< 2e-16 ***
Age> 35	0.89424	0.09128	9.797	< 2e-16 ***
Pulse>120 or <40	1.19454	0.27084	4.411	1.03e-05 ***
Pulse101-120	0.43886	0.13428	3.268	0.00108 **
Pulse81-100 or 40-49	0.30030	0.09767	3.075	0.00211 **
Urea>=45-60	-0.03916	0.17075	-0.229	0.81862
Urea>60-90	1.06954	0.32844	3.256	0.00113 **
Urea>90	1.29091	0.42617	3.029	0.00245 **
Sodium<=126	1.42568	0.71514	1.994	0.04620 *
Sodium126-130	1.00650	0.38129	2.640	0.00830 **
Sodium131-135	0.58470	0.11861	4.930	8.24e-07 ***
WBC>20 or <3.1	1.16397	0.17439	6.675	2.48e-11 ***
WBC10.1-20 or 3.1-3.9	0.53507	0.12497	4.282	1.85e-05 ***

---  
 Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 3304.9 on 2644 degrees of freedom  
 Residual deviance: 3028.9 on 2632 degrees of freedom  
 AIC: 3054.9

Number of Fisher Scoring iterations: 4

*Figura 11: La pestaña "Model Summary" del nomograma dinámico de la Figura 4.*

## **12. Discusión**

En comparación con los pacientes sin o con líquido seroso escaso alrededor del apéndice, los pacientes con contenido intraperitoneal PSI son mayores y tienen una estancia hospitalaria más prolongada. Desarrollan más infecciones postoperatorias (principalmente infecciones de herida superficial, profunda, pulmonar, y septicemia) y, en menor medida, otras complicaciones médicas (insuficiencia cardíaca, fiebre de origen desconocido, hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria) y quirúrgicas (fuga intestinal, dehiscencia de herida). Los esfuerzos dirigidos a la detección precoz de contenido intraperitoneal PSI pueden ayudar a minimizar el riesgo de estas complicaciones postoperatorias mediante la administración inmediata de antibióticos y la optimización del estado del paciente previa a la intervención quirúrgica.

La edad, tanto como variable continua como categórica, se ha asociado con la gravedad de la apendicitis en pacientes adultos.<sup>30,48,105,112,183,191–193</sup> El rendimiento de la edad como variable continua o categorizada en varios niveles se analizó con el árbol de decisión CHAID. En nuestro modelo, la categorización de la edad en 35 años ofreció la mejor precisión. Este punto de corte coincide con la edad media de nuestra población adulta.

La frecuencia cardíaca se ha asociado previamente con la apendicitis complicada en análisis multivariable.<sup>79</sup> En nuestro estudio, tanto un aumento por encima de 80 latidos/min como un descenso por debajo de 50 latidos/min se asociaron con la presencia de contenido intraperitoneal PSI. En el análisis multivariable, cuanto más se alejaba la frecuencia cardíaca del rango entre 50 y 80 latidos/min -tanto taquicardia como bradicardia- mayor era la *odds ratio* a favor del hallazgo

de contenido intraperitoneal PSI. El grado de taquicardia suele ser mayor en pacientes con apendicitis complicada e infección, y puede servir como indicador indirecto de fiebre, dolor y deshidratación. Sin embargo, cabe señalar que incluso una taquicardia leve (es decir, >90 latidos/min) se asoció a apendicitis complicada en otro estudio.<sup>79</sup>

Hasta donde sabemos, no se ha descrito anteriormente una asociación entre nivel de urea sérica y apendicitis complicada. Los pacientes con apendicitis aguda, especialmente los más jóvenes, no suelen presentar una disfunción renal preexistente. De hecho, sólo el 2,9% de todos los pacientes de la presente serie tenía una urea sérica >60 mg/mL, y sólo una elevación moderada/grave de la urea sérica se asoció con la presencia de contenido intraperitoneal PSI. En este sentido, recientemente hemos demostrado que la urea sérica, junto con la edad y la gravedad de la intervención, se asocian con la morbilidad y la mortalidad en la cirugía general urgente.<sup>184</sup>

En dos estudios unicéntricos previos, la hiponatremia se asoció a perforación colónica en pacientes con apendicitis mayores de 50 años,<sup>194</sup> o con apendicitis complicada.<sup>79</sup> El punto de corte para definir la hiponatremia en nuestro estudio fue <136 mg/mL. Al ingreso, el 17,1% de nuestros pacientes tenía hiponatremia leve (sodio sérico 131 - 135 mg/mL), y sólo el 1,5% tenía hiponatremia moderada/grave (sodio sérico <131 mg/mL). En el análisis multivariable, los valores bajos de sodio sérico se asociaron significativamente con la presencia de contenido intraperitoneal PSI. En conjunto, estos datos sugieren que la hiponatremia es un hallazgo poco frecuente en la apendicitis aguda y se asocia con la gravedad del episodio.

Dado que estos marcadores séricos no son específicos de la apendicitis, sólo podemos especular acerca de algunas explicaciones fisiopatológicas. Los pacientes con apendicitis aguda grave tienen más probabilidades de presentar alteraciones del equilibrio hídrico secundarias a fiebre, dolor, náuseas o vómitos. Fisiológicamente, los cambios en el sodio sérico suelen deberse a alteraciones del equilibrio hídrico, un fenómeno normalmente controlado por la hormona antidiurética.<sup>79,195</sup> Del mismo modo, la sepsis, la falta de ingesta y la pérdida de líquidos podrían provocar insuficiencia renal y la consiguiente elevación de la urea sérica. Por otro lado, se ha demostrado que la producción de urea aumenta en pacientes con apendicitis aguda perforada con peritonitis.<sup>196</sup>

En consonancia con la mayoría de los estudios previos, el recuento de leucocitos es la variable preoperatoria que se asocia de forma más consistente con la apendicitis complicada.<sup>30,48,79,105,108,112,183,193</sup> En nuestro estudio, tanto la leucocitosis como la leucopenia desempeñaron un papel en la predicción de contenido intraperitoneal PSI.

Los nomogramas generados incluyen variables demográficas simples (edad), clínicas (frecuencia cardíaca) y de laboratorio (urea sérica, sodio sérico, recuento de leucocitos). Cada variable por separado tiene una influencia independiente en el riesgo de contenido intraperitoneal PSI. Como se observa en la Figura 10, la simple variación de la frecuencia cardíaca aumenta la probabilidad de contenido intraperitoneal PSI en un paciente joven que, por lo demás, no presenta ninguna otra alteración en el sodio sérico, la urea sérica o el recuento de leucocitos. No obstante, los pacientes suelen presentar alteraciones en varias variables y el efecto es aditivo. Por lo tanto, la recomendación sería aplicar el nomograma a todos los pacientes y añadir esta predicción a la

estrategia de manejo inicial. Los pacientes con una alta probabilidad de contenido intraperitoneal PSI pueden no necesitar una ecografía o una TAC. Sin embargo, esta práctica no se ha contrastado suficientemente y requeriría estudios prospectivos antes de su aplicación.

El análisis mediante nomogramas es posible al combinar datos de muchos centros. La transformación de datos complejos, como los derivados del análisis estadístico, en un formato gráfico accesible facilita la comunicación de los resultados a un público diverso y proporciona una herramienta útil de uso inmediato. Los nomogramas dinámicos logran ambas cosas, a la vez que ayudan en un proceso de toma de decisiones rápido y clínicamente relevante.<sup>190</sup> Además, la inserción de un enlace para acceder directamente al nomograma dinámico aumenta la transparencia del modelo. Asimismo, al simplificar la evaluación del riesgo, el nomograma dinámico puede ayudar al cirujano en el tratamiento individual de la apendicitis aguda, así como mejorar la comunicación con el paciente.

Las pruebas a favor del tratamiento no quirúrgico de la apendicitis aguda no complicada son escasas en los países de renta baja, donde puede ser difícil discriminar con certeza entre la apendicitis no complicada y la complicada. Además, los retrasos y las dificultades para acceder a los recursos quirúrgicos en estos países a menudo conducen a un tratamiento quirúrgico en lugar de no quirúrgico.<sup>197</sup> Por lo tanto, la disponibilidad de herramientas sencillas de predicción clínica —como el nomograma dinámico basado en datos clínicos y de laboratorio sencillos— puede facilitar la identificación de la apendicitis no complicada y favorecer la opción de tratamiento conservador en los países de ingresos bajos. Los pacientes con apendicitis en países de ingresos bajos suelen buscar asistencia médica en una fase avanzada de la enfermedad, lo que aumenta el

riesgo de infección postoperatoria.<sup>198</sup> Para algunos, la apendicitis complicada es una afección diferente de la apendicitis simple.<sup>160</sup> Independientemente de que la apendicitis complicada sea una forma diferente de apendicitis o una fase avanzada de la misma enfermedad,<sup>199</sup> la detección precoz de la probabilidad de contenido intraperitoneal PSI puede impulsar el inicio del tratamiento antibiótico y la preparación para la cirugía en ambos escenarios.

El presente estudio tiene limitaciones. No incluye niños (<14 años), pacientes con apendicectomía de intervalo, ni aquellos tratados de forma no quirúrgica. Nuestro criterio de valoración es novedoso y nuestras variables de predicción sencillas y accesibles en cualquier contexto. Sin duda, la inclusión de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y otros podría haber mejorado la precisión. Del mismo modo, no incluimos pruebas de imagen en la regresión logística.<sup>56</sup> En los entornos con recursos limitados mencionados anteriormente, el diagnóstico por imagen se realiza generalmente por indicación del médico responsable, quien lo solicita si lo considera necesario y si el recurso está disponible. La recogida de datos para el estudio no incluyó los hallazgos anatomopatológicos. Esto habría proporcionado información para determinar si existe una correlación significativa entre la presencia de contenido intraperitoneal PSI y el hallazgo de gangrena o perforación en el apéndice.

### **13. Conclusiones del estudio**

El objetivo de nuestro estudio prospectivo multicéntrico fue identificar variables clínicas y de laboratorio fácilmente disponibles que se asociaran con el hallazgo de contenido intraperitoneal PSI en pacientes intervenidos por apendicitis aguda. Hemos observado que, en el momento del ingreso, la inclusión de variables simples y objetivas como la edad, la frecuencia cardíaca, la urea sérica, el sodio sérico y el recuento de leucocitos en un nomograma dinámico estima el riesgo de contenido intraperitoneal PSI en pacientes con apendicitis aguda. Esta herramienta puede ser útil para guiar el tratamiento inicial de pacientes con apendicitis aguda en entornos con recursos limitados.

# COMENTARIOS ADICIONALES

## COMENTARIOS ADICIONALES

### **14. Diagnóstico**

El diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda es en general sencillo, aunque en ocasiones puede requerir pruebas adicionales.<sup>13,119</sup> Antes de la expansión y la disponibilidad rutinaria de pruebas de imagen en urgencias, en Europa y otros países occidentales el diagnóstico se basaba en la clínica. En ese contexto, se aceptaba una precisión diagnóstica del 70-75%, un tanto incierto.<sup>200</sup> Sin embargo, puede resultar en una tasa de apendicectomías innecesarias de hasta el 30%, una cifra inaceptable hoy en día. Depende de la experiencia del cirujano, y comporta errores.<sup>9,48,200,201</sup>

Los sistemas de puntuación clínicos, como el de Alvarado y la puntuación de la respuesta inflamatoria en la apendicitis (AIR), consideran la historia del paciente, la exploración física y los resultados de laboratorio.<sup>11,105,202,203</sup> En un estudio en enfermos con apendicitis avanzada, la especificidad del AIR fue 92%, estadísticamente superior al Alvarado y al criterio del cirujano, que obtuvieron 60% y 77%, respectivamente.<sup>203</sup> Por esta razón, la TAC y la ecografía han ganado terreno en el diagnóstico de apendicitis en adultos.<sup>48,56,204</sup> La TAC es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad.<sup>9,49,205,206</sup> Varios estudios señalan que es necesario complementar la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio, con estudios radiológicos como la ecografía o la TAC.<sup>13,48,56,204</sup>

El uso de la TAC ha logrado disminuir la tasa de apendicectomías negativas al 6%,<sup>9,12,56</sup>, o incluso por debajo del 2%,<sup>207</sup> particularmente en mujeres y en países de ingresos medios y altos.<sup>48,123,135,173,208</sup> El proyecto RIFT (Right Iliac Fossa Pain Treatment), un estudio de cohorte prospectivo, internacional y multicéntrico, reveló que la tasa de apendicectomía negativa era 20% en el Reino Unido y sólo 6,2% en otros países europeos participantes como Italia, Portugal, Irlanda y España.<sup>57</sup> La alta tasa de apendicectomías negativas en Reino Unido se atribuye al menor uso de TAC, así como a la variabilidad en la práctica clínica. Muchos cirujanos ingleses prefieren realizar una apendicectomía precoz para evitar perforaciones, y otros optan por extirpar un apéndice macroscópicamente normal.<sup>57,209</sup>

En los ECA que compararon tratamiento médico y quirúrgico en adultos, la tasa de apendicectomía negativa en el grupo aleatorizado a cirugía fue menor a 1% en aquellos que utilizaron exclusivamente TAC.<sup>35,123,142</sup> Sin embargo, en los ensayos que no emplearon sistemáticamente pruebas de imagen preoperatorias, la apendicectomía negativa varió entre 3,2% y 15%.<sup>55,119,131,140,141</sup> Las pruebas de imagen también son útiles para el diagnóstico diferencial del dolor en fosa ilíaca derecha en mujeres, donde la etiología puede ser más diversa debido a patología ginecológica.<sup>13,48,210</sup> El verdadero beneficio de la investigación radiológica radica en excluir la apendicitis y diagnosticar otras afecciones.<sup>58</sup>

En el diagnóstico actual de la apendicitis, se distinguen dos fases claramente definidas: la primera busca confirmar o descartar la presencia de apendicitis; la segunda se centra en clasificar su gravedad en simple o complicada (Figura 1).<sup>9</sup>

## **15. Estratificar la gravedad**

### **15.1. ¿Por qué y para qué?**

Tradicionalmente, la apendicitis aguda ha sido considerada una patología que progresa inevitablemente hacia la perforación. Por consiguiente, la norma ha sido realizar una apendicectomía de manera precoz ante la sospecha o confirmación con el propósito de prevenir perforación o peritonitis.<sup>118</sup> Sin embargo, contrario a la creencia común, la apendicitis no siempre evoluciona hacia la perforación, e incluso se plantea la posibilidad de resolución espontánea en algunos casos.<sup>121,122,211</sup>

Algunos estudios sugieren que la apendicitis perforada y no perforada pueden ser entidades biológicas o de respuesta del huésped distintas. La progresión de la enfermedad no parece ser estrictamente un fenómeno dependiente del tiempo, y podría estar motivada por factores más complejos.<sup>212</sup> Estas teorías se fundamentan en que la incidencia de apendicitis perforada se mantiene estable a lo largo del tiempo, y es independiente de factores como la tasa de exploraciones quirúrgicas, o el uso de pruebas de imagen.<sup>9,12,58,122,200</sup> Además, varios estudios han demostrado que la perforación es principalmente un evento prehospitario, y rara vez puede prevenirse durante el ingreso hospitalario.<sup>9,122,201,204,212</sup> Por otro lado, la apendicitis simple o no complicada puede ser tratada eficazmente con antibióticos.<sup>13,14,123,124,143,213</sup>

