DESARROLLO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES POST APENDICECTOMÍA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON APENDICITIS PERFORADA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 26 de mayo de 2020

DESARROLLO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES POST APENDICECTOMÍA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON APENDICITIS PERFORADA

Trabajo de investigación para optar al título de

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

Presentado por

JAVIER IVÁN PÁEZ CRISTANCHO

Médico General

javierpaezcr@gmail.com

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 26 de mayo de 2020

“Las universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velaran por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

CONTENIDO

Pág.

Tabla de contenido

RESUMEN 9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 12
1.2 JUSTIFICACIÓN 13
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 14
2. MARCO TEORICO 15
2.1 INTRODUCCIÓN 15
2.2 EVALUACIÓN CLÍNICA 16
2.2.1 SIGNOS Y SINTOMAS 16
2.2.2 BIOMARCADORES 16
2.2.3 ESCALAS VALIDADAS EN PEDIATRIA 17
2.2.4 IMÁGENES DIAGNÓSTICAS EN APENDICITIS 18
2.3 APENDICECTOMÍA POR LAPAROSCOPIA 19
2.4 COMPLICACIONES 20
2.5 MODELO DE PREDICCIÓN 21
3. HIPÓTESIS 23
4. OBJETIVOS 24
4.1 OBJETIVO GENERAL 24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 24
5. METODOLOGÍA 25
5.1 ENFOQUE DE ESTUDIO 25
5.2 TIPO DE ESTUDIO 25
5.3 DISEÑO MUESTRAL 25
5.4 CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN 25
5.5 SELECCIÓN DE VARIABLES 26
5.5.1 SELECCIÓN DE VARIABLES POR REVISION SISTEMÁTICA Y CONSENSO DE EXPERTOS 26
5.5.2 REVISION SISTEMÁTICA 26
5.5.3 TIPO DE ESTUDIO 27

5.5.4 METODO DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICACION DE ESTUDIO 27
5.5.5 SELECCIÓN DE ESTUDIOS 30
5.5.6 EXTRACIÓN DE DATOS Y ADMINISTRACIÓN 30
5.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES 31
5.7 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS 33
5.7.1 FUENTES DE INFORMACIÓN 33
5.7.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 33
5.7.3 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN 34
5.7.4 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN 34
5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES 34
5.8.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO 34
5.8.2 ANÁLISIS MULTIVARIABLE 35
5.9 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS 36
5.10 TÉCNICAS DE DIVULGACIÓN DE DATOS 37
5.11 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 37
5.12 PRESUPUESTO 38
6. CONSIDERACIONES ETICAS 39
7. RESULTADOS 40
7.1 RESULTADOS REVISION SISTEMATICA 40
7.2 RESULTADOS MODELO PRONOSTIVO Y VALIDACION INTERNA 44
7.2.1 IMPUTACION DE DATOS PERDIDOS 56
7.2.2 DESARROLLO DEL MODELO 58
8. DISCUSIÓN 68
9. CONCLUSIÓN 73
10. AGRADECIMIENTOS 74
11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 75

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE PARA LA RECOLECCIÓN DE VARIABLES EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA. 28
TABLA 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN EMBASE PARA LA RECOLECCIÓN DE VARIABLES EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.... 29
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES 32
TABLA 4. PUBLICACIONES DE ESTUDIOS PRONÓSTICOS DE COMPLICACIONES EN APENDICITIS PERFORADA EN POBLACIÓN PEDIATRÍA 42
TABLA 5. DESCRIPCIÓN DE LAS COMPLICACIONES OBTENIDAS DE REVISIÓN SISTEMÁTICA 43
TABLA 6. FACTORES PREDICTORES REPORTADOS EN LOS ESTUDIOS TOMADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA 44
TABLA 7. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES 45
TABLA 8. VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO 47
TABLA 9. VARIABLES DESPUÉS DE INGRESO 49
TABLA 10. RESULTADO DEL MODELO GENERAL 59
TABLA 11. RESULTADOS DEL MODELO REDUCIDO DESPUÉS DE STEPWISE TIPO BACKWARD 62
TABLA 12. ANÁLISIS DEL ESTADÍSTICO DE WALD DE CADA VARIABLE Y LINEALIDAD. 63
TABLA 13. RESULTADO DE LA VALIDACIÓN INTERNA POR BOOSTRAPLING. 64

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA 41

LISTA DE GRAFICAS

GRAFICA 1. COMPORTAMIENTO POR EDAD Y POR GRUPO DE DESENLACE 52
GRAFICA 2. COMPORTAMIENTO DE LEUCOCITOS, NEUTRÓFILOS Y LINFOCITOS AL MOMENTO DE INGRESO POR DESENLACE 52
GRAFICO 3. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE DESENLACE POR GRUPOS DE PCR 53
GRAFICO 4. DESCRIPCIÓN DE FRECUENCIA DE DESENLACE DENTRO DE LOS DIFERENTES HALLAZGOS QUIRÚRGICOS 54
GRAFICO 5. COMPORTAMIENTO FRECUENCIA DE DESENLACE POR FIEBRE AL INGRESO, 48 Y 72 HORAS 55
GRAFICO 6. COMPORTAMIENTO FRECUENCIA DE DESENLACE POR DOLOR MÁS DE 3 DÍAS, 48 Y 72 HORAS 55
GRAFICO 7. TIPO DE DESENLACES 56
GRAFICO 8. CONVERGENCIA DE LOS MODELOS A M 5 Y M10 EN LA REGLA DE RUBINS PARA IMPUTACIÓN. 57
GRAFICO 9. DENSIDAD DE LAS VARIABLES IMPUTADAS.....58
GRAFICO 10. RANKING DE IMPORTANCIA DE LAS VARIABLES PREDICTORAS PARA DESENLACE DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS 61
GRAFICO 11. VALORES DE ODDS RATIO POR CADA VARIABLE INCLUIDA EN EL MODELO REDUCIDO 64
GRAFICO 12. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL MODELO REDUCIDO 65
GRAFICO 13. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD POR PUNTO DE CORTE 66
GRAFICO 14. GRÁFICA DE PRECISIÓN POR PUNTO DE CORTE 66
GRAFICO 15. NOMOGRAMA MODELO REDUCIDO 67

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es la inflamación del apéndice cecal de causa multifactorial, siendo la patología quirúrgica abdominal más frecuente en la población pediátrica con una incidencia de 1 por cada 1000 habitantes, convirtiéndola en la primera causa de muerte por sepsis abdominal y la segunda causa de demandas en la población médica pediátrica. En los últimos 20 años ha descendido su mortalidad la cual es inferior al 1 %, sin embargo, las complicaciones y secuelas postapendicectomía siguen siendo frecuentes por lo que es importante la detección temprana, manejo oportuno e identificación de pacientes que puedan presentar un alto riesgo de complicaciones postoperatorias.

OBJETIVOS

Desarrollar y validar un modelo de predicción pronóstico de complicaciones postquirúrgico en pacientes pediátricos con apendicitis perforada sometida a apendicectomía laparoscópica en la Clínica Infantil Colsubsidio III nivel, Bogotá.

METODOLOGÍA

Estudio de desarrollo y validación de un modelo de predicción pronostico, observacional de cohorte longitudinal retrospectivo, se incluirán pacientes menores de 18 años y mayores de 30 días, con evidencia de apendicitis perforada, en un periodo comprendido entre el 2015 al 2019.

La selección de variables se realizará a partir de una revisión sistemática de la literatura y por el consenso de expertos, luego se hará un análisis descriptivo según la naturaleza de las variables, al mismo tiempo que, un análisis bivariado para evaluar el comportamiento de cada variable en los pacientes que presentaron el evento o no. Para

el análisis multivariable se utilizara un modelo de regresión logística donde se evaluara la transformación de las variables a través del criterio de información AKAIKE, a partir de ahí, la selección de variables se realizara bajo el método por pasos stepwise evaluando la significancia estadística de cada variables, los errores de la regresión se evaluaran a través de la prueba chi cuadrado, para esto se evaluaran las variables en el logaritmo de verosimilitud por el método stepwise tipo backward con un valor $p<0.50$ y posteriormente medir la sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de cohorte al área bajo la curva ROC con el fin de alcanzar una propiedad discriminativa mayor a 0.70. Por otro lado, la calibración del modelo se realizará mediante el método grafico de calibración y el desempeño general del modelo a través de R2 de Nagelkerke y el puntaje de Brier.

Por último, la validación interna se evaluará por la técnica de bootstrap con un análisis a 1000 replicaciones y se medirá nuevamente los índices estadísticos: puntaje de Brier, R2 generalizada, línea de calibración, intercepto y pendiente y la concordancia estadística.

RESULTADOS

El estudio se desarrolló en dos fases; La primera fase corresponde a la realización de una revisión sistemática en la que finalmente 6 artículos fueron seleccionados y dentro de los factores predictores reportados se encuentra los relacionados a variables demográficas, clínicas, de laboratorio y quirúrgicas con sus respectivas medidas de asociación y valor p. Finalmente, para la segunda fase del estudio que corresponde al desarrollo del modelo, se encontró diferencias significativas de nuestras variables en relación con la presencia o no del evento y al desarrollar el modelo con un R2 de 0,48 y un Brier de 0.155 demostró un desempeño aceptable y una calibración que se ajusta a lo ideal con un intercepto y una pendiente con valores cercanos a 0 y 1 y una capacidad discriminatoria de 0.842.

DISCUSIÓN

Dentro de la revisión sistemática la mayoría de los estudios solamente estudian un evento en específico, así mismo, las variables que reportaron mayor poder pronostico tuvieron un comportamiento similar en nuestro modelo, únicamente, la PCR tuvo un comportamiento distinto, esto probablemente secundario al tamaño muestral, a la gran cantidad de eventos y al número de variables. Por último, nuestro modelo mostro una capacidad discriminatoria superior al 80% y la validación interna con una buena extrapolación del modelo a otras variables, comportamiento que se espera continúe durante la validación externa.