En la actualidad, no se considera acertado prevenir la perforación mediante la utilización masiva de recursos, o promover la apendicectomía urgente en todos los pacientes. Hay que optar por

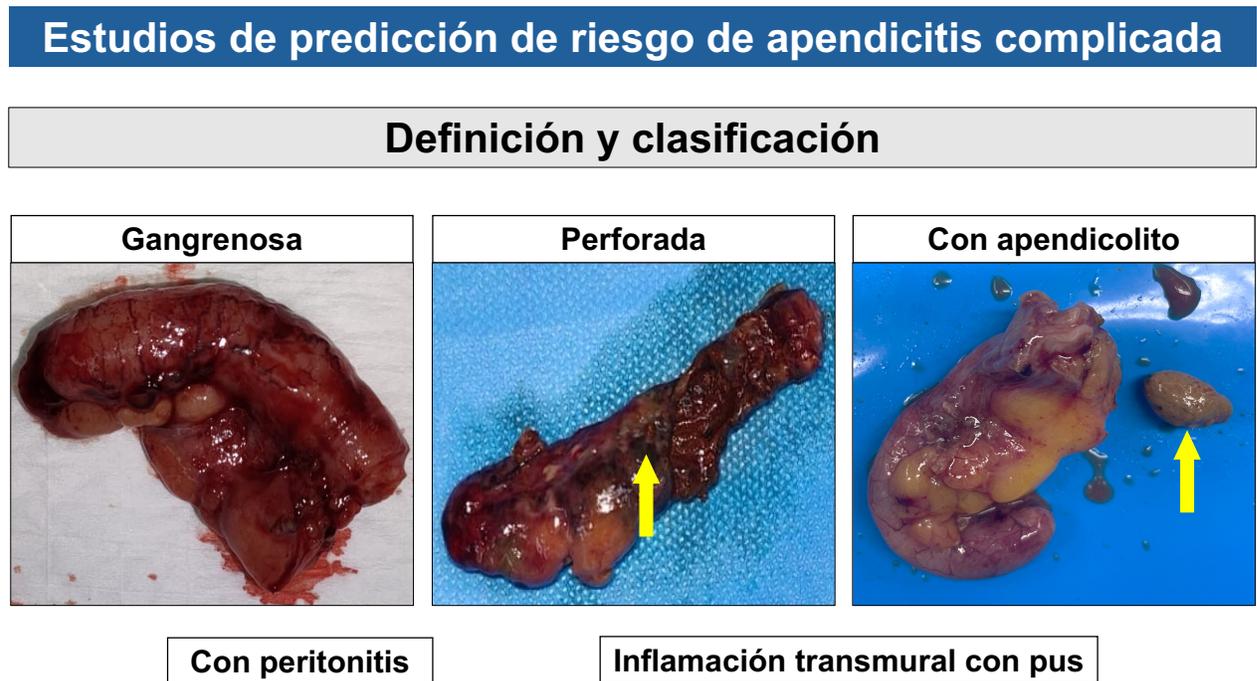
métodos que permitan detección temprana y clasificación de la gravedad, y reservar la cirugía sólo para casos avanzados.<sup>122</sup> El uso indiscriminado de recursos, basado en la creencia de que un tratamiento más temprano podría reducir la incidencia de perforación, no está justificado.<sup>212</sup> Una política cuidadosa de "esperar, observar y tratar" en pacientes seleccionados para tratamiento antibiótico parece razonable.<sup>56,118</sup> La apendicectomía es una de las operaciones más comunes en la cirugía abdominal de urgencia, y pequeñas mejoras en el tratamiento pueden generar considerables beneficios en la gestión de recursos sanitarios.<sup>118</sup>

## **15.2. Tratamiento estratificado según la gravedad**

Algunos estudios avalan que la apendicitis simple o no complicada puede tratarse de manera segura y efectiva con antibióticos. Reduciría los costes del tratamiento y la morbilidad asociada a la intervención quirúrgica, mejoraría la calidad de vida de los pacientes, disminuiría la utilización de recursos quirúrgicos y humanos, y los costes sociosanitarios.<sup>9,11,35,48,51,118,123,140,141,157,213,214</sup> Uno de los estudios poblacionales longitudinales más extensos sobre tratamiento médico en apendicitis no complicada evidenció que, durante un seguimiento superior a siete años, sólo 5,9% y 4,4% experimentaron fracaso inicial del tratamiento antibiótico y recurrencia más allá de 30 días tras el alta, respectivamente.<sup>214</sup> Al contrario, la apendicitis complicada rara vez responde al tratamiento con antibióticos.<sup>9,48,107</sup> Puede dar lugar a peritonitis localizada o difusa, abscesos intraabdominales, e íleo paralítico. Requiere cirugía urgente, así como una preparación para minimizar la morbi-mortalidad intraoperatoria y postoperatoria.<sup>100,108</sup> Las tasas de mortalidad de la apendicitis gangrenosa y perforada son considerablemente mayores, alcanzando 0,6% y 5% respectivamente, en comparación con una tasa inferior a 0,1% en la no complicada.<sup>11,122</sup>

### 15.3. Retos en la estratificación de la gravedad

#### 15.3.1. Heterogeneidad en la clasificación y definiciones



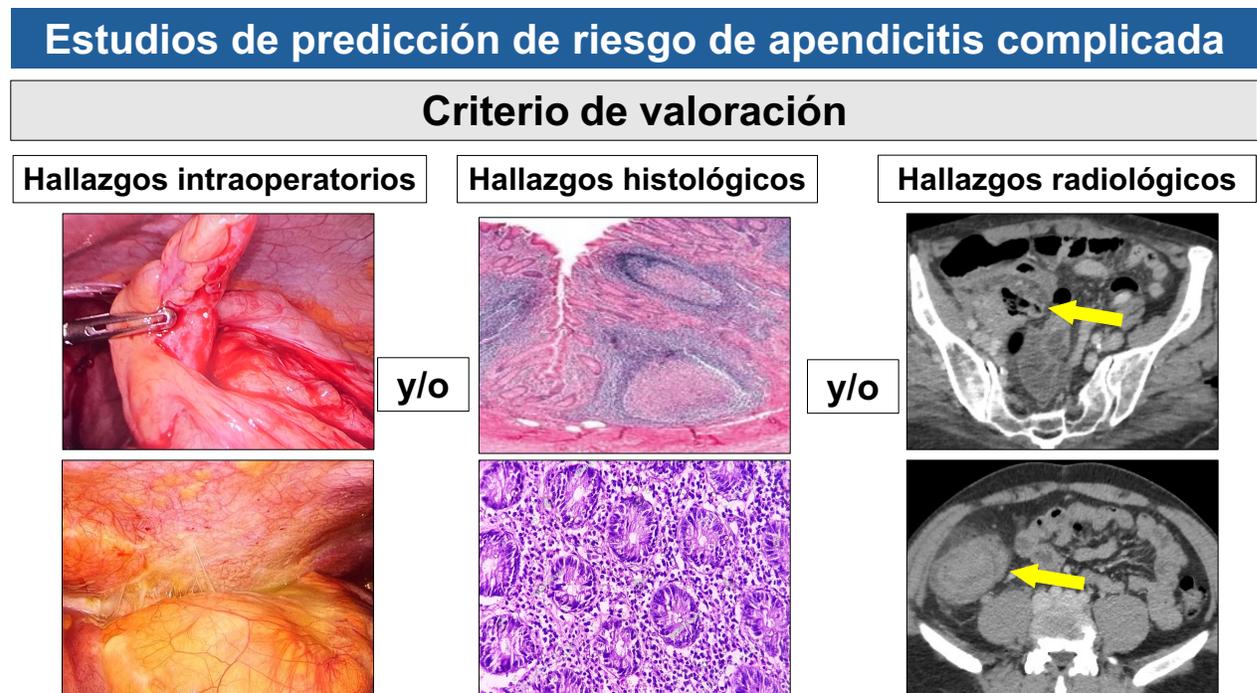
*Figura 12: Definición y clasificación utilizadas en estudios de predicción de riesgo de apendicitis complicada.*

La definición de apendicitis complicada varía entre estudios.<sup>30,40,104</sup> Algunos la describen como gangrenosa y/o perforada,<sup>48,54,79,100,103,104,106-110</sup> mientras que otros incluyen peritonitis,<sup>30</sup> inflamación transmural con presencia de pus (intramural o extramural, con o sin perforación),<sup>105</sup> o apendicolito (Figura 12).<sup>56,123,134,135</sup> Además, hay variabilidad en los criterios radiológicos usados. Por ejemplo, la presencia de apendicolito se ha asociado a mayor fracaso del tratamiento médico y a recurrencia,<sup>35,143,215</sup> por su vinculación con la complicada.<sup>35,37,48,143</sup> En relación con este punto, algunos ECA han optado por excluir a pacientes con apendicolito,<sup>123,135</sup> mientras que

otros los han incluido (Tabla 6).<sup>35,142,143</sup> Algunas herramientas de predicción de gravedad usan la presencia de apendicolito como criterio para diferenciar formas complicadas.<sup>30,107</sup>

### 15.3.2. Heterogeneidad en el criterio de valoración

Existe controversia acerca de si la gravedad de la apendicitis debe determinarse en base al informe quirúrgico, al análisis histológico o a las pruebas de imagen.<sup>98,101,102</sup> Muchos estudios utilizan sólo el examen anatomopatológico como patrón de oro,<sup>54,70,99,100,105,106,108–110</sup> otros la evaluación intraoperatoria.<sup>79,101,102</sup> Algunos combinan la evaluación intraoperatoria con el examen histológico,<sup>30,40,66,98,103,104,216</sup> mientras que sólo unos pocos añaden pruebas radiológicas<sup>107,217</sup> (Figura 13 y Tabla 12).



**Figura 13:** Criterio de valoración utilizado en estudios de predicción de riesgo de apendicitis complicada.

**Tabla 12:** Criterio de valoración usado en estudios de predicción de la gravedad de la apendicitis aguda al ingreso.

	Intraop	AP	Intraop + AP	Intraop + AP + pruebas imagen
Atema et al. <sup>30</sup>			x	
Imaoka et al. <sup>100</sup>		x		
Avanesov et al. <sup>104</sup>			x	
Kim et al. <sup>103</sup>			x	
Xu et al. <sup>109</sup>		x		
Kobayashi et al. <sup>107</sup>				x
Aydin et al. <sup>99</sup>		x		
Nuestro estudio. <sup>114</sup>	x			
Kang et al. <sup>108</sup>		x		
Bröker et al. <sup>102</sup>	x			
Eddama et al. <sup>105</sup>		x		
García-Amador et al. <sup>106</sup>		x		
Hasson et al. <sup>54</sup>		x		
Farooqui et al. <sup>98</sup>			x	
Patmano et al. <sup>101</sup>	x			

*Intraop: hallazgos intraoperatorios; AP: examen anatomo-patológico.*

**Tabla 13:** Sistema de gradación de la apendicitis basado en hallazgos clínicos, de imagen y laparoscópicos propuesto por Gomes et al.<sup>23</sup>

<b>Apendicitis no complicada</b>	
<b>Grado 0</b>	Apéndice de aspecto normal (endo-apendicitis / peri-apendicitis)
<b>Grado 1</b>	Apéndice inflamado (hiperemia, edema con o sin fibrina y sin o poco líquido pericólico)
<b>Apendicitis complicada</b>	
<b>Grado 2</b>	Necrosis
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segmentaria (con poco o sin líquido pericólico)</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De la base (con poco o sin líquido pericólico)</li> </ul>
<b>Grado 3</b>	Tumor inflamatorio
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flemón</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absceso &lt;5 cm, sin aire libre peritoneal</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absceso &gt;5 cm, sin aire libre peritoneal</li> </ul>
<b>Grado 4</b>	Perforación, peritonitis difusa, con o sin aire libre peritoneal

A lo largo del tiempo, la clasificación de gravedad de la apendicitis ha experimentado modificaciones, y han surgido nuevas propuestas. En 2015, Gomes et al. introdujeron un sistema de clasificación basado en hallazgos clínicos, de imagen y laparoscópicos (Tabla 13).<sup>23</sup> Nuestra propuesta, tomada de POSSUM, se basa en la presencia de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal (PSI), según la apreciación del cirujano durante la intervención quirúrgica.<sup>218</sup> Algunos estudios proponen que siempre se debería cultivar el líquido peritoneal.<sup>219</sup>

### ***15.3.3. Análisis de beneficios y limitaciones***

#### *15.3.3.1. Evaluación intraoperatoria*

La clasificación de la gravedad de la apendicitis basada meramente en el aspecto macroscópico intraoperatorio del apéndice puede no reflejar adecuadamente el curso clínico esperado. El estudio de Gomes et al.<sup>23</sup> reveló que algunas apendicitis, clasificadas como no complicadas según los hallazgos laparoscópicos (Grado 1 en la clasificación de Gomes), presentaban una importante exudación en la cavidad abdominal, con presencia de bacterias gramnegativas en el 10 % de las muestras analizadas. Estos datos podrían explicar en parte que ciertas apendicitis catalogadas como simples durante una apendicectomía, puedan complicarse con el desarrollo de peritonitis postoperatoria y abscesos intraabdominales. Por otro lado, en la apendicitis complicada con necrosis segmentaria (Grado 2A en la clasificación de Gomes) la necrosis fue un fenómeno aislado, restringido al apéndice, y con poca o ninguna exudación local. La mayoría de estos pacientes se recuperaron sin complicaciones y fueron dados de alta al día siguiente, con un curso clínico comparable al de aquellos con apendicitis no complicada.<sup>23</sup> Estos hallazgos sugieren que

los criterios que se basan exclusivamente en evaluación intraoperatoria del apéndice, podrían beneficiarse de incorporar la presencia de contaminación o contenido PSI en la cavidad peritoneal.<sup>23,38</sup> Otro inconveniente de la valoración basada en los hallazgos quirúrgicos es la variabilidad inter-observador. Sin embargo, se ha demostrado que ésta puede disminuir mediante la implementación de un sistema de clasificación estandarizado.<sup>220</sup>

Según algunos estudios, los hallazgos quirúrgicos deben prevalecer sobre el informe patológico por diversas razones. La definición a partir de observaciones intraoperatorias se alinea con los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10), específicamente K35.0 (apendicitis con absceso peritoneal) y K35.1 (apendicitis con peritonitis generalizada). El tratamiento subsiguiente con antibióticos depende de la evaluación realizada por el cirujano.<sup>102,221,222</sup> Las micro-perforaciones del apéndice pueden ser difíciles de confirmar mediante examen histológico o radiológico mientras que el cirujano podría detectarlas indirectamente al observar una peritonitis intraoperatoria, condición asociada con peores resultados clínicos postoperatorios.<sup>211,221,223</sup>

La nueva propuesta de clasificación de la apendicitis desarrollada por Gomes et al., resulta compleja, ya que comprende numerosos ítems y subgrupos que cubren distintos aspectos de la enfermedad (Tabla 13).<sup>23</sup> Nuestro planteamiento, en cambio, únicamente tiene en cuenta la presencia de contenido PSI intraperitoneal, por lo que se presenta como una alternativa más sencilla y reproducible.