TÉRMINOS MESH

Appendicitis – appendectomy - scoring system – laparoscopy – children – pediatric - non operative management.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La apendicitis en la población pediátrica sigue siendo un desafío para el personal de salud tanto por su presentación atípica como por el grupo etario, por eso la importancia de un diagnóstico oportuno y adecuado para evitar la evolución hacia las complicaciones, convirtiéndola en una de las primeras causas de demandas en la población médica pediátrica, (1) la utilidad en la práctica clínica de escalas predictoras, pruebas de laboratorio y estudios de imagenología son de ayuda para identificar pacientes con riesgo elevado de apendicitis. (2)

En población pediátrica el riesgo de apendicitis perforada se encuentra entre el 23 y 73% de los casos presentando su mayor incidencia en edad preescolar (62%-88%) y de estos en la mitad de los casos el proceso infeccioso puede extenderse al peritoneo y diseminarse en la cavidad abdominal llegando a generar peritonitis generalizada, formación de abscesos intraabdominales y sepsis abdominal; estos factores se asocian a tasas más altas de morbilidad, costos hospitalarios, prolongación de la estancia hospitalaria e intervenciones adicionales (1–5). Dentro de las principales complicaciones postoperatorias en apendicitis perforada se encuentra el absceso intraabdominal con una incidencia del 20% el cual independientemente de la técnica quirúrgica (laparoscopia o laparotomía) no varía el riesgo de generar complicación (4,6).

A pesar de que en la actualidad contamos con escalas predictoras para el diagnóstico de apendicitis, no se cuenta con una herramienta que permita identificar los factores predictores de complicaciones presentadas en pacientes pediátricos con apendicitis perforada sometidos a apendicectomía por laparoscopia, por lo cual en el presente estudio se identificará aquellas variables predictoras de complicaciones que permite estratificar el riesgo de complicación posterior a la intervención quirúrgica.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La apendicitis es la principal causa de abdomen agudo y la emergencia quirúrgica más frecuente en la población pediátrica, con una incidencia de 1 por 1000 habitantes y siendo más frecuentemente presentada entre los 10 y 19 años. (4) Realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno es el reto al que se enfrenta el personal médico para evitar posibles complicaciones postoperatorias.

Si bien con el uso de la laparoscopia, la disponibilidad de Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y el manejo subespecializado, se ha visto un descenso notable en las tasas de mortalidad, las complicaciones continúan presentándose (15% al 50%), siendo directamente relacionadas a factores como el tiempo de evolución, apendicitis perforada entre otros; todo esto genera tasas más altas de morbilidad, necesidad de reintervención, aumento de estancia y gastos hospitalarios. (4)

Actualmente existen instrumentos que ayudan al médico a diagnosticar de manera eficiente y rápida esta patología, sin embargo, no hay una herramienta que permita clasificar el riesgo de complicaciones en aquellos pacientes que son sometidos a apendicectomía por laparoscopia. Por lo tanto, nuestro estudio propone desarrollar y validar un modelo de predicción pronóstico de complicaciones en pacientes pediátricos con apendicitis perforada sometidos a apendicetomía laparoscópica. Este modelo predictor será un instrumento que podrá ser usado de manera rápida y sencilla, permitiendo a los cirujanos pediatrías estratificar al paciente acorde al grado de complicación y estableciendo un manejo adecuado posterior al procedimiento quirúrgico.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el desempeño predictivo de un modelo de predicción pronóstica de complicaciones postquirúrgica en pacientes pediátricos sometidos a apendicectomía por laparoscopia, Clínica Infantil de Colsubsidio, 2015 al 2019?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal en pediatría sigue siendo unos de los motivos de consulta más frecuentemente solicitados en atención primaria en el servicio de urgencias (115 millones de visitas), de estos aproximadamente el 7% corresponde a apendicitis aguda siendo una de las causas más comunes de dolor abdominal y la principal emergencia quirúrgica en niños. (4,7,8) La incidencia en Estados Unidos es de aproximadamente 9 casos por 10000 habitantes año, (9) siendo el pico de incidencia de presentación entre los 10 y 19 años y presentándose menos del 5% en edad preescolar; esto representa el 30% de los costos totales de las patologías quirúrgicas pediátricas. (4,7) Respecto a Colombia en el momento no se cuenta con datos epidemiológicos que reporten la incidencia en nuestro país, sin embargo acorde a datos aportados por el Ministerio de Salud el dolor abdominal se encuentra dentro de las 10 principales causas de consulta en infantes (6-11 años) y la apendicitis aguda como la cuarta causa de hospitalización; en población adolescente (entre los 12-18 años) el dolor abdominal es la principal causa de consulta y la apendicitis aguda se encuentra como la primera causa de hospitalización en este grupo etario. (10)

La función del apéndice no es del todo conocida y la apendicitis es debida a causas multifactoriales dentro de las cuales se encuentra la obstrucción luminal directa (fecalito, hiperplasia linfoide, impactación fecal y tumor cecal), (4,11) infecciones de origen viral (adenovirus, rubéola, citomegalovirus, Eipstein-Bar), bacteriana (Salmonella, Shigella, Yersinia, Actinomyces, Campylobacter, Clostridium, Mycobacteria y Rickettsia rickettsii), fungi (Mucormycosis, Histoplasmosis), parasitarias (Enterobius vermicularis, Schistosomes, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Strongyloides stercoralis, Toxoplasma, Cryptosporidium, Echinococcus, Trichuris sp, Ascaris sp) (11) y respuestas inmunes adaptativas. (12) Adicionalmente, individuos con historia familiar de apendicitis

presentan un mayor riesgo de generar esta patología dependiendo de las líneas de consanguinidad y número de familiares que presentan esta condición. (12)

En neonatos la apendicitis aguda es infrecuente, esto es debido a varios factores como una dieta rica en líquidos, postura en supino, la forma de embudo del apéndice cecal y la baja frecuencia de infecciones del tracto respiratorio y/o gastrointestinal. Durante el primer año se presenta una hiperplasia folicular con una expresión máxima durante la adolescencia lo que explica el aumento de apendicitis en este grupo etario, sin embargo, en niños hay mayor riesgo de peritonitis secundaria a perforación debido a que no hay un desarrollo completo del epiplón (2).

2.2 EVALUACION CLINICA

2.2.1 Signos y síntomas

Dentro de los principales síntomas de apendicitis en niños se encuentra la migración y dolor periumbilical (likelihood ratio [LR] 1.8), dolor en cuadrante inferior derecho (LR 1.4), presencia de fiebre (LR 1.2), defensa abdominal (LR 2.1) y anorexia (4,9); en cuanto a los signos que se asocian a apendicitis aguda se encuentran el signo de rebote (LR 2.2), signo de psoas (LR 3.2), signo de obturador (LR 3.5), signo de rovsing (LR 3.5), disminución o ausencia de ruidos intestinales (LR 3.1) y dolor al saltar, con tos o con constipación (LR 1.6) (13,14).

2.2.2 Biomarcadores

Los biomarcadores pueden ser usados como herramienta diagnóstica para identificar pacientes con alto y bajo riesgo de apendicitis. Dentro de las pruebas de laboratorios más ampliamente estudiados se encuentra el conteo de células blancas, Proteína C Reactiva (PCR) y recientemente el uso de Interleuquinas (IL-6 y IL-8) (15–19).

El conteo de glóbulos blancos (WBC) por encima de 10000 (LR 2.04), conteo absoluto de neutrófilos mayor a 7500 (LR 2,3) y la PCR (proteína C reactiva) mayor a 20 mg/L (LR 2.4) se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar apendicitis (2,13). Los biomarcadores inflamatorios no permiten confirmar el diagnóstico de apendicitis aguda, por lo cual estos deben ir acompañados de signos y síntomas para la toma de decisiones clínicas y si es necesario en combinación con imágenes diagnósticas que confirmen o descarten la enfermedad (4,13); por ejemplo, si el conteo de glóbulos blancos es menor a 9000, polimorfonucleares menor a 65% y una ecografía sin hallazgos específicos para apendicitis aguda el valor predictivo negativo (VPN) incrementa de 41,9% a 95% la probabilidad de no presentar apendicitis aguda (3).

En un metaanálisis realizado por Anderson et all, se analizaron distintas variables predictoras de apendicitis dentro de las cuales se incluyó características demografías, examen físico y de laboratorio. En cuanto a los biomarcadores, las pruebas de laboratorio con mayor poder discriminatorio de apendicitis perforada fue el conteo de WBC (ROC 0.85), granulocitos (ROC 0.86) y PCR (ROC 0.87) (20). Por otra parte, en un estudio de cohorte prospectivo se evaluaron los niveles séricos de PCR, IL-8, IL-6, conteo de WBC y conteo de neutrófilos, evidenciado que un conteo de WBC mayor a 17300, recuento de neutrófilos mayor a 14500, IL-6 mayor a 122.3, IL-8 mayor a 25.2 y PCR mayor a 115 mg/dl se relacionaron con apendicitis perforada (15).

2.2.3 Escalas validadas en pediatría

Las dos escalas predictoras más usadas en pediatría para el diagnóstico de apendicitis aguda es la escala Alvarado y el score pediátrico de apendicitis (PAS). En cuanto a la escala de Alvarado se considera riesgo alto de apendicitis cuando el puntaje es mayor a 7 (LR 4.2) y para el score pediátrico de apendicitis cuando el puntaje es mayor a 8 (LR 8,1). Estas escalas se diferencian en que la escala de Alvarado da mayor puntaje para

leucocitosis (2 puntos) respecto a PAS (1 punto) y en que la PAS da mayor puntaje a los signos clínicos de dolor abdominal (4,21–23).

Otra escala usada es la de respuesta inflamatoria de apendicitis (AIR) que consiste en 8 variables diseñado para niños entre 4 y 15 años; difiere de las otras escalas en que adiciona puntos dependiendo del total de leucocitos, PCR y total de neutrófilos, adicionalmente incluye la evaluación del dolor abdominal en niños (24,25).

Las dos escalas más estudiadas son la escala de Alvarado y PAS (26–28), ambas presentan alta sensibilidad y especificidad siendo frecuentemente usadas en el ámbito hospitalario para diagnóstico de apendicitis aguda (4). Sin embargo, cuando las escalas de apendicitis aguda en población pediátrica presentan un riesgo intermedio para apendicitis es necesario la realización de imágenes diagnósticas puesto que estas permiten aumentar o disminuir la probabilidad de presentar la enfermedad (7).

2.2.4 Imágenes diagnósticas en apendicitis

El ultrasonido actualmente sigue siendo el estudio inicial más utilizado para el diagnóstico de apendicitis en pediatría, aunque depende de factores específicos del paciente y es operador dependiente, en manos expertas se puede confirmar o descartar la enfermedad (LR positivo 36,8, LR negativo 0,2, sensibilidad del 97% y especificidad del 95%), sin embargo, en sospecha de apendicitis perforada la sensibilidad puede disminuir (3,7,29–33).