### *15.3.3.2. Evaluación anatomopatológica*

Aunque la clasificación de la gravedad basada en el informe histológico ofrece una evaluación más objetiva, puede no reflejar fielmente el curso postoperatorio en comparación con la evaluación intraoperatoria realizada por el cirujano.<sup>54</sup> Un estudio holandés multicéntrico prospectivo que incluyó 1.850 pacientes investigó la concordancia entre los hallazgos intraoperatorios e histológicos, así como su influencia en los resultados quirúrgicos y las complicaciones postoperatorias. Los resultados revelaron que la evaluación intraoperatoria tiene más relevancia clínica y podría ser un predictor más fiable del resultado postoperatorio que el análisis histológico.<sup>221</sup> Por otro lado, la falta de criterios histológicos uniformes resulta en una terminología inconsistente. Por ejemplo, el término "apendicitis supurativa" suele ser incorrectamente empleado para referirse a la inflamación limitada a la mucosa y submucosa del apéndice. Esto es potencialmente engañoso, ya que "apendicitis supurativa" generalmente se utiliza como sinónimo de "apendicitis flemonosa", que implica una inflamación más extensa y severa.<sup>223</sup>

### *15.3.3.3. Concordancia entre evaluación intraoperatoria e histológica*

En términos generales, la concordancia entre la evaluación quirúrgica y la histología es más alta en casos menos graves y disminuye conforme aumenta la gravedad de la enfermedad, con valores de Kappa que oscilan entre 0,45 y 0,25. En enfermos con apendicitis más avanzada, los cirujanos a menudo estiman que la gravedad es mayor en comparación con los hallazgos histológicos.<sup>102,221,224,225</sup> Varios estudios muestran que, aproximadamente, la mitad de los

apéndices diagnosticados como gangrenosos o perforados durante la intervención son clasificados como flemones en el informe histológico.<sup>221,224,225</sup> La falta de concordancia puede deberse a varios factores. Por un lado, puede surgir por daños mecánicos en el apéndice durante la cirugía, o porque el cirujano no registró adecuadamente la perforación o la presencia de líquido purulento. Por otro lado, es posible que el examen histológico no fuera exhaustivo, y se limitara a confirmar la apendicitis sin buscar específicamente una perforación; o que se tratara de una micro-perforación que, debido a su pequeño tamaño, no fuera detectada por el patólogo, pero sí por el cirujano en forma de peritonitis intraoperatoria.<sup>102,221,223</sup> La evaluación del cirujano también podría estar influida por hallazgos durante la exploración que pudieran simular una apendicitis perforada, aun cuando en realidad no lo sea.<sup>54</sup>

#### *15.3.3.4. Evaluación radiológica*

Las pruebas de imagen suelen ser específicas pero poco sensibles para distinguir apendicitis complicada y no complicada, o apendicitis perforada y no perforada.<sup>37,38,40,49,56,57,210</sup> Algunos hallazgos radiológicos, como el aire extra-luminal o los abscesos, son altamente específicos, pero tienen baja sensibilidad. La detección de una perforación temprana o micro-perforación mediante TAC puede ser difícil. Basar el diagnóstico exclusivamente en ellos podría pasar por alto casi la mitad de los casos de perforación.<sup>37,38,40,52</sup> Otros indicadores, como la rarefacción de la grasa o el líquido libre peri-apendicular, la peritonitis, y el defecto focal de realce en la pared apendicular, aunque más sensibles, son menos específicos.<sup>38,40,210</sup>

Un estudio mostró que el absceso o la perforación fueron relativamente poco frecuentes en pacientes con apendicitis complicada, sólo en 38,9% de los casos. Otros indicadores como diámetro apendicular superior a 10 mm y rarefacción de la grasa, se observaron en la mayoría de los pacientes con apendicitis complicada (90,4% y 96,2%, respectivamente), pero también fueron comunes en pacientes con apendicitis no complicada (63,6% y 66,2%, respectivamente).<sup>40</sup>

Además, en el apéndice perforado, el diámetro apendicular a menudo resulta imposible de medir mediante estudios de imagen debido a la presencia de abscesos y fluidos circundantes.<sup>110</sup>

Asimismo, el defecto focal de realce en la pared apendicular puede ser un signo potencial de apendicitis complicada, pero estos defectos también pueden ser artefactos y contribuir a una excesiva variabilidad inter-observador.<sup>38,210</sup>

#### **15.4. Nuestra aportación**

Nuestra clasificación se centra en determinar la presencia o ausencia de contenido PSI en la cavidad peritoneal durante el procedimiento quirúrgico. Hemos comprobado que su presencia se asocia a peores resultados clínicos, con independencia de la apariencia del apéndice durante la cirugía o del resultado del examen anatomopatológico posterior. La estratificación de la gravedad basada en la presencia o ausencia de contenido intraperitoneal PSI representa un enfoque innovador y diferente a los utilizados previamente.

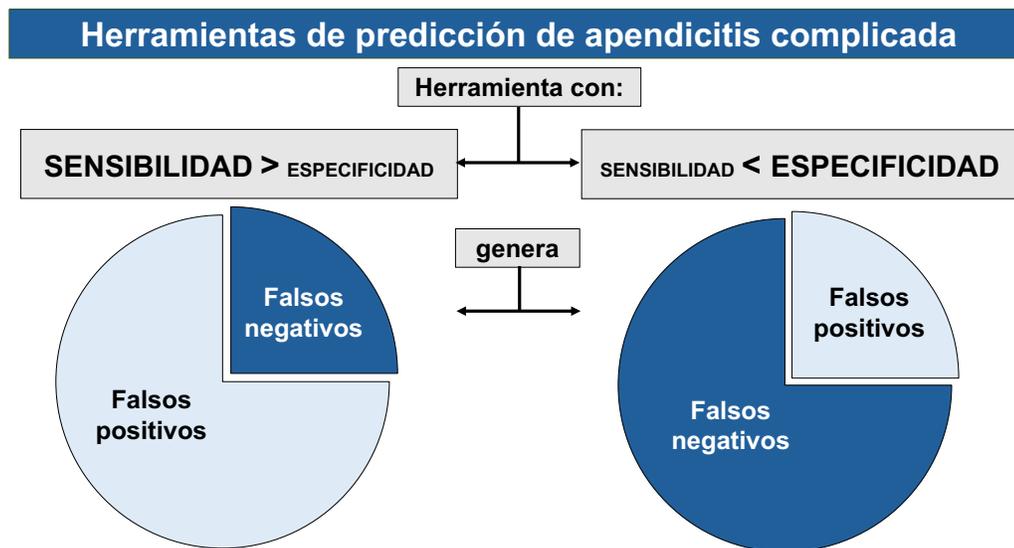
## 15.5. Sumario

La opción de ofrecer un tratamiento médico o quirúrgico en función de la gravedad de la apendicitis continúa siendo controvertida. Esta falta de consenso se refleja en la ausencia de recomendaciones en las guías clínicas,<sup>11,202</sup> y en la variabilidad de estrategias terapéuticas adoptadas por los cirujanos.<sup>192,217,226</sup> Es primordial establecer un criterio de valoración universal, histológico, intraoperatorio y/o radiológico para facilitar la creación de grupos homogéneos de pacientes en los ECAs que permitan comparaciones efectivas entre estudios.<sup>23,48</sup> A partir de ahí, se deberían seleccionar los pacientes candidatos a ser tratados médicamente y aquellos que requirieran intervención quirúrgica.<sup>9,48,51</sup> Un diagnóstico inicial preciso de la gravedad de la apendicitis es clave para el éxito tanto del tratamiento médico como del quirúrgico.<sup>226</sup> En la apendicitis complicada, un diagnóstico acertado influye significativamente en la elección de la técnica quirúrgica, el momento óptimo para la cirugía, o la administración y duración del tratamiento antibiótico, y afecta directamente al manejo clínico y los resultados.<sup>48,99,102,106-109,123,227</sup>

## **16. Herramientas de predicción de la gravedad**

A pesar de que la apendicitis es una de las patologías más comunes en las urgencias quirúrgicas, aún no se dispone de una herramienta preoperatoria confiable para determinar su gravedad.<sup>9,48,56</sup> Es crucial priorizar la sensibilidad sobre la especificidad con el fin de minimizar los falsos negativos (Figura 14). Aunque un falso positivo puede llevar a apendicectomías innecesarias en pacientes que podrían recibir un tratamiento médico, un bajo nivel de sensibilidad puede hacer

que pacientes con apendicitis complicada sean tratados erróneamente con antibióticos, lo que puede aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento conservador (Figura 15).<sup>30,48,108,109,115</sup> Para clasificar la gravedad de la apendicitis sería ideal contar con una herramienta preoperatoria sencilla, fácil de usar, rápida, accesible globalmente en todo momento, coste-efectiva, y segura para el paciente.<sup>89,101,104,106,110,201,211</sup> Sin embargo, actualmente no existe una prueba diagnóstica que cumpla todos estos criterios ideales, y la falta de consenso sobre esta estrategia óptima subraya su complejidad.<sup>9,101</sup>



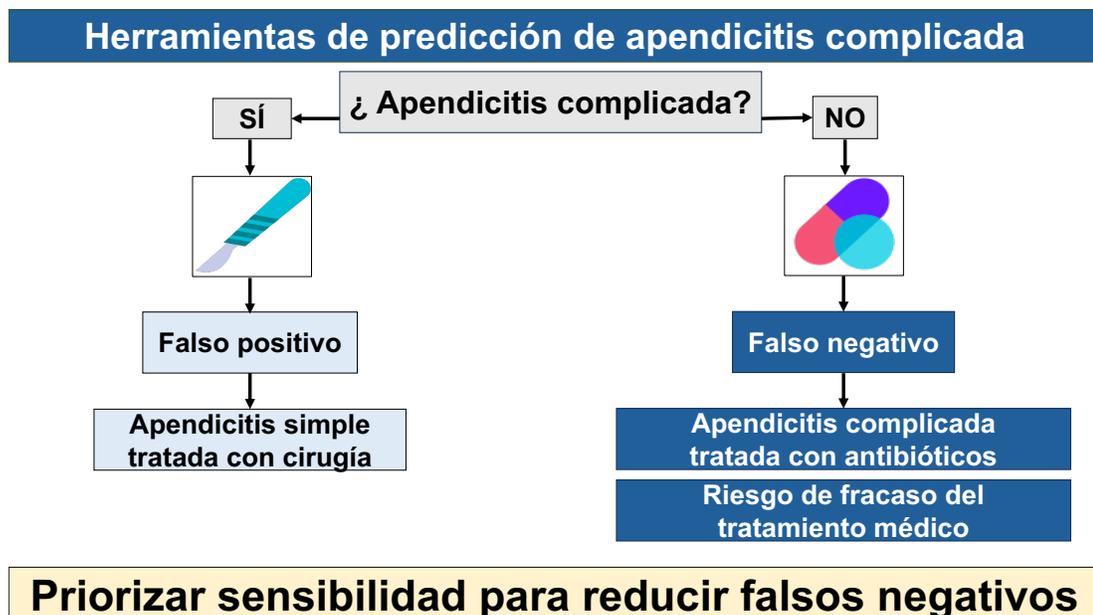
*Figura 14: Sensibilidad y especificidad en la predicción de apendicitis complicada.*

### 16.1. El papel de las pruebas de imagen

En entornos de ingresos medios y altos, donde el acceso a pruebas de imagen avanzadas es más factible, su implementación rutinaria es casi un estándar de atención.<sup>48</sup> Sin embargo, aunque la TAC es una herramienta útil, su capacidad para discriminar entre formas simples y complicadas

es baja.<sup>30,37,38,40,51,52,103,109,205,210</sup> Tanto TAC como ecografía alcanzan alta especificidad, pero baja sensibilidad.<sup>37,38,40,49,56,57,210</sup> Por otro lado, los resultados con el uso de ecografía seguida de TAC condicional y/o RMN han sido igualmente insatisfactorios. A su vez, la RMN no supera en precisión a la ecografía para identificar apendicitis perforada.<sup>52</sup>

A pesar de las mejoras en resolución espacial y velocidad de captura de imágenes, las nuevas modalidades de TAC multi-detector o multi-sección no han logrado incrementar la precisión en la evaluación de la gravedad.<sup>35,38,142,210</sup> Una reciente revisión sistemática y metaanálisis evaluó la ecografía, TAC y/o RMN, y utilizó como patrón oro tanto los hallazgos intraoperatorios como los histológicos. Once estudios emplearon TAC, nueve con la versión multidetector,<sup>41,49,210,228-233</sup> y obtuvieron una sensibilidad de 78%, especificidad de 91%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 93%. Por estas razones, muchos investigadores coinciden en la necesidad de integrar múltiples modalidades diagnósticas, especialmente si puede dictar el enfoque terapéutico.<sup>49,56,118,147</sup>



*Figura 15: Sensibilidad y especificidad en la predicción de apendicitis complicada.*

## **16.2. Herramientas utilizadas en ensayos controlados aleatorizados**

La mayoría de los ECA que compararon la eficacia del tratamiento médico frente al quirúrgico se centró en seleccionar únicamente pacientes con apendicitis no complicada para su posterior aleatorización a apendicectomía urgente o tratamiento antibiótico, y excluyó aquellos con formas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, se detectaron casos de apendicitis complicada dentro del grupo asignado a cirugía, con tasas que variaron considerablemente según el método de selección empleado, como se detalla en la Tabla 14.

Eriksson et al.<sup>131</sup>, excluyeron pacientes con peritonitis generalizada mediante el uso combinado de hallazgos clínicos, datos de laboratorio y pruebas de imagen, y encontraron una tasa de apendicitis perforada de 5% en los apendicectomizados. Styrud et al.<sup>140</sup> y el estudio ASAA,<sup>119</sup> seleccionaron pacientes sin pruebas de imagen, y encontraron una tasa imprevista de apendicitis perforada según el informe histológico del 5% y 8,3%, respectivamente. Vons et al.<sup>35</sup>, Talan et al.<sup>142</sup> y Salminen et al.<sup>123</sup> utilizaron TAC de forma exclusiva y encontraron una tasa de apendicitis complicada del 18%, 28,6% y 1,5%, respectivamente. Otros ECA optaron por una combinación de pruebas de imagen para seleccionar a pacientes con apendicitis simple.<sup>135,143</sup> A pesar de ello, en el estudio de Flum et al.<sup>143</sup>, el 15% de los pacientes aleatorizados a cirugía presentó apendicitis perforada (Tabla 14). Estos resultados demuestran que la TAC, sólo o combinada con otras pruebas de imagen, no garantiza la detección de apendicitis complicada, y subrayan la necesidad de explorar nuevas alternativas.<sup>35,118,235</sup>

**Tabla 14:** Métodos de selección de pacientes y resultados en ensayos controlados aleatorizados y estudios prospectivos para el tratamiento de la apendicitis aguda.