La tomografía axial computarizada (TAC) hoy por hoy, sigue siendo el Gold Standard para el diagnóstico de apendicitis con una alta sensibilidad y especificidad (S 94%, E 95%), dentro de los hallazgos para confirmar apendicitis aguda se encuentran un diámetro del apéndice mayor a 6 mm con inflamación circundante, sin embargo, hay que limitar el estudio pues incrementa el riesgo de cáncer infantil (2,7), se estima que el riesgo de malignidad para niños es de 14 por 10000 habitantes (4). Actualmente hay controversia en cuanto a la necesidad de usar medio de contraste (rectal (LR 18,6) o

doble contraste (LR 8,3)) vs sin contraste (LR 6,4), puesto que la probabilidad diagnóstica de apendicitis para confirmar o descartar la enfermedad no varía significativamente (3,7,29–33).

La resonancia magnética (RMN) con o sin contraste presenta una sensibilidad y especificidad similar a la TAC, dentro de los hallazgos que se pueden evidenciar se encuentra el incremento de fluido pélvico, linfadenopatía e inflamación de íleo terminal (3,7,13,29,31,32).

En pacientes con bajo riesgo en escala de Alvarado, no se recomienda el uso de imágenes diagnósticas puesto que la probabilidad de presentar apendicitis es del 3.7%; por otra parte, cuando hay un riesgo intermedio de apendicitis se aumenta la probabilidad al 45%, por lo cual se hace necesario la toma de TAC abdominal ya que la sensibilidad aumenta al 90% (7,21).

2.3 APENDICECTOMÍA POR LAPAROSCOPIA

La apendicectomía por laparoscopia actualmente es el procedimiento quirúrgico más utilizado para apendicitis aguda, la técnica quirúrgica consiste en el uso de 3 puertos, un puerto en región umbilical de 5 o 10 mm para insertar la cámara de laparoscopia y dos puertos en el abdomen inferior para la inserción de instrumentos que permiten la manipulación en cavidad abdominal (4,34). La laparoscopia permite tasas más bajas de estancia hospitalaria (-0.96 días) y en apendicitis no complicadas su manejo es usualmente ambulatorio. Así mismo se ha evidenciado en cuanto a las complicaciones postoperatorias que la laparoscopia presenta una disminución de la tasa de complicaciones comparado con laparotomía. Las complicaciones que disminuyen la frecuencia de presentación cuando se realiza laparoscopia en lugar de laparotomía son: La infección de sitio operatorio (5,92% vs 12.3% OR 0.37), íleo y obstrucción intestinal (3.50% vs 7.32% OR 0.56) y necesidad de reintervención (2.79% vs 7.57% OR 0.43). Por

otra parte, la tasa de readmisiones y la formación de abscesos intraabdominales no muestra una diferencia significativa entre realizar laparoscopia o realizar laparotomía (7.93% y 8.14% OR 1.01). (3,4,6)

2.4 COMPLICACIONES

Las tasas de complicaciones en pacientes con apendicitis perforada son de aproximadamente el 15%-50%, dentro de las principales complicaciones se encuentra la infección del sitio operatorio superficial (1-3%), formación de abscesos intraabdominales, obstrucción intestinal, íleo y dolor; solamente el 1% de los pacientes requiere una nueva intervención quirúrgica. (4,6) En niños con apendicitis no perforada el riesgo de formación de absceso intraabdominal es tan solo del 1%, sin embargo, el riesgo aumenta hasta el 20% en pacientes con apendicitis perforada. (4)

La apendicitis perforada está definida como la presencia de fecalito intraabdominal o visualización directa de la perforación del apéndice, su presentación es más frecuente en hombres y principalmente dentro de las primeras 24 a 36 horas, (2,4) se considera que un retraso en la realización de apendicectomía mayor a 48 horas presenta tasas de perforación mayores vs en aquellos donde se realiza dentro de las primeras 24 horas (OR 4.9). (3) En cuanto a la edad de presentación la tasa de perforación es del 86% en niños menores de 1 año, 74% en niños entre 1 y 1.9 años, 60% entre los 2 años y 2.9 años, 64% entre los 3 y 3.9 años y 49% entre los 4 y 4.9 años; únicamente el 5% de los pacientes con apendicitis perforada se encontraban en otros rangos de edad. (2)

La perforación es una de las complicaciones más importantes de la apendicitis aguda, puesto que puede conllevar a la formación de abscesos, peritonitis, obstrucción intestinal, sepsis, entre otros. (29) Uno de los principales riesgos asociados a la perforación intestinal es el tiempo desde la presentación de los síntomas y el inicio de la cirugía. Se demostró que una duración mayor de 48 horas tiene 3.58 veces más riesgo de perforación comparado en aquellos pacientes en los que la intervención quirúrgica se

realizó menor a 24 horas. (4,35) En pacientes menores de 3 años la perforación es del 70% si el diagnóstico se realiza en las primeras 48 horas, por otra parte, en niños entre los 5 y 12 años si el diagnóstico se hace en menos de 24 horas solo el 7 % de los pacientes presentan riesgo de perforación y si el diagnóstico se hace mayor a 48 horas el riesgo de perforación es del 98%. (2)

2.5 MODELO DE PREDICCIÓN

Un modelo de predicción es una herramienta que proporciona datos basados en la evidencia estadística con el fin de tomar decisiones justificadas en probabilidades de riesgo beneficio y no basados en suposiciones. Se configura a partir de características propias del paciente, de la enfermedad o de un tratamiento y con ellos realizar estimaciones o probar hipótesis dentro de estudios médicos. Son muchos los usos de los modelos de predicción, sin embargo, su valor se encuentra en la práctica clínica donde las probabilidades diagnósticas y pronósticas permiten un manejo y seguimiento más ajustado al paciente, hoy por hoy se hace más fuerte el término “medicina basada en la evidencia”, es aquí donde los modelos de predicción clínica se vuelven importantes para nuestro ámbito médico evaluando riesgo y beneficio. (43)

Otros usos importantes de los modelos de predicción se encuentran alojados en estudios de investigación científica como, por ejemplo:

- En ensayos aleatorizados para la selección de sujetos en estudios creando criterios pronósticos basados en predicciones individualizadas.
- En estudios observacionales permiten el control de las variables confusoras.
- En salud pública donde han implementado estrategias preventivas en poblaciones sujetas a tener o desarrollar enfermedades.

Dentro de los estudios de cohorte el más común son los de tipo retrospectivo de centro único, son simples y factibles de costos bajos gracias a la creación de sistemas

electrónicos para el registro de historias clínicas, sin embargo, dentro de sus limitaciones se encuentra el registro incorrecto o incompleto de datos llevando a sesgos de selección, la limitación en el tamaño de la muestra. (43)

3. HIPÓTESIS

Ho: No hay relación entre las variables del modelo de predicción clínica y la presentación de complicaciones postquirúrgicas.

Ha: Hay relación entre las variables del modelo de predicción clínica y la presentación de complicaciones postquirúrgicas.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y validar un modelo predicción pronóstica de complicaciones postquirúrgicas en pacientes pediátricos con apendicitis perforada sometida a apendicectomía laparoscópica en la Clínica Infantil Colsubsidio III nivel, Bogotá.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas en la población pediátrica estudiada.
- Calcular la prevalencia de complicaciones postquirúrgicas en paciente pediátrico con apendicitis perforada sometidos a apendicectomía laparoscópica.
- Identificar las variables independientes predictoras de complicaciones postquirúrgica para apendicitis perforada en la población estudiada a partir de una revisión sistemática.
- Desarrollar un modelo de predicción pronóstica de complicaciones postquirúrgicas en apendicitis perforada en población estudiada.
- Determinación de las habilidades discriminativas y calibración del modelo de predicción pronóstica de complicaciones (Validación interna).

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE DE ESTUDIO

Estudio de desarrollo y validación de un modelo de predicción pronóstica.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional longitudinal retrospectiva unicentrico. La fecha índice se definirá como el momento en que el paciente ingresa a la institución es diagnosticado con apendicitis perforada. Los pacientes se seguirán hasta que se presente el evento o tenga alta hospitalaria. La información será recolectada a partir de la revisión de historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos entre el 2015 al 2019. El evento se definirá como cualquier complicación que presente el paciente después de la cirugía que requiere una intervención médica.

5.3 DISEÑO MUESTRAL

Se realizará la selección de los pacientes basado en criterios de inclusión y exclusión, de la base electrónica de historias clínicas SAP, de forma retrospectiva en un período comprendido entre el 2015 y 2019.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.4.1 Criterios de inclusión

Se consideran pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 30 días.
- Pacientes con hallazgo de apendicitis perforada.
- Pacientes sometidos a apendicectomía por laparoscopia.

5.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con patologías preexistentes o agudas.

5.5 SELECCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Selecciones variables a partir de la revisión sistemática de la literatura y consenso de expertos.

Primero se realizará una revisión sistemática de la literatura para encontrar variables que han mostrado ser significativas para posteriormente ser evaluadas por expertos clínicos.

5.5.2 Revisión sistemática

Se realiza una revisión sistemática de la literatura enmarcada en la siguiente pregunta PICOT:

Población

Pacientes mayores de 30 días y menores de 18 años con diagnóstico de apendicitis perforada, sin otra comorbilidad asociada.

Intervención

Modelo de predicción pronóstico de complicaciones post apendicetomía en población pediátrica con apendicitis perforada.

Comparadores

Práctica estándar actual.

Tipo de desenlaces

Desenlace primario: Variables predictoras que muestran asociación estadística con el evento en apendicitis perforada.

Desenlaces secundarios:

1. Habilidades discriminativas del modelo predictor.
2. Calibración del modelo y desempeño general (R cuadrado y puntaje Brier score).

5.5.3 Tipo de estudio

Estudios de cohortes o longitudinales, estudios clínicos aleatorizados y casos y controles.

5.5.4 Método de búsqueda para identificación de estudios

Se realiza una búsqueda electrónica de la literatura para identificar la mayor cantidad de información disponible para modelos de predicción clínica de complicaciones post quirúrgicas en pacientes pediátricos sometidos a apendicectomía por laparoscopia a través de las bases de datos Medline, Embase y Cochrane library.