	Método de selección	Tasa de apendicitis complicada en pacientes tratados con cirugía	
		% Gangrenosa	% Perforada
Eriksson et al. <sup>131</sup>	Clínica + laboratorio + pruebas de imagen	40	5
Hansson et al. <sup>141</sup>		16,8	20
Malik et al. <sup>55</sup>		37,5	5
Turhan et al. <sup>234</sup>		n.e.	19
Styrud et al. <sup>140</sup>	Clínica + laboratorio	n.e.	5
Ceresoli et al. <sup>119</sup>		n.e.	8,3
Vons et al. <sup>35</sup>	Sólo TAC	n.e.	18
Salminen et al. <sup>123</sup>		n.e.	1,5
Talan et al. <sup>142</sup>		28,6	n.e.
Flum et al. <sup>143</sup>	TAC + ECO + RMN	n.e.	15
O'Leary et al. <sup>135</sup>		n.e.	n.e.

TAC, Tomografía axial computarizada; ECO, Ecografía; RMN, Resonancia magnética nuclear; n.e., no especificado.

### **16.3. Utilidad**

La evaluación de modelos predictivos constituye el primer paso para asignar a los pacientes a un tratamiento médico o quirúrgico según la gravedad de la apendicitis. Un protocolo específico mejora la selección de pacientes,<sup>51,54,215</sup> contribuye a la reducción del tiempo de espera quirúrgico y estancia hospitalaria,<sup>236,237</sup> y facilita las decisiones en la cirugía de urgencia. Todo ello alivia la carga del personal sanitario y optimiza la gestión de recursos, especialmente fuera del horario laboral.<sup>100</sup>

Hansson et al.<sup>54</sup> evaluaron la eficacia de una estrategia diagnóstica basada en variables clínicas y de laboratorio para seleccionar enfermos con sospecha de apendicitis flemonosa u otras condiciones no quirúrgicas, aptos para tratamiento médico inicial. Su método predijo con un 88% de precisión la apendicitis flemonosa, y confirmó un 89% de éxito en el tratamiento médico, una cifra superior al 77% de éxito en el tratamiento con antibióticos en un grupo control obtenido de otro estudio.<sup>238</sup>

Xu et al.<sup>109</sup> aplicaron un nomograma de predicción, que incluye dos parámetros séricos y uno radiológico. Los enfermos que respondieron favorablemente al tratamiento médico en los primeros 30 días mostraron puntuaciones significativamente más bajas en el nomograma en comparación con aquellos en los que fracasó. Una puntuación superior a 11 resultó ser un factor de riesgo independiente de fracaso del tratamiento conservador en el análisis multivariable, con un área bajo la curva de 0,82.

## 16.4. Limitaciones y fortalezas

### 16.4.1. Relacionadas con la herramienta de predicción

#### 16.4.1.1. Complejidad y facilidad de uso

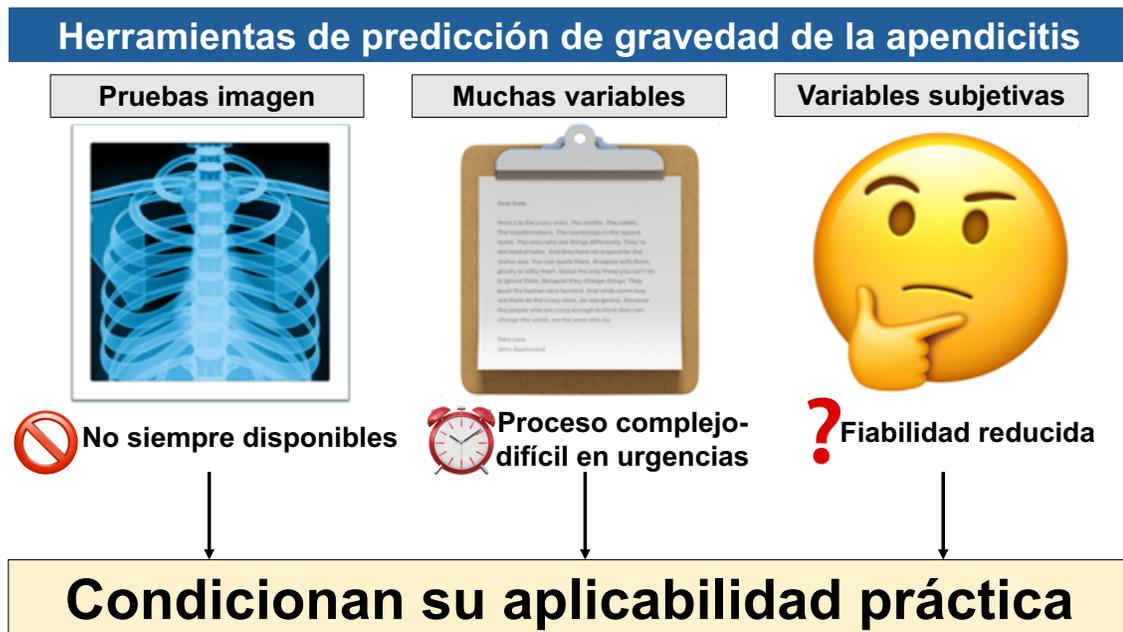
Los sistemas de puntuación de Atema et al.<sup>30</sup> y Avanesov et al.<sup>104</sup>, incorporan múltiples variables, lo que dificulta su implementación en la práctica clínica diaria. Los modelos como el de Imaoka y el de Kobayashi utilizan sólo tres variables, logran una precisión similar, y ofrecen una solución más eficiente y manejable en entornos de urgencia (Tabla 2).<sup>40,107,110</sup>

Los nomogramas digitales proporcionan una representación gráfica y permiten obtener estimaciones rápidas. Además, la representación visual de los nomogramas digitales facilita la interpretación de los resultados por parte de los médicos y mejora la comprensión por parte de los pacientes.<sup>109</sup> Adicionalmente, nuestro nomograma incorpora conexión a internet para el cálculo del resultado. Eddama et al.<sup>105</sup> también adaptaron su ecuación a una aplicación web ([www.appendistat.com](http://www.appendistat.com)), pero actualmente no está operativa.

#### 16.4.1.2. Objetividad de las variables

La inclusión de variables subjetivas y difíciles de cuantificar, como son duración de los síntomas,<sup>30,102,104,106</sup> o intensidad del dolor,<sup>108</sup> puede introducir sesgos y confusión, y disminuir la precisión y fiabilidad de las estimaciones. De manera similar, los modelos que incorporan

hallazgos ecográficos dependen en gran medida de la interpretación subjetiva y de la experiencia del radiólogo, lo que puede introducir variabilidad en el diagnóstico (Figura 16).<sup>30</sup> En contraste, el uso de variables sencillas y objetivas amplía su aplicabilidad y utilización tanto por profesionales sanitarios con amplia experiencia como por aquellos con menos bagaje en la atención de urgencias. Esto simplifica la toma de decisiones rápidas y precisas.<sup>105,110</sup>



**Figura 16:** Características de las herramientas de predicción de la gravedad de la apendicitis.

#### 16.4.1.3. Precisión

Entre las herramientas de predicción que incluyen pruebas de imagen, el nomograma de Xu et al.,<sup>109</sup> así como los sistemas de puntuación desarrollados por Kim et al.<sup>103</sup> y Atema et al.<sup>30</sup>, sobresalen por su excelente rendimiento discriminativo. Descata el de Avanesov et al.<sup>104</sup>, que alcanza un área bajo la curva superior a 0,90. Por otro lado, el modelo de puntuación de

Kobayashi et al.<sup>107</sup> que también incluye pruebas de imagen obtuvo un área bajo la curva de 0,78, pero su amplio intervalo de confianza de 0,51 a 1 cuestiona su precisión.

Entre los sistemas de puntuación que usan exclusivamente variables clínicas y/o de laboratorio, se distingue por su precisión el de Kang et al.<sup>108</sup> con AUC de 0,85. Su principal limitación radica en la utilización de variables subjetivas, difíciles de cuantificar y poco reproducibles, como por ejemplo el dolor. Tanto nuestro sistema como otros que emplean únicamente variables clínicas y de laboratorio, presentan una precisión moderada, con valores del área bajo la curva entre 0,7 y 0,8.<sup>54,98,105,106</sup> Sin embargo, no todas las publicaciones muestran este indicador clave de precisión diagnóstica (Tabla 3).<sup>99-102</sup>

#### ***16.4.2. Relacionadas con el estudio***

La mayoría de sistemas de predicción de apendicitis complicada derivan de estudios retrospectivos (Tabla 15). Por contra, la recolección prospectiva de datos y la inclusión de pacientes consecutivos aumentan el rigor metodológico y reducen los sesgos de selección. Por otro lado, el tamaño de la muestra y la colaboración entre múltiples centros hospitalarios aumenta la potencia estadística, generalización y aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica (Figura 17).

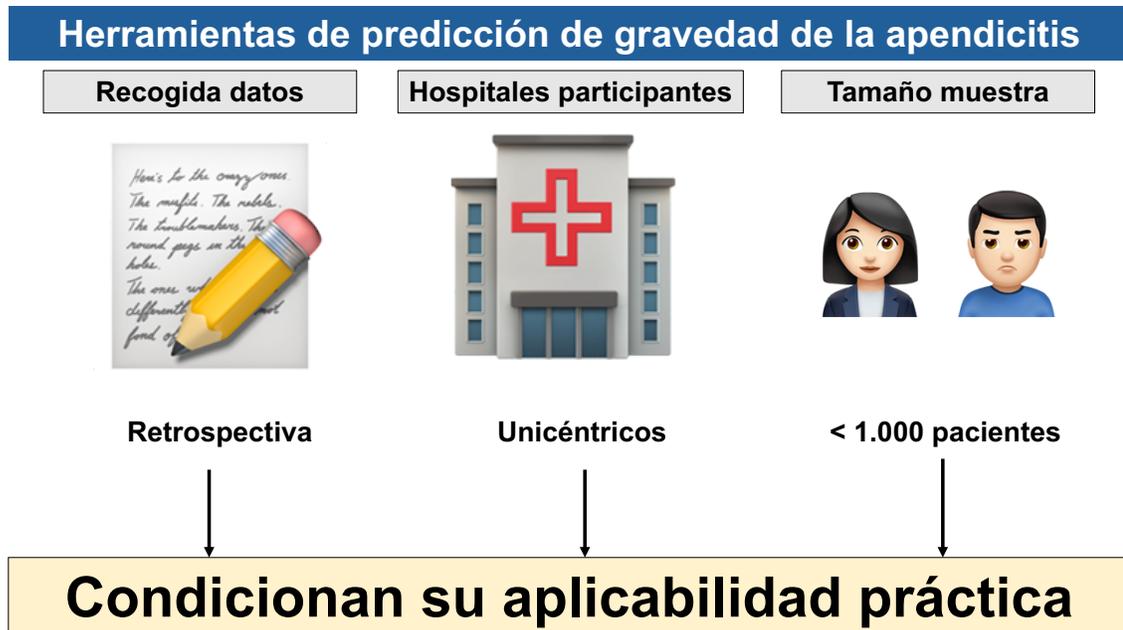
**Tabla 15:** Estudios que han desarrollado herramientas para predecir la gravedad de la apendicitis aguda al ingreso.

	Naturaleza del estudio		Tipo		n	Pacientes consecutivos		Validación
	Prospectivo	Retrospectivo	Uni-C	Multi-C		Si	No	
Atema et al. <sup>30</sup>	x*			x	395	**		Interna + Externa
Imaoka et al. <sup>100</sup>		x	x		172		x	Interna + Externa
Avanesov et al. <sup>104</sup>		x	x		200	x		Interna + Externa
Kim et al. <sup>103</sup>		x	x		351		x	-
Xu et al. <sup>109</sup>		x	x		543	x		Interna
Kobayashi et al. <sup>107</sup>		x	x		151		x	Interna
Nuestro estudio. <sup>114</sup>	x*			x	2645	x		Interna
Kang et al. <sup>108</sup>		x	x		236		x	-
Bröker et al. <sup>102</sup>		x	x		498	x		-
Eddama et al. <sup>105</sup>		x		x	895		x	-
García-Amador et al. <sup>106</sup>		x		x	284		x	-
Farooqui et al. <sup>98</sup>	x*		x		700		x	-
Aydin et al. <sup>99</sup>		x	x		195		x	-
Hansson et al. <sup>54</sup>		x		x	384	x		Interna
Patmano et al. <sup>101</sup>		x	x		530		x	-

\* , análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente; \*\*, pacientes consecutivos sólo en uno de los dos estudios que generaron la muestra.

Varios estudios han implementado análisis de validación interna como parte integral del proceso de desarrollo de su sistema de estratificación de la gravedad.<sup>54,100,107,109,112</sup> Sin embargo, una de las principales limitaciones es la falta de validación externa.<sup>48</sup> De las herramientas publicadas en la literatura, sólo tres han sido validadas externamente (Tabla 15). Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de validación externa que evaluó el Scoring System of Appendicitis Severity (SAS). El modelo original no alcanzó los objetivos predefinidos de sensibilidad y valor predictivo negativo, lo que llevó al desarrollo de una versión mejorada denominada SAS 2.0.<sup>113</sup> En las herramientas que utilizan pruebas de imagen, sólo dos describen haber implementado algún tipo de cegamiento.<sup>30,104</sup>

Algunos sistemas de predicción incluyen apendicitis en el seno de otras patologías. Por ejemplo, en el sistema SAS, una puntuación total superior a 6 puede indicar otras patologías quirúrgicas graves como diverticulitis perforada o enfermedad de Crohn.<sup>30</sup> Hansson et al.<sup>54</sup> desarrollaron un modelo matemático basado en tres criterios. Los pacientes que cumplían estos tres criterios tuvieron una probabilidad del 89% de presentar apendicitis flemonosa, pero también dolor abdominal inespecífico, enfermedad inflamatoria intestinal, linfadenitis mesentérica o salpingitis, entre otras. Eddama et al.<sup>105</sup> desarrollaron fórmulas aplicables al conjunto de pacientes con dolor en fosa ilíaca derecha. En cambio, otros sistemas, incluido el nuestro, fueron diseñados para discriminar entre enfermos con apendicitis simple y complicada o entre pacientes con y sin contenido PSI intraperitoneal.<sup>30,54,100,104,109,114</sup>



*Figura 17: Características de las herramientas de predicción de la gravedad de la apendicitis.*

## **17. Nuestra aportación**

Nuestro nomograma es una herramienta de predicción preoperatoria que emplea exclusivamente variables clínicas y de laboratorio. Es el primero, en la categoría de nomograma, que no incorpora pruebas de imagen (Tablas 2 y 3, Figura 18). Las variables utilizadas incluyen la edad, la frecuencia cardíaca, los niveles séricos de urea y sodio, y el recuento de leucocitos. Nuestros hallazgos están en consonancia con la literatura existente, que también identifica edad avanzada,<sup>12,30,54,104–106,212</sup> elevación de recuento de leucocitos y peritonitis,<sup>30,54,98,99,101,105,108,141</sup> como predictores de apendicitis severa. Asimismo, la hiponatremia se ha descrito como un biomarcador de apendicitis perforada.<sup>79,83</sup> También se ha observado una correlación significativa entre la producción de urea postoperatoria y el grado de contaminación intraperitoneal en pacientes con apendicitis.<sup>196</sup> Recientemente, hemos demostrado que la urea sérica, junto con la

edad y la gravedad de la intervención quirúrgica, están asociadas con la morbilidad y mortalidad en cirugía general de urgencia.<sup>184</sup> En el presente estudio hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en el nivel preoperatorio de urea sérica entre pacientes con y sin contenido intraperitoneal PSI.