Se usarán términos MeSH y Emtree, dentro los parámetros de búsqueda disponibles sobre apendicitis perforada, apéndice perforada, apendicectomía, apendicitis complicada combinada con el filtro de población pediátrica y/o adolescente.

Para la búsqueda de modelos de predicción se utilizó la estrategia de búsqueda estandarizada en Medline y Embase desarrollado por Holland, Geersing and Ingui.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline para la recolección de variables en la revisión sistemática.

Estrategia de busqueda en Medline		Total articulos
1. Perforated Appendicitis.ti,ab. 2. Appendicitis, Perforated.ti,ab. 3. (perforated adj3 appendic*).ti,ab. 4. exp Appendectomy. 5. exp Laparoscopy. 6. 4 and 5 (2578) 7. (complicated adj3 appendici*).ti,ab. 8. 1 or 2 or 3 or 6 or 7. 9. limit 8 to "all child (0 to 18 years)". 10. Stratification.tw. 11. exp ROC Curve. 12. Discrimination.tw. 13. c statistic.tw. 14. Area under the curve.tw. 15. AUC.tw. 16. Calibration.tw. 17. Indices.tw. 18. Algorithm.tw. 19. Multivariable.tw. 20. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21. 21. Validat$.tw. 22. Predict$.ti. 23. Rule$.tw. 24. 23 or 24 or 25. 25. Outcome$.tw. 26. Risk$.tw.	27. Model$.tw. 28. 27 or 28 or 29. 29. Predict$.tw. 30. 30 and 31. 31. History.tw. 32. Variable$.tw. 33. Criteria.tw. 34. Scor$.tw. 35. Characteristic$.tw. 36. Finding$.tw. 37. Factor$.tw. 38. 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 39. Decision$.tw. 40. Identif$.tw. 41. Prognos$.tw. 42. 29 or 31 or 41 or 42 or 43. 43. 40 and 44. 44. Clinical$.tw. 45. exp Logistic Models. 46. 29 or 46 or 47. 47. 41 and 48. 48. 40 and 43. 49. 26 or 32 or 45 or 49 or 50. 50. 22 or 51. 51. 9 and 51.	450

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Embase para la recolección de variables en la revisión sistemática.

Estrategia de busqueda en Embase		Total articulos
1. 'appendix perforation'/exp OR 'appendix, perforation.	28. predict*:ti,ab,tn	463
2. perforated NEAR/3 appendic*	29. #28 AND #29	
3. 'appendectomy'/exp	30. history:ti,ab,tn	
4. 'laparoscopy':ti,ab	31. variable*:ti,ab,tn	
5. #3 AND #4	32. criteria:ti,ab,tn	
6. complicated NEAR/3 appendici*	33. scor*:ti,ab,tn	
7. #1 OR #2 OR #5 OR #6	34. characteristic*:ti,ab,tn	
8. #7 AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim)	35. finding*:ti,ab,tn	
9. stratification:ti,ab,tn	36. factor*:ti,ab,tn	
10. 'receiver operating characteristic'/exp	37. #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	
11. discrimination:ti,ab,tn	38. decision*:ti,ab,tn	
12. 'c statistic':ti,ab,tn	39. identif*:ti,ab,tn	
13. area AND under AND the AND curve:ti,ab,tn	40. prognos*:ti,ab,tn	
14. auc:ti,ab,tn	41. #27 OR #29 OR #39 OR #40 OR #41	
15. calibration:ti,ab,tn	42. #38 AND #42	
16. indices:ti,ab,tn	43. clinical*:ti,ab,tn	
17. algorithm:ti,ab,tn	44. 'statistical model'/exp	
18. multivariable:ti,ab,tn	45. #27 OR #44 OR #45	
19. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR 16 OR #17 OR #18 OR #19	46. #39 AND #46	
20. validat*:ti,ab,tn	47. #38 AND #41	
21. predict*:ti	48. #24 OR #30 OR #43 OR #47 OR #48	
22. rule*:ti,ab,tn	49. #20 OR #49	
23. #21 OR #22 OR #23	50. 'predictor variable'/exp	
24. outcome*:ti,ab,tn	51. #50 OR #51	
25. risk*:ti,ab,tn	52. #8 AND #52	
26. model*:ti,ab,tn	53. #53 AND [embase]/lim	
27. #25 OR #26 OR #27		

5.5.5 Selección de estudios

Los títulos y resúmenes encontrados de la búsqueda electrónica de la literatura fueron agrupados en una base datos eliminando las referencias duplicadas. Posteriormente, dos investigadores seleccionaron los artículos que podrían responder la pregunta PICOT. Las diferencias de la evaluación fueron resueltas por un tercer investigador. De los artículos seleccionados, fueron revisados en artículos en texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión por los mismos revisores en forma independiente. En caso de desacuerdo entre los revisores, la decisión final se realizó por un tercer revisor especialista en cirugía pediátrica. Los criterios de selección están definidos por la pregunta PICOT:

- Pacientes pediátricos con apendicitis aguda.
- Pacientes sometidos a apendicectomía por laparoscopia.
- Los estudios que involucre variables predictoras o modelos de predicción de complicaciones en pacientes pediátricos sometidos a apendicectomía.

No se consideraron criterios de exclusión tales como idioma, año de publicación o tipo de estudio.