**Figura 18:** Características de nuestra herramienta de predicción de la gravedad de la apendicitis.

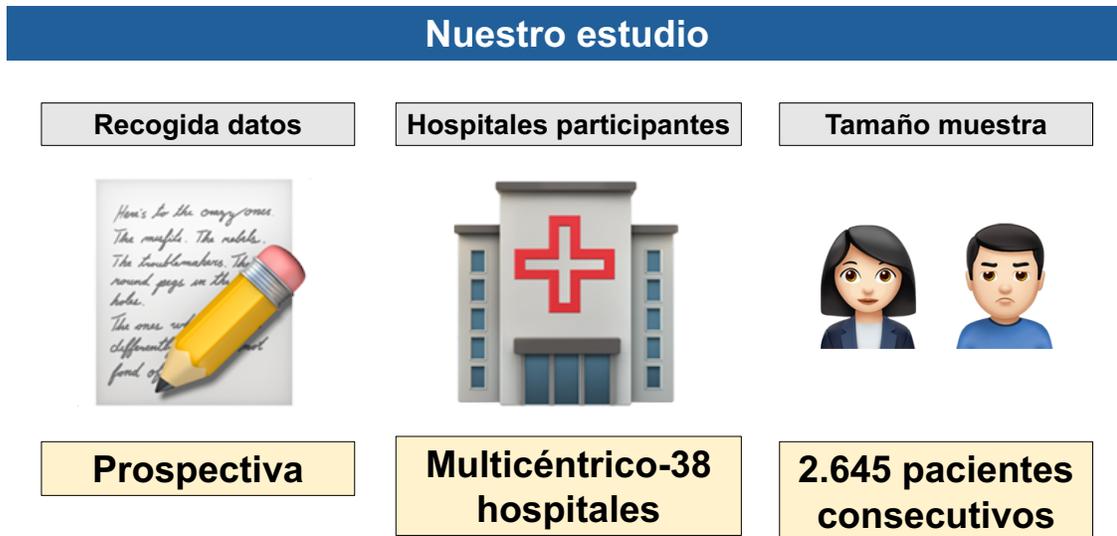
La taquicardia generalmente es atribuible a la activación simpática provocada por el dolor abdominal. Sin embargo, una taquicardia persistente, tras el control del dolor, acompañada de hipotensión, puede ser indicativa de una respuesta inflamatoria sistémica o sepsis.<sup>239</sup> En un estudio que comparó los resultados entre la apendicectomía urgente y el tratamiento antibiótico inicial en pacientes con apendicitis complicada —definida como perforación, gangrena o la presencia de flemón/absceso en hallazgos radiológicos, intraoperatorios y/o histológicos—, se observó que ninguno de los pacientes asignados al tratamiento conservador, según el criterio del cirujano tratante, presentaba una frecuencia cardíaca superior a 100 latidos por minuto a su

llegada a urgencias. La frecuencia cardíaca fue la única diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.<sup>217</sup>

La prevalencia de pacientes con contenido intraperitoneal PSI en nuestro estudio fue 31,7%, dentro del rango de 18 a 35% registrado para la apendicitis complicada en la mayoría de estudios.<sup>6,30,38,212,216</sup> No obstante, que nuestra cifra se sitúe en el límite superior podría atribuirse a que nuestra definición de gravedad abarca un espectro más amplio de formas severas de apendicitis. En concreto, todos aquellos pacientes con contenido PSI en la cavidad peritoneal. Por el contrario, las definiciones convencionales restringen la apendicitis complicada a las variantes gangrenosa o perforada.

### **17.1. Fortalezas de nuestro estudio**

La base de datos utilizada en nuestro estudio procede del proyecto LUCENTUM, una iniciativa multicéntrica de ámbito nacional que incluyó pacientes consecutivos. La información fue registrada de forma prospectiva. Nuestro tamaño muestral es grande, el más amplio publicado hasta la fecha en estudios destinados al desarrollo de herramientas de predicción preoperatoria de la gravedad de la apendicitis (Figura 19). Todas estas características mejoran la precisión y el poder estadístico del estudio, a la vez que aumentan su robustez y reducen los posibles sesgos.



**Figura 19:** Características de nuestra herramienta de predicción de la gravedad de la apendicitis.

La incorporación de variables clínicas objetivas y fáciles de determinar, como la edad y la frecuencia cardíaca, facilita su aplicación en cualquier entorno sanitario. La omisión de pruebas de imagen reduce los costes, agiliza los procesos y evita la exposición a la radiación ionizante. Esto la convierte en una herramienta especialmente valiosa para hospitales periféricos o con recursos limitados que carecen de pruebas radiológicas de urgencia.

Nuestro proyecto cuenta con un enlace web público que proporciona acceso directo al nomograma de una manera rápida y sencilla en cualquier momento y desde cualquier entorno clínico a nivel mundial.

## **17.2. Limitaciones de nuestro estudio y sugerencias**

Entre los marcadores inflamatorios registrados en nuestra base de datos, no se incluyeron la PCR ni otros reactantes de fase aguda como la procalcitonina o el fibrinógeno, que han demostrado una asociación estadísticamente significativa con la predicción de gravedad de la apendicitis en otros estudios.<sup>32,62,63,65–67,69,70,91</sup> Su inclusión, por tanto, podría haber mejorado la precisión del nomograma para predecir el riesgo de presentar contenido intraperitoneal PSI.

En nuestro estudio se constató que los pacientes con presencia de contenido intraperitoneal PSI experimentaron mayor morbilidad postoperatoria. Esto se puede atribuir a formas complicadas de la enfermedad como gangrena y/o perforación, o a una sobreinfección del líquido exudativo resultante de la inflamación en cualquier otro estadio de gravedad. No obstante, nuestro análisis no incluyó cultivos del líquido peritoneal ni exámenes histológicos para confirmar estas hipótesis. Sería interesante evaluar la correlación entre la probabilidad de contenido intraperitoneal PSI estimada por nuestro nomograma y la gravedad histológica de la pieza de apendicectomía junto con los resultados microbiológicos.

## **17.3. ¿Cuál es el potencial y futuras aplicaciones de nuestro nomograma?**

En el marco de un protocolo diagnóstico-terapéutico, nuestro nomograma facilitaría la aplicación de un tratamiento médico o quirúrgico. Los pacientes con alta probabilidad de presentar contenido intraperitoneal PSI serían candidatos adecuados para una apendicectomía urgente, mientras que los de menor riesgo podrían recibir tratamiento antibiótico inicial. Sin embargo,

queda por determinar qué nivel de probabilidad de presentar contenido PSI es apropiado y seguro para justificar la elección del tratamiento quirúrgico en lugar de la terapia antibiótica, y viceversa.

La mayoría de ECA excluyen a pacientes con formas avanzadas de apendicitis. Persiguen comparar ambos tratamientos en una población menos severa, donde el tratamiento antibiótico inicial podría ser efectivo.<sup>35,51,123,131,135,140,143</sup> Sin embargo, hasta la fecha, ningún método ha logrado crear un grupo completamente homogéneo de pacientes en este mismo estadio. En este contexto, nuestro nomograma podría utilizarse para seleccionar pacientes con baja probabilidad de presentar contenido intraperitoneal PSI que, en nuestro análisis, muestran una evolución postoperatoria más favorable. A su vez, aquellos con alta probabilidad de tener este tipo de contenido intraperitoneal y, teóricamente, mejores candidatos para una cirugía urgente inicial quedarían excluidos de estos estudios. En definitiva, nuestro nomograma de predicción de contenido intraperitoneal PSI ofrece una alternativa para la evaluación inicial de la gravedad de la apendicitis y actúa como un potencial instrumento para guiar y respaldar la toma de decisiones médicas en su tratamiento.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

### 18. Conclusiones

- i. La presencia de contenido intraperitoneal PSI en adultos intervenidos por apendicitis se asocia a una mayor morbilidad postoperatoria.
- ii. La edad, la frecuencia cardíaca, la urea sérica, el sodio sérico y el recuento de leucocitos se asocian con el hallazgo de contenido intraperitoneal PSI en adultos intervenidos por apendicitis.
- iii. La combinación de estas variables en un nomograma dinámico predice el riesgo de presentar contenido intraperitoneal PSI en adultos con apendicitis.
- iv. La posibilidad de ofrecer un tratamiento alternativo a la apendicectomía exige una evaluación cuidadosa de la gravedad de los pacientes con apendicitis al ingreso.
- v. Nuestro nomograma proporciona a los médicos una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas en el manejo de la apendicitis según su gravedad.
- vi. La accesibilidad en línea mediante un enlace web público y el uso de variables simples y de bajo coste hacen que nuestro nomograma sea fácilmente implementable a nivel global.

# RESUMEN VISUAL

## RESUMEN VISUAL

### PREDICCIÓN DE CONTENIDO INTRAPERITONEAL PURULENTO, SANGUINOLENTO O INTESTINAL CON DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO SIMPLES EN LA APENDICITIS AGUDA

**Antecedentes:** La predicción de la apendicitis complicada suele basarse en pruebas de imagen (TAC, ecografía) y de laboratorio.

**Objetivo:** Enfoque complementario mediante un criterio de valoración definido por el hallazgo intraoperatorio de contenido intraperitoneal purulento, sanguinolento o intestinal (PSI).

**Métodos:** Identificar variables asociadas a contenido PSI en 2.645 pacientes adultos con apendicitis aguda reclutados durante 6 meses en 38 hospitales.

**Resultados:** En el análisis de regresión logística multivariable de todos los pacientes, dos variables clínicas (**edad y pulso**) y tres variables de laboratorio (urea sérica, sodio sérico y recuento de leucocitos) se asociaron individualmente ( $p < 0,05$ ) con una mayor probabilidad de contenido PSI.

Age, years  
≤ 35

Pulse, beats/min  
>120 or <40

Serum urea, mg/dL  
<45

Serum sodium, mg/mL  
≥136

White blood cell count (x1000)  
4-10

Set x-axis ranges

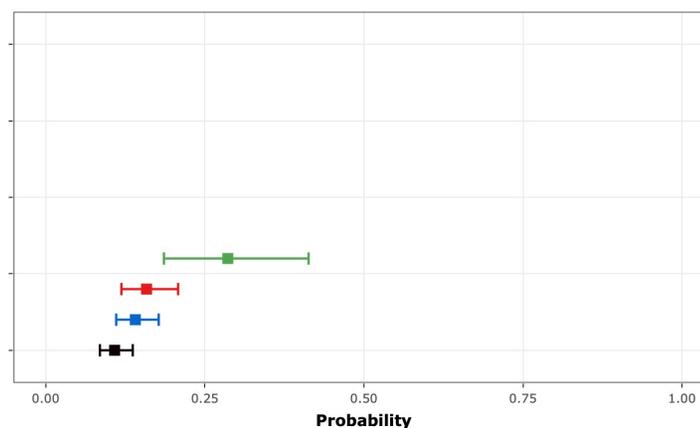
Predict

Press Quit to exit the application

Quit

Graphical Summary Numerical Summary Model Summary

#### 95% Confidence Interval for Response



El nomograma dinámico está accesible en:

<https://hgua.shinyapps.io/AppendicitisPeritonealSoiling/>

**Conclusión:** La introducción de variables clínicas y de laboratorio sencillas en el nomograma dinámico puede ser útil para guiar el manejo inicial de pacientes con apendicitis aguda en entornos con recursos limitados.

# BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

### 20. Bibliografía

1. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol.* 2016;186(1):1-9. doi:10.1111/cei.12821
2. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012;36(12):2787-2794. doi:10.1007/s00268-012-1749-z
3. Guan L, Liu Z, Pan G, et al. The global, regional, and national burden of appendicitis in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):44. doi:10.1186/s12876-023-02678-7
4. Wickramasinghe DP, Xavier C, Samarasekera DN. The Worldwide Epidemiology of Acute Appendicitis: An Analysis of the Global Health Data Exchange Dataset. *World J Surg.* 2021;45(7):1999-2008. doi:10.1007/s00268-021-06077-5
5. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, et al. The Global Incidence of Appendicitis. *Ann Surg.* 2017;266(2):237-241. doi:10.1097/SLA.0000000000002188
6. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe R V. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132(5):910-925. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115734

7. Augustin T, Cagir B, VanderMeer TJ. Characteristics of perforated appendicitis: effect of delay is confounded by age and gender. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1223-1231. doi:10.1007/s11605-011-1486-x
8. Jones MW, Lopez RA, Deppen JG. *Appendicitis.*; 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30115448>
9. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet.* 2015;386(10000):1278-1287. doi:10.1016/S0140-6736(15)00275-5
10. Cheng Y, Xiong X, Lu J, Wu S, Zhou R, Cheng N. Early versus delayed appendectomy for appendiceal phlegmon or abscess. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD011670. doi:10.1002/14651858.CD011670.pub2
11. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World Journal of Emergency Surgery.* 2020;15(1):1-42. doi:10.1186/s13017-020-00306-3
12. Güller U, Rosella L, McCall J, Brügger LE, Candinas D. Negative appendectomy and perforation rates in patients undergoing laparoscopic surgery for suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2011;98(4):589-595. doi:10.1002/bjs.7395
13. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11). doi:10.1002/14651858.CD008359.pub2
14. Liu ZH, Li C, Zhang XW, Kang L, Wang JP. Meta-analysis of the therapeutic effects of antibiotic versus appendectomy for the treatment of acute appendicitis. *Exp Ther Med.* 2014;7(5):1181-1186. doi:10.3892/etm.2014.1584

15. Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2007;246(5):741-748.  
doi:10.1097/SLA.0B013E31811F3F9F
16. Romano A, Parikh P, Byers P, Namias N. Simple acute appendicitis versus non-perforated gangrenous appendicitis: Is there a difference in the rate of post-operative infectious complications? *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(5):517-520. doi:10.1089/sur.2013.106
17. de Wijckerslooth EML, van den Boom AL, Wijnhoven BPL. Variation in Classification and Postoperative Management of Complex Appendicitis: A European Survey. *World J Surg.* 2019;43(2):439-446. doi:10.1007/s00268-018-4806-4
18. Yu MC, Feng Y jun, Wang W, Fan W, Cheng H tao, Xu J. Is laparoscopic appendectomy feasible for complicated appendicitis ?A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 2017;40(2017):187-197. doi:10.1016/j.ijssu.2017.03.022
19. Reuter A, Rogge L, Monahan M, et al. Global economic burden of unmet surgical need for appendicitis. *Br J Surg.* 2022;109(10):995-1003. doi:10.1093/bjs/znac195
20. Williams BM, Purcell LN, Varela C, Gallaher J, Charles A. Appendicitis Mortality in a Resource-Limited Setting: Issues of Access and Failure to Rescue. *Journal of Surgical Research.* 2021;259:320-325. doi:10.1016/j.jss.2020.09.030
21. Andreu-Ballester JC, González-Sánchez A, Ballester F, et al. Epidemiology of appendectomy and appendicitis in the Valencian community (Spain), 1998-2007. *Dig Surg.* 2009;26(5):406-412. doi:10.1159/000235956
22. Alore EA, Ward JL, Todd SR, et al. Population-level outcomes of early versus delayed appendectomy for acute appendicitis using the American College of Surgeons National

- Surgical Quality Improvement Program. *J Surg Res.* 2018;229:234-242.  
doi:10.1016/j.jss.2018.04.011
23. Gomes CA, Sartelli M, Di Saverio S, et al. Acute appendicitis: proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. *World J Emerg Surg.* 2015;10(1):60. doi:10.1186/s13017-015-0053-2
24. Weiser TG, Uribe-Leitz T, Fu R, et al. Variability in mortality after caesarean delivery, appendectomy, and groin hernia repair in low-income and middle-income countries: implications for expanding surgical services. *The Lancet.* 2015;385:S34.  
doi:10.1016/s0140-6736(15)60829-7
25. Saar S, Talving P, Laos J, et al. Delay Between Onset of Symptoms and Surgery in Acute Appendicitis Increases Perioperative Morbidity: A Prospective Study. *World J Surg.* 2016;40(6):1308-1314. doi:10.1007/s00268-016-3416-2
26. Fair BA, Kubasiak JC, Janssen I, et al. The impact of operative timing on outcomes of appendicitis: a National Surgical Quality Improvement Project analysis. *Am J Surg.* 2015;209(3):498-502. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.10.013
27. Bickell NA, Aufses AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):401-406.  
doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.016
28. Kong VY, van de Linde S, Aldous C, Handley JJ, Clarke DL. Quantifying the disparity in outcome between urban and rural patients with acute appendicitis in South Africa. *South African Medical Journal.* 2013;103(10):742-745. doi:10.7196/samj.7109
29. Petroze RT. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery (Br J Surg 2014; 101: E9-e22). *British Journal of Surgery.* 2014;101(1):2183. doi:10.1002/bjs.9376

30. Atema JJ, Van Rossem CC, Leeuwenburgh MM, Stoker J, Boermeester MA. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *British Journal of Surgery*. 2015;102(8):979-990. doi:10.1002/bjs.9835
31. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: Evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2014;15(7):859-871. doi:10.5811/westjem.2014.9.21568
32. Van Den Worm L, Georgiou E, De Klerk M. C-reactive protein as a predictor of severity of appendicitis. *South African Journal of Surgery*. 2017;55(2):14-17.
33. Pérez-Soto RH, Ponce de León-Ballesteros G, Álvarez-Bautista F, Trolle-Silva AM, Medina-Franco H. Thrombocytosis and Hyponatremia as Predictors of Complicated Acute Appendicitis. Predictors of Appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2021;261:369-375. doi:10.1016/j.jss.2020.12.050
34. Bom WJ, Bolmers MD, Gans SL, et al. Discriminating complicated from uncomplicated appendicitis by ultrasound imaging, computed tomography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *BJS Open*. 2021;5(2). doi:10.1093/bjsopen/zraa030
35. Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9777):1573-1579. doi:10.1016/S0140-6736(11)60410-8
36. Krajewski S, Brown J, Phang PT, Raval M, Brown CJ. Impact of computed tomography of the abdomen on clinical outcomes in patients with acute right lower quadrant pain: A meta-analysis. *Canadian Journal of Surgery*. 2011;54(1):43-53. doi:10.1503/cjs.023509

37. Kim HY, Park JH, Lee YJ, Lee SS, Jeon JJ, Lee KH. Systematic review and meta-Analysis of CT features for differentiating complicated and uncomplicated appendicitis. *Radiology*. 2018;287(1):104-115. doi:10.1148/radiol.2017171260
38. Bixby SD, Lucey BC, Soto JA, Theyson JM, Ozonoff A, Varghese JC. Perforated versus nonperforated acute appendicitis: Accuracy of multidetector CT detection. *Radiology*. 2006;241(3):780-786. doi:10.1148/radiol.2413051896
39. Gaskill CE, Simianu V V, Carnell J, et al. Use of Computed Tomography to Determine Perforation in Patients With Acute Appendicitis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2018;47(1):6-9. doi:10.1067/j.cpradiol.2016.12.002
40. Fujiwara K, Abe A, Masatsugu T, Hirano T, Hiraka K, Sada M. Usefulness of several factors and clinical scoring models in preoperative diagnosis of complicated appendicitis. *PLoS One*. 2021;16(7 July). doi:10.1371/journal.pone.0255253
41. Suh SW, Choi YS, Park JM, 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):72-75. doi:10.1097/SLE.0b013e31820e762c
42. Rogers W, Hoffman J, Noori N. Harms of CT scanning prior to surgery for suspected appendicitis. *Evid Based Med*. 2015;20(1):3-4. doi:10.1136/ebmed-2014-110075
43. García-Amador C, Arteaga Peralta V, de la Plaza Llamas R, Torralba M, Medina Velasco A, Ramia JM. Evaluation of Preoperative Clinical and Serological Determinations in Complicated Acute Appendicitis: A Score for Predicting Complicated Appendicitis. *Cir Esp*. 2021;99(4):282-288. doi:10.1016/J.CIRESP.2020.05.031

44. Berrington De González A, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2071-2077. doi:10.1001/archinternmed.2009.440
45. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2078-2086. doi:10.1001/archinternmed.2009.427
46. Smith-Bindman R. Is computed tomography safe? *N Engl J Med.* 2010;363(1):1-4. doi:10.1056/NEJMp1002530
47. Armao D, Smith JK. The health risks of ionizing radiation from computed tomography. *N C Med J.* 2014;75(2):126-131. doi:10.18043/ncm.75.2.126
48. Bom WJ, Scheijmans JCG, Salminen P, Boermeester MA. Diagnosis of Uncomplicated and Complicated Appendicitis in Adults. *Scand J Surg.* 2021;110(2):170-179. doi:10.1177/14574969211008330
49. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1596-1605. doi:10.1056/NEJMoa1110734
50. Sippola S, Virtanen J, Tammilehto V, et al. The Accuracy of Low-dose Computed Tomography Protocol in Patients With Suspected Acute Appendicitis: The OPTICAP Study. *Ann Surg.* 2020;271(2):332-338. doi:10.1097/SLA.0000000000002976
51. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conser. *Ann Surg.* 2014;260(1):109-117. doi:10.1097/SLA.0000000000000560

52. Leeuwenburgh MMN, Wiezer MJ, Wiarda BM, et al. Accuracy of MRI compared with ultrasound imaging and selective use of CT to discriminate simple from perforated appendicitis. *British Journal of Surgery*. 2014;101(1):147-155. doi:10.1002/bjs.9350
53. Pritchett C V., Levinsky NC, Ha YP, Dembe AE, Steinberg SM. Management of Acute Appendicitis: The Impact of CT Scanning on the Bottom Line. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):699-705. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.043
54. 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):961-967. doi:10.1007/s11605-013-2413-0
55. Malik AA, Bari SU. Conservative management of acute appendicitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(5):966-970. doi:10.1007/s11605-009-0835-5
56. Lietzén E, Mällinen J, Grönroos JM, et al. Is preoperative distinction between complicated and uncomplicated acute appendicitis feasible without imaging? *Surgery*. 2016;160(3):789-795. doi:10.1016/j.surg.2016.04.021
57. Bhangu A, Nepogodiev D, Matthews JH, et al. Evaluation of appendicitis risk prediction models in adults with suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2020;107(1):73-86. doi:10.1002/bjs.11440
58. Markar SR, Karthikesalingam A, Cunningham J, Burd C, Bond-Smith G, Kurzawinski TR. Increased use of pre-operative imaging and laparoscopy has no impact on clinical outcomes in patients undergoing appendicectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(8):620-623. doi:10.1308/003588411X13165261994076

59. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, et al. C-Reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: A retrospective study. *World Journal of Emergency Surgery*. 2009;4:1-5. doi:10.1186/1749-7922-4-36
60. Moon HM, Park BS, Moon DJ. Diagnostic Value of C-reactive Protein in Complicated Appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(3):122-126. doi:10.3393/jksc.2011.27.3.122
61. Kim M, Kim SJ, Cho HJ. International normalized ratio and serum C-reactive protein are feasible markers to predict complicated appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016;11:1-5. doi:10.1186/s13017-016-0081-6
62. Choudhary SK, Yadav BL, Gupta S, Kumar N, Bansal S, Verma PK. Diagnostic value of C-reactive protein as a predictor of complicated appendicitis like perforated/gangrenous appendicitis. *International Surgery Journal*. 2019;6(5):1761. doi:10.18203/2349-2902.isj20191903
63. Michi Campos J, Merayo Álvarez M, García González L, et al. Inflammatory Markers in the Diagnosis of Complicated Acute Appendicitis. *British Journal of Surgery*. 2021;108(Supplement\_3). doi:10.1093/bjs/znab160.063
64. Sasaki Y, Komatsu F, Kashima N, et al. Clinical prediction of complicated appendicitis: A case-control study utilizing logistic regression. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2127. doi:10.12998/WJCC.V8.I11.2127
65. Özozan ÖV, Vural V. High C-reactive protein level as a predictor for appendiceal perforation. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2020;26(1):63-66. doi:10.14744/tjtes.2019.14799

66. Sammalkorpi HE, 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):221-228. doi:10.1007/s00423-014-1271-x
67. Dachlan ISABI. Comparison of the Diagnostic Test of Leukocyte Count, Percentage of Neutrophyl, and C-Reactive protein (CRP) in Adult Patients With Simple and Complicated Acute Appendicitis. *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran).* 2015;39(01). Accessed June 14, 2023. <https://jurnal.ugm.ac.id/bik/article/view/3040>
68. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013;100(3):322-329. doi:10.1002/bjs.9008
69. Yamashita H, Yuasa N, Takeuchi E, et al. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis. *Nagoya J Med Sci.* 2016;78(1):79-88. doi:10.18999/nagjms.78.1.79
70. Wu JY, Chen HC, Lee SH, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World J Surg.* 2012;36(8):1744-1749. doi:10.1007/s00268-012-1579-z
71. Kelly ME, Khan A, Riaz M, 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):459-463. doi:10.1159/000440818
72. Kahramanca Ş, Özgehan G, Şeker D, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(1):19-22. doi:10.5505/tjtes.2014.20688

73. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yeğen ŞC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):163-168. doi:10.5505/tjtes.2015.89346
74. Koyuncu S, İsmail O. The role of C-reactive protein to lymphocyte ratio in the differentiation of acute and perforated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(5):760-764. doi:10.14744/tjtes.2020.47973
75. Shin DH, Cho YS, Cho GC, et al. Delta neutrophil index as an early predictor of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults. *World Journal of Emergency Surgery.* 2017;12(1):1-6. doi:10.1186/s13017-017-0140-7
76. Kim MJ, Choi WH, Cheong JC, Choi SY, Kim JW, Park JH. Delta neutrophil index and symptomatic time are effective factors for predicting perforated appendicitis. *Medicine.* 2021;100(20):e25935. doi:10.1097/MD.00000000000025935
77. Nomura S, Watanabe M, Komine O, et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis. *Surg Today.* 2014;44(6):1104-1108. doi:10.1007/S00595-013-0659-5
78. Alsaleh A, Pellino G, Christodoulides N, Malietzis G, Kontovounisios C. Hyponatremia could identify patients with intrabdominal sepsis and anastomotic leak after colorectal surgery: a systematic review of the literature. *Updates Surg.* 2019;71(1):17-20. doi:10.1007/s13304-019-00627-2
79. Kim DY, Nassiri N, De Virgilio C, et al. Association between hyponatremia and complicated appendicitis. *JAMA Surg.* 2015;150(9):911-912. doi:10.1001/jamasurg.2015.1258

80. Turhan VB, Unsal A, Öztürk B, Ozturk D, Bulus H. Predictive value of serum sodium level in determining perforated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28(3):290-295. doi:10.14744/tjtes.2021.69670
81. Akai M, Iwakawa K, Yasui Y, et al. Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *Journal of International Medical Research.* 2019;47(8):3663-3669. doi:10.1177/0300060519856155
82. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO, Pazo V, Wright A, Bates DW. Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1474-1481. doi:10.1001/archinternmed.2012.3992
83. Giannis D, Matenoglou E, Moris D. Hyponatremia as a marker of complicated appendicitis: A systematic review. *Surgeon.* 2020;18(5):295-304. doi:10.1016/j.surge.2020.01.002
84. Serradilla J, Bueno A, De la Torre C, et al. Factores predictivos de absceso intraabdominal post-apendicectomía gangrenada. Un estudio caso-control. *Cir Pediatr.* 2018;31(1):25-28.
85. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1752-1758. doi:10.1097/01.CCM.0000063046.82359.4A
86. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: The emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011;118(2):45-51. doi:10.1159/000322238
87. Yuri Gasparyan A, Ayyazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitis G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58. doi:10.2174/138161211795049804

88. Ceylan B, Aslan T, Çınar A, Ruhkar Kurt A, Akkoyunlu Y. Can platelet indices be used as predictors of complication in subjects with appendicitis? *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(Suppl 8):620-625. doi:10.1007/s00508-015-0760-4
89. Beecher SM, Hogan J, O’Leary DP, McLaughlin R. An Appraisal of Inflammatory Markers in Distinguishing Acute Uncomplicated and Complicated Appendicitis. *Dig Surg.* 2016;33(3):177-181. doi:10.1159/000444101
90. Sengul S, Guler Y, Calis H, Karabulut Z. The Role of Serum Laboratory Biomarkers for Complicated and Uncomplicated Appendicitis in Adolescents. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2020;30(4):420-424. doi:10.29271/jcpsp.2020.04.420
91. Alvarez-Alvarez FA, Maciel-Gutierrez VM, Rocha-Muñoz AD, Lujan JH, Ploneda-Valencia CF. Diagnostic value of serum fibrinogen as a predictive factor for complicated appendicitis (perforated). A cross-sectional study. *International Journal of Surgery.* 2016;25(2016):109-113. doi:10.1016/j.ijssu.2015.11.046
92. Zarog M, O’Leary P, Kiernan M, et al. Circulating fibrocyte percentage and neutrophil-lymphocyte ratio are accurate biomarkers of uncomplicated and complicated appendicitis: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2023;109(3):343-351. doi:10.1097/JS9.0000000000000234
93. Çetinkaya E, Erdoğan A, Akgül Ö, Çelik C, Tez M. High serum cancer antigen 125 level indicates perforation in acute appendicitis. *American Journal of Emergency Medicine.* 2015;33(10):1465-1467. doi:10.1016/j.ajem.2015.07.001
94. Kılıç MÖ, Göldoğan CE, Balamir İ, Tez M. Ischemia-modified albumin as a predictor of the severity of acute appendicitis. *American Journal of Emergency Medicine.* 2017;35(1):92-95. doi:10.1016/j.ajem.2016.10.010

95. Dumlu EG, Tokaç M, Bozkurt B, et al. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(10):677-682. doi:10.6061/clinics/2014(10)05
96. Kabawat SE, Bast RC, Bhan RC, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2(3):275-285. doi:10.1097/00004347-198303000-00005
97. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoynck Van Papendrecht AAGM, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol*. 1994;47(3):263-265. doi:10.1136/jcp.47.3.263
98. Farooqui W, Pommergaard HC, Burcharth J, Eriksen JR. The diagnostic value of a panel of serological markers in acute appendicitis. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015;104(2):72-78. doi:10.1177/1457496914529273
99. Aydin OU, Soylu L, Dandin O, Uysal Aydin E, Karademir S. Laboratory in complicated appendicitis prediction and predictive value of monitoring. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(12):697-701. doi:10.4149/BLL\_2016\_132
100. Imaoka Y, Itamoto T, Takakura Y, Suzuki T, Ikeda S, Urushihara T. Validity of predictive factors of acute complicated appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016;11(1):1-5. doi:10.1186/s13017-016-0107-0
101. Patmano M, Çetin DA, Gümüş T. Laboratory markers used in the prediction of perforation in acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(7):960-966. doi:10.14744/tjtes.2021.83364

102. Bröker MEE, Van Lieshout EMM, Van Der Elst M, Stassen LPS, Schepers T. Discriminating between simple and perforated appendicitis. *J Surg Res.* 2012;176(1):79-83. doi:10.1016/j.jss.2011.09.049
103. Kim TH, Cho S, Jung JH, Lee MS, Jang H, Kim CN. Predictive Factors to Distinguish Between Patients With Noncomplicated Appendicitis and Those With Complicated Appendicitis. *Original Article Ann Coloproctol.* 2015;31(5):192-197. doi:10.3393/ac.2015.31.5.192
104. Avanesov M, Wiese NJ, Karul M, et al. Diagnostic prediction of complicated appendicitis by combined clinical and radiological appendicitis severity index (APSI). *Eur Radiol.* 2018;28(9):3601-3610. doi:10.1007/s00330-018-5339-9
105. Eddama MMR, Fragkos KC, Renshaw S, et al. Logistic regression model to predict acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(2):107-118. doi:10.1308/rcsann.2018.0152
106. García-Amador C, Arteaga Peralta V, de la Plaza Llamas R, Torralba M, Medina Velasco A, Ramia JM. Evaluation of preoperative clinical and serological determinations in complicated acute appendicitis: A score for predicting complicated appendicitis. *Cirugía Española (English Edition).* 2021;99(4):282-288. doi:10.1016/j.ciresp.2020.05.031
107. Kobayashi T, Hidaka E, Koganezawa I, et al. Development of a scoring model based on objective factors to predict gangrenous/perforated appendicitis. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):198. doi:10.1186/s12876-023-02767-7
108. Kang CB, Li WQ, Zheng JW, et al. Preoperative assessment of complicated appendicitis through stress reaction and clinical manifestations. *Medicine.* 2019;98(23). doi:10.1097/MD.00000000000015768

109. Xu T, Zhang Q, Zhao H, et al. A risk score system for predicting complicated appendicitis and aid decision-making for antibiotic therapy in acute appendicitis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(6):6133-6144. doi:10.21037/apm-21-26
110. Hiroi S, Hamaoka M, Miguchi M, et al. Comparison of Three Clinical Trials of Preoperative Predictors for Complicated Appendicitis. *In Vivo*. 2022;36(5):2442-2446. doi:10.21873/invivo.12978
111. Birben B, Müge Sönmez B, Er S, Özden S, Tuğra Kösa M, Tez M. External validation of the Appendistat TM score and comparison with CRP levels for the prediction of complicated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2021;27(2):187-191. doi:10.14744/tjtes.2020.68246
112. Geerdink TH, Augustinus S, Atema JJ, Jensch S, Vrouwenraets BC, de Castro SMM. Validation of a Scoring System to Distinguish Uncomplicated From Complicated Appendicitis. *J Surg Res*. 2021;258:231-238. doi:10.1016/j.jss.2020.08.050
113. Scheijmans JCG, Bom WJ, Ghori UH, et al. Development and Validation of the Scoring System of Appendicitis Severity 2.0. *JAMA Surg*. 2024;159(6). doi:10.1001/jamasurg.2024.0235
114. Lluís N, Parra J, Villodre C, et al. Prediction of peritoneal soiling in acute appendicitis with simple clinical and laboratory data. Prospective, multicenter, cohort study of 2,645 adult patients nationwide. *International Journal of Surgery*. 2022;104. doi:10.1016/j.ijssu.2022.106741
115. Ehlers AP, Talan DA, Moran GJ, Flum DR, Davidson GH. Evidence for an antibiotics-first strategy for uncomplicated appendicitis in adults: A systematic review and gap analysis. *J Am Coll Surg*. 2016;222(3):309-314. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.009

116. Fitz RH et al. Perforating inflammation of the vermiform appendix with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci*. Published online 1886:321-346. Accessed September 25, 2023. <https://archive.org/details/b22454706/page/4/mode/2up>
117. McBurney C. IV. The Incision Made in the Abdominal Wall in Cases of Appendicitis, with a Description of a New Method of Operating. *Ann Surg*. 1894;20(1):38-43. doi:10.1097/00000658-189407000-00004
118. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Online)*. 2012;344(7855):1-15. doi:10.1136/bmj.e2156
119. Ceresoli M, Pisano M, Allievi N, et al. Never put equipoise in appendix! Final results of ASAA (antibiotics vs. surgery for uncomplicated acute appendicitis in adults) randomized controlled trial. *Updates Surg*. 2019;71(2):381-387. doi:10.1007/s13304-018-00614-z
120. Yang Z, Sun F, Ai S, Wang J, Guan W, Liu S. Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult. *BMC Surg*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12893-019-0578-5
121. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg*. 2007;245(6):886-892. doi:10.1097/01.sla.0000256391.05233.aa
122. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. *World J Surg*. 2007;31(1):86-92. doi:10.1007/s00268-006-0056-y

123. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;313(23):2340-2348. doi:10.1001/jama.2015.6154
124. De Almeida Leite RM, Seo DJ, Gomez-Eslava B, et al. Nonoperative vs Operative Management of Uncomplicated Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2022;157(9):828-834. doi:10.1001/jamasurg.2022.2937
125. Podda Mauro. A short commentary on “Nonoperative management of uncomplicated appendicitis in adults: What do we need to get certainty?” *Int J Surg*. doi:10.1016/j.ijssu.2017.02.059
126. Livingston EH, Fomby TB, Woodward WA, Haley RW. Epidemiological similarities between appendicitis and diverticulitis suggesting a common underlying pathogenesis. *Arch Surg*. 2011;146(3):308-314. doi:10.1001/archsurg.2011.2
127. Daniels L, Ünlü, de Korte N, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2017;104(1):52-61. doi:10.1002/bjs.10309
128. Chabok A, Pählman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2012;99(4):532-539. doi:10.1002/bjs.8688
129. Michael Newdow. Management of Acute Appendicitis — Longer-Term Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(9):900-900. doi:10.1056/NEJMc2200552
130. Mason RJ. Appendicitis: is surgery the best option? *Lancet*. 2011;377(9777):1545-1546. doi:10.1016/S0140-6736(11)60623-5

131. Eriksson S, Granström L. Randomized controlled trial of appendicectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg.* 1995;82(2):166-169.  
doi:10.1002/bjs.1800820207
132. Wu T, Yang Y, Wu Y, Lu L, Dong S. Complications after appendectomy in patients with treated appendicitis: results from a retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):12546-12553. doi:10.21037/apm-21-3295
133. Eltaweel MM. Laparoscopic Versus Open Surgery for Suspected Appendicitis. *Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2022;88(1):3174-3179. doi:10.21608/ejhm.2022.246924
134. Prechal D, Damirov F, Grilli M, Ronellenfitsch U. Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(6):963-971. doi:10.1007/s00384-019-03296-0
135. O'Leary DP, Walsh SM, Bolger J, et al. A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. *Ann Surg.* 2021;274(2):240-247.  
doi:10.1097/SLA.0000000000004785
136. Salminen P, Sippola S, Haijanen J, et al. Antibiotics versus placebo in adults with CT-confirmed uncomplicated acute appendicitis (APPAC III): randomized double-blind superiority trial. *Br J Surg.* 2022;109(6):503-509. doi:10.1093/bjs/znac086
137. Leff DR, Sait MR, Hanief M, Salakianathan S, Darzi AW, Vashisht R. Inflammation of the residual appendix stump: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012;14(3):282-293.  
doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02487.x
138. Harrison PW. Appendicitis and the antibiotics. *Am J Surg.* 1953;85(2):160-163.  
doi:10.1016/0002-9610(53)90476-0

139. Coldrey E et al. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *The Journal of the International College of Surgeons* . 1959;32:255-261.
140. Styruud J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006;30(6):1033-1037. doi:10.1007/s00268-005-0304-6
141. Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *British Journal of Surgery*. 2009;96(5):473-481. doi:10.1002/bjs.6482
142. Talan DA, Krishnadasan A, Amii R, et al. Antibiotics-First Versus Surgery for Appendicitis: A US Pilot Randomized Controlled Trial Allowing Outpatient Antibiotic Management. *Ann Emerg Med*. 2017;70(1):1-11.e9. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.08.446
143. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, et al. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1907-1919. doi:10.1056/NEJMoa2014320
144. Iresjö BM, Blomström S, Engström C, Johnsson E, Lundholm K. Acute appendicitis: A block-randomized study on active observation with or without antibiotic treatment. *Surgery (United States)*. Published online 2024. doi:10.1016/j.surg.2023.11.030
145. Park HC, Kim MJ, Lee BH. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *Br J Surg*. 2017;104(13):1785-1790. doi:10.1002/bjs.10660
146. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, et al. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA - Journal*

- of the American Medical Association*. 2018;320(12):1259-1265.  
doi:10.1001/jama.2018.13201
147. Findlay JM, Kafsi J el, Hammer C, Gilmour J, Gillies RS, Maynard ND. Nonoperative Management of Appendicitis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Surg*. 2016;223(6):814-824.e2.  
doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.09.005
148. Haijanen J, Sippola S, Tuominen R, et al. Cost analysis of antibiotic therapy versus appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: 5-year results of the APPAC randomized clinical trial. *PLoS One*. 2019;14(7).  
doi:10.1371/journal.pone.0220202
149. Sippola S, Grönroos J, Tuominen R, et al. Economic evaluation of antibiotic therapy versus appendectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis from the APPAC randomized clinical trial. *British Journal of Surgery*. 2017;104(10):1355-1361.  
doi:10.1002/bjs.10575
150. Wu JX, Dawes AJ, Sacks GD, Brunnicardi FC, Keeler EB. Cost effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated appendicitis. *Surgery*. 2015;158(3):712-721. doi:10.1016/j.surg.2015.06.021
151. Sippola S, Haijanen J, Viinikainen L, et al. Quality of Life and Patient Satisfaction at 7-Year Follow-up of Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155(4):283-289. doi:10.1001/jamasurg.2019.6028
152. Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, Katkhouda N. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or

- phlegmon) appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(2):74-84.  
doi:10.1089/sur.2011.058
153. CODA Collaborative, Davidson GH, Flum DR, et al. Antibiotics versus Appendectomy for Acute Appendicitis - Longer-Term Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2395-2397.  
doi:10.1056/NEJMc2116018
154. Chautems RC, Ambrosetti P, Ludwig A, Mermillod B, Morel P, Soravia C. Long-term follow-up after first acute episode of sigmoid diverticulitis: is surgery mandatory?: a prospective study of 118 patients. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(7):962-966.  
doi:10.1007/s10350-004-6336-4
155. Rosen JE, Agrawal N, Flum DR, Liao JM. Willingness to undergo antibiotic treatment of acute appendicitis based on risk of treatment failure. *British Journal of Surgery*. 2021;108(11):E361-E363. doi:10.1093/bjs/znab280
156. Moris D. Comment on “A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic Only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial.” *Ann Surg*. 2022;276(2):E135-E136.  
doi:10.1097/SLA.0000000000005018
157. Sallinen V, Akl EA, You JJ, et al. Meta-analysis of antibiotics versus appendectomy for non-perforated acute appendicitis. *Br J Surg*. 2016;103(6):656-667. doi:10.1002/bjs.10147
158. Hanson AL, Crosby RD, Basson MD. Patient Preferences for Surgery or Antibiotics for the Treatment of Acute Appendicitis. *JAMA Surg*. 2018;153(5):471-478.  
doi:10.1001/jamasurg.2017.5310

159. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;2009(1). doi:10.1002/14651858.CD001439.pub2
160. van Rossem CC, Schreinemacher MHF, van Geloven AAW, Bemelman WA, Snapshot Appendicitis Collaborative Study Group. Antibiotic Duration After Laparoscopic Appendectomy for Acute Complicated Appendicitis. *JAMA Surg*. 2016;151(4):323-329. doi:10.1001/jamasurg.2015.4236
161. Asarias JR, Schlussek AT, Cafasso DE, et al. Incidence of postoperative intraabdominal abscesses in open versus laparoscopic appendectomies. *Surg Endosc*. 2011;25(8):2678-2683. doi:10.1007/s00464-011-1628-y
162. Sauerland S, Agresta F, Bergamaschi R, et al. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc*. 2006;20(1):14-29. doi:10.1007/s00464-005-0564-0
163. Wei B, Qi CL, Chen TF, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis: a metaanalysis. *Surg Endosc*. 2011;25(4):1199-1208. doi:10.1007/s00464-010-1344-z
164. Dai L, Shuai J. Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(4):542-553. doi:10.1177/2050640616661931
165. Korndorffer JR, Fellingner E, Reed W. SAGES guideline for laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc*. 2010;24(4):757-761. doi:10.1007/s00464-009-0632-y

166. Kumar S, Jalan A, Patowary BN, Shrestha S. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy for acute appendicitis: A prospective comparative study. *Kathmandu University Medical Journal*. 2016;14(55):244-248.
167. Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer EAM. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis: A systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):1-10. doi:10.1186/s12876-015-0277-3
168. Jaschinski T, Mosch CG, Eikermann M, Neugebauer EAM, Sauerland S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(11). doi:10.1002/14651858.CD001546.pub4
169. Antonacci N, Ricci C, Taffurelli G, et al. Laparoscopic appendectomy: Which factors are predictors of conversion? A high-volume prospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2015;21(2015):103-107. doi:10.1016/j.ijso.2015.06.089
170. Cherif M, Mesbahi M, Zaafour H, et al. Laparoscopic Appendectomy: Risk Factors for Conversion to Laparotomy. *Arq Bras Cir Dig*. 2023;36. doi:10.1590/0102-672020230019e1737
171. Stewart B, Khanduri P, McCord C, et al. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery. *Br J Surg*. 2014;101(1). doi:10.1002/bjs.9329
172. Uribe-Leitz T, Jaramillo J, Maurer L, et al. Variability in mortality following caesarean delivery, appendectomy, and groin hernia repair in low-income and middle-income countries: a systematic review and analysis of published data. *Lancet Glob Health*. 2016;4(3):e165-e174. doi:10.1016/S2214-109X(15)00320-4

173. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, et al. Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW). *World J Emerg Surg.* 2018;13:19.  
doi:10.1186/s13017-018-0179-0
174. Gomes CA, Abu-Zidan FM, Sartelli M, et al. Management of Appendicitis Globally Based on Income of Countries (MAGIC) Study. *World J Surg.* 2018;42(12):3903-3910.  
doi:10.1007/s00268-018-4736-1
175. Stewart KA, Navarro SM, Kambala S, et al. Trends in Ultrasound Use in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Int J MCH AIDS.* 2020;9(1):103-120.  
doi:10.21106/ijma.294
176. Shah S, Bellows BA, Adedipe AA, Totten JE, Backlund BH, Sajed D. Perceived barriers in the use of ultrasound in developing countries. *Crit Ultrasound J.* 2015;7(1).  
doi:10.1186/s13089-015-0028-2
177. Topin F, Thierry AL, Catrevaux O, et al. Diagnostic Accuracy of Emergency Physician-Performed Ultrasound for Acute Appendicitis in a Remote Location. *J Emerg Med.* 2016;50(6):859-867. doi:10.1016/j.jemermed.2015.06.085
178. Sharif S, Skitch S, Vlahaki D, Healey A. Point-of-care ultrasound to diagnose appendicitis in a Canadian emergency department. *Can J Emerg Med.* 2018;20(5):732-736.  
doi:10.1017/cem.2018.373
179. Lee KH, Lee S, Park JH, et al. Risk of Hematologic Malignant Neoplasms From Abdominopelvic Computed Tomographic Radiation in Patients Who Underwent Appendectomy. *JAMA Surg.* 2021;156(4):343-351. doi:10.1001/jamasurg.2020.6357

180. Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *Int J Surg.* 2017;40:155-162.  
doi:10.1016/j.ijssu.2017.03.013
181. Yager P, Domingo GJ, Gerdes J. Point-of-care diagnostics for global health. *Annu Rev Biomed Eng.* 2008;10:107-144. doi:10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160524
182. Balsam J, Ossandon M, Bruck HA, Lubensky I, Rasooly A. Low-cost technologies for medical diagnostics in low-resource settings. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(3):243-255.  
doi:10.1517/17530059.2013.767796
183. Kulvatunyou N, Zimmerman SA, Joseph B, et al. Risk Factors for Perforated Appendicitis in the Acute Care Surgery Era-Minimizing the Patient's Delayed Presentation Factor. *J Surg Res.* 2019;238:113-118. doi:10.1016/j.jss.2019.01.031
184. Villodre C, Taccogna L, Zapater P, et al. Simplified risk-prediction for benchmarking and quality improvement in emergency general surgery. Prospective, multicenter, observational cohort study. *Int J Surg.* 2022;97. doi:10.1016/j.ijssu.2021.106168
185. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. *Internist (Berl).* 2008;49(6):688-693. doi:10.1007/S00108-008-2138-4
186. Mathew G, Agha R, Albrecht J, et al. STROCCS 2021: Strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery. *Int J Surg.* 2021;96.  
doi:10.1016/j.ijssu.2021.106165

187. G. V. Kass. An Exploratory Technique for Investigating Large Quantities of Categorical Data. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1980;29(2):119-127.  
doi:<https://doi.org/10.2307/2986296>
188. Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92-106.  
doi:[10.1093/oxfordjournals.aje.a113284](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113284)
189. Debray TPA, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KGM. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(3):279-289.  
doi:[10.1016/j.jclinepi.2014.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.06.018)
190. Jalali A, Alvarez-Iglesias A, Roshan D, Newell J. Visualising statistical models using dynamic nomograms. *PLoS One*. 2019;14(11). doi:[10.1371/journal.pone.0225253](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225253)
191. Heymowski A, Boström L, Dahlberg M. Plasma Sodium and Age Are Important Markers of Risk of Perforation in Acute Appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(1):287-289.  
doi:[10.1007/s11605-020-04753-w](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04753-w)
192. Sasaki Y, Komatsu F, Kashima N, et al. Clinical prediction of complicated appendicitis: A case-control study utilizing logistic regression. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2127-2136. doi:[10.12998/wjcc.v8.i11.2127](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i11.2127)
193. Mouch CA, Cain-Nielsen AH, Hoppe BL, et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma grading system for acute appendicitis severity. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020;88(6):839-846.  
doi:[10.1097/TA.0000000000002674](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002674)

194. Käser SA, Furler R, Evequoz DC, Maurer CA. Hyponatremia is a specific marker of perforation in sigmoid diverticulitis or appendicitis in patients older than 50 years. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:462891. doi:10.1155/2013/462891
195. Cecconi M, Hochrieser H, Chew M, et al. Preoperative abnormalities in serum sodium concentrations are associated with higher in-hospital mortality in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth.* 2016;116(1):63-69. doi:10.1093/bja/aev373
196. Hanberg Sorensen F, Bone J, Skovgaard NS. Urea production related to intraperitoneal inflammation. *Ann Surg.* 1975;181(4):409-411. doi:10.1097/00000658-197504000-00007
197. Bessoff KE, Forrester JD. Appendicitis in Low-Resource Settings. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(6):523-532. doi:10.1089/sur.2019.365
198. Rickard J, Beilman G, Forrester J, et al. Surgical Infections in Low- and Middle-Income Countries: A Global Assessment of the Burden and Management Needs. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(6):478-494. doi:10.1089/sur.2019.142
199. Yeh DD, Eid AI, Young KA, et al. Multicenter Study of the Treatment of Appendicitis in America: Acute, Perforated, and Gangrenous (MUSTANG), an EAST Multicenter Study. *Ann Surg.* 2021;273(3):548-556. doi:10.1097/SLA.0000000000003661
200. Andersson RE, Hugander A, Thulin AJ. Diagnostic accuracy and perforation rate in appendicitis: Association with age and sex of the patient and with appendicectomy rate. *The European Journal of Surgery .* 1992;158(1):37-41.
201. Andersson RE. The magic of an appendicitis score. *World J Surg.* 2015;39(1):110-111. doi:10.1007/s00268-014-2821-7

202. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MAW, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc*. 2016;30(11):4668-4690. doi:10.1007/s00464-016-5245-7
203. Kollár D, McCartan DP, Bourke M, Cross KS, Dowdall J. Predicting acute appendicitis? A comparison of the Alvarado score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and clinical assessment. *World J Surg*. 2015;39(1):104-109. doi:10.1007/s00268-014-2794-6
204. Drake FT, Florence MG, Johnson MG, et al. Progress in the diagnosis of appendicitis: A report from washington state's surgical care and outcomes assessment program. In: *Annals of Surgery*. Vol 256. ; 2012:586-594. doi:10.1097/SLA.0b013e31826a9602
205. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology*. 2006;241(1):83-94. doi:10.1148/radiol.2411050913
206. Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease. *Radiology*. 2008;249(1):97-106. doi:10.1148/radiol.2483071652
207. Raja AS, Wright C, Sodickson AD, et al. Negative appendectomy rate in the era of CT: an 18-year perspective. *Radiology*. 2010;256(2):460-465. doi:10.1148/radiol.10091570
208. Wagner PL, Eachempati SR, Soe K, Pieracci FM, Shou J, Barie PS. Defining the current negative appendectomy rate: for whom is preoperative computed tomography making an impact? *Surgery*. 2008;144(2):276-282. doi:10.1016/j.surg.2008.03.040

209. van Rossem CC, Bolmers MDM, Schreinemacher MHF, et al. Diagnosing acute appendicitis: surgery or imaging? *Colorectal Dis.* 2016;18(12):1129-1132.  
doi:10.1111/codi.13470
210. Foley TA, Earnest IV F, Nathan MA, Hough DM, Schiller HJ, Hoskin TL. 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.  
doi:10.1148/radiol.2351040310
211. Styrud J, Eriksson S, Segelman J, Granström L. Diagnostic accuracy in 2,351 patients undergoing appendectomy for suspected acute appendicitis: A retrospective study 1986-1993. *Dig Surg.* 1999;16(1):39-44. doi:10.1159/000018692
212. Drake FT, Mottey NE, Farrokhi ET, et al. Time to appendectomy and risk of perforation in acute appendicitis. *JAMA Surg.* 2014;149(8):837-844. doi:10.1001/jamasurg.2014.77
213. Allievi N, Harbi A, Ceresoli M, et al. Acute Appendicitis: Still a Surgical Disease? Results from a Propensity Score-Based Outcome Analysis of Conservative Versus Surgical Management from a Prospective Database. *World J Surg.* 2017;41(11):2697-2705.  
doi:10.1007/s00268-017-4094-4
214. McCutcheon BA, Chang DC, Marcus LP, et al. Long-term outcomes of patients with nonsurgically managed uncomplicated appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2014;218(5):905-913.  
doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.003
215. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, et al. Predictive factors for negative outcomes in initial non-operative management of suspected appendicitis. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):309-314.  
doi:10.1007/s11605-009-1094-1

216. Bhangu A, Panagiotopoulou IG, Chatzizacharias N, et al. Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Ann Surg*. 2014;259(5):894-903. doi:10.1097/SLA.0000000000000492
217. Nimmagadda N, Matsushima K, Piccinini A, et al. Complicated appendicitis: Immediate operation or trial of nonoperative management? *Am J Surg*. 2019;217(4):713-717. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.12.061
218. Cioffi SPB, Altomare M, Spota A, Granieri S, Cimbanassi S, Chiara O. REsiDENT 1 (Re-assessment of Appendicitis Evaluation during laparoscopic appendectomy: Do we End a Non-standardized Treatment approach and habit?): peritoneal irrigation during laparoscopic appendectomy-does the grade of contamination matter? A prospective multicenter resident-based evaluation of a new classification system. *World J Emerg Surg*. 2019;14(1). doi:10.1186/s13017-019-0243-4
219. Tind S, Qvist N. Acute Appendicitis: A Weak Concordance Between Perioperative Diagnosis, Pathology and Peritoneal Fluid Cultivation. *World J Surg*. 2017;41(1):70-74. doi:10.1007/s00268-016-3686-8
220. van den Boom AL, de Wijkerslooth EML, Mauff KAL, et al. Interobserver variability in the classification of appendicitis during laparoscopy. *Br J Surg*. 2018;105(8):1014-1019. doi:10.1002/bjs.10837
221. Bolmers MDM, de Jonge J, van Rossem CC, et al. Discrepancies between Intraoperative and Histological Evaluation of the Appendix in Acute Appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(9):2088-2095. doi:10.1007/s11605-019-04345-3

222. Cho J, Lee D, Sung K, Baek J, Lee J. Clinical implication of discrepancies between surgical and pathologic diagnoses of acute appendicitis. *Ann Surg Treat Res.* 2017;93(1):43-49. doi:10.4174/astr.2017.93.1.43
223. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(1):46-58. doi:10.1016/s1092-9134(00)90011-x
224. Correa J, Jimeno J, Vallverdu H, et al. Correlation between intraoperative surgical diagnosis of complicated acute appendicitis and the pathology report: clinical implications. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(1):41-44. doi:10.1089/sur.2013.155
225. Cioffi SPB, Granieri S, Scaravilli L, et al. Surgeons' attitudes during laparoscopic appendectomy: do subjective intraoperative assessments affect the choice of peritoneal irrigation? A spin-off analysis from the REsiDENT-1 multicentre prospective observational trial. *Surg Endosc.* 2023;37(1):729-740. doi:10.1007/s00464-022-09674-0
226. Young KA, Neuhaus NM, Fluck M, et al. Outcomes of complicated appendicitis: Is conservative management as smooth as it seems? *Am J Surg.* 2018;215(4):586-592. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.10.032
227. Liu SI, Siewert B, Raptopoulos V, Hodin RA. Factors associated with conversion to laparotomy in patients undergoing laparoscopic appendectomy. *J Am Coll Surg.* 2002;194(3):298-305. doi:10.1016/s1072-7515(01)01164-4
228. Miki T, Ogata S, Uto M, et al. Enhanced multidetector-row computed tomography (MDCT) in the diagnosis of acute appendicitis and its severity. *Radiat Med.* 2005;23(4):242-255.

229. Seo H, Lee KH, Hyuk JK, et al. Diagnosis of acute appendicitis with sliding slab ray-sum interpretation of low-dose unenhanced CT and standard-dose i.v. contrast-enhanced CT scans. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):96-105. doi:10.2214/AJR.08.1237
230. Liu W, Wei Qiang J, Xun Sun R. Comparison of multislice computed tomography and clinical scores for diagnosing acute appendicitis. *J Int Med Res.* 2015;43(3):341-349. doi:10.1177/0300060514564475
231. Suthikeeree W, Charoensak A. *Diagnostic Performance of CT Findings in Differentiation of Perforated from Nonperforated Appendicitis.*; 2010. <https://www.researchgate.net/publication/49942241>
232. Tsuboi M, Takase K, Kaneda I, et al. Perforated and nonperforated appendicitis: defect in enhancing appendiceal wall--depiction with multi-detector row CT. *Radiology.* 2008;246(1):142-147. doi:10.1148/radiol.2461051760
233. Ali M, Iqbal J, Sayani R. Accuracy of Computed Tomography in Differentiating Perforated from Nonperforated Appendicitis, Taking Histopathology as the Gold Standard. *Cureus.* Published online December 15, 2018. doi:10.7759/cureus.3735
234. Turhan AN, Kapan S, Kütükçü E, Yiğitbaş H, Hatipoğlu S, Aygün E. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009;15(5):459-462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779986>
235. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon.* 2017;15(5):303-314. doi:10.1016/j.surge.2017.02.001

236. Winn RD, Laura S, Douglas C, Davidson P, Gani JS. Protocol-based approach to suspected appendicitis, incorporating the Alvarado score and outpatient antibiotics. *ANZ J Surg.* 2004;74(5):324-329. doi:10.1111/j.1445-1433.2004.02993.x
237. Farahnak M, Talaei-Khoei M, Gorouhi F, Jalali A, Gorouhi F. The Alvarado score and antibiotics therapy as a corporate protocol versus conventional clinical management: randomized controlled pilot study of approach to acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2007;25(7):850-852. doi:10.1016/j.ajem.2007.01.012
238. 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):2028-2036. doi:10.1007/s00268-012-1641-x
239. Wagner M, Tubre DJ, Asensio JA. Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis. *Surgical Clinics of North America.* 2018;98(5):1005-1023. doi:10.1016/j.suc.2018.05.006