5.5.6 Extracción de datos y administración

Dos revisores en forma independiente extrajeron los datos de los estudios incluidos. Se realizó una comparación entre los dos revisores. Los desacuerdos se discutieron entre los revisores. De los estudios seleccionados se extrajo la siguiente información:

- Título, autores, año, resumen.
- Definición de apendicitis perforada.
- Tipo de estudio
- Objetivo del estudio.
- Características de la población (Edad, género).
- Tipo de complicaciones.

- Factores de predicción (OR, RR o Betas).

5.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

DEMOGRAFICAS

- Edad.
- Sexo.
- Peso en kilogramos.
- Talla en centímetros.

CLÍNICAS

- Antecedentes quirúrgicos.
- Recuento de leucocitos al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Porcentaje de linfocitos al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Porcentaje de neutrófilos al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Proteína C reactiva al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Temperatura corporal al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Diarrea al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Dolor más de tres días al ingreso, 48 horas y 72 horas.
- Presión diastólica y sistólica al ingreso.

HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS

- Peritonitis generalizada.
- Peritonitis localizada.
- Sin peritonitis.
- Tiempo quirúrgico.

Tabla 3. Características de las variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa discreta	Mayor a 30 días y menor a 18 años.
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa nominal dicotómica	0. Mujer. 1. Hombre
Peso	Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Cuantitativa razón	Medición en kilogramos
Talla	Estatura de una persona.	Cuantitativa razón	Medición en centímetros
Antecedente quirúrgico	Información sobre la salud de la persona.	Cualitativo nominal dicotomía	0. NO 1. SI
Leucocitosis	Aumento del número de células de glóbulos blancos en sangre.	Cuantitativa continua de razón	Medición en mg/dl
Neutrofilia	Aumento del número absoluto de neutrófilos por encima de dos derivaciones estándar del valor medio normal.	Cuantitativa continua de razón	Medición en mg/dl
Proteína C Reactiva	Proteína producida por el hígado y cuyo aumento en sangre es indicador de procesos inflamatorios. Es significativa cuando es mayor de 120 mg/dl.	Cuantitativa continua de Razón	Medición en mg/dl
Fiebre documentada	Temperatura corporal mayor o igual a 38 grados centígrados.	Cualitativo nominal dicotómica	0. NO 1. SI
Diarrea	Alteración intestinal caracterizado por aumento en la frecuencia, fluidez y en ocasiones volumen de las deposiciones.	Cualitativo nominal dicotómica	0. NO 1. SI

NOMBRE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Tiempo de evolución del dolor	Medida en más de 3 días de la duración del dolor abdominal hasta la fecha de realización del procedimiento quirúrgico.	Cualitativo nominal dicotómica	0. NO 1. SI
Presión arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas.	Cuantitativo continua de razón	Medición en mmHg
Peritonitis	Inflamación de la cavidad peritoneal con presencia de exudado purulento. Es significativo cuando se presenta en 2 o más cuadrantes.	Cualitativo nominal dicotómica	0. NO 1. SI
Peritonitis fecal	Inflamación de la cavidad peritoneal con presencia de exudado purulento fecal.	Cualitativo nominal dicotómica	0. NO 1. SI

5.7 TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS.

5.7.1 Fuentes de información

De tipo secundaria por medio de la recolección de la información mediante la base de datos electrónica aportada por la Clínica infantil de Colsubsidio.

5.7.2 Instrumento de recolección de datos

Se desarrolló una base de datos a partir de las variables predictoras candidatas del resultado de la revisión sistemática y consenso de expertos en Microsoft Access.

5.7.3 Validación del instrumento de recolección

La base de datos desarrollada por los investigadores se validará con la consignación de las historias clínicas de 10 pacientes en la cual se revisará la definición y operatización de la variable.

5.7.4 Proceso de obtención de la información.

La información será tomada de los datos consignados en las historias clínicas, en pacientes pediátricos con diagnóstico de apendicitis perforada teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión, en un periodo comprendido desde el 01 enero 2015 al 31 de diciembre del 2019.

Los datos se encuentran registrados en las historias clínicas electrónicas a través del sistema SAP.

5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES.

5.8.1 Análisis descriptivo.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables según su naturaleza. Para variables continuas se estimará la mediana y media como medidas de tendencia central y desviación estándar y rango intercuartílico como medidas de variación. Igualmente, el mínimo y máximo. En variables de orden o categóricas se estimará la frecuencia de cada valor.

Por otro lado, se realizará un análisis bivariado para evaluar el comportamiento de cada variable en los pacientes que presentaron complicación y los que no presentaron complicación. Para variables continuas de comportamiento normal se utilizará una prueba t student, para variables de comportamiento no normal o variables que tiene múltiples grupos se utilizará la pruebas Kruskal-Wallis, chi cuadrado para variables dicotómicas. Igualmente, se usará gráficas de cajas y bigotes y gráficas de barras.

5.8.2 Análisis multivariable.

Dado que es un desenlace binario (complicación o no complicación) se utilizará un modelo logístico. Inicialmente se evaluará el tipo de transformación de las variables continuas a través del criterio de información de Akaike (AIC), en el cual, el modelo con menor valor AIC corresponderá al modelo a utilizar. Igualmente se incluirán interacciones que correspondan según la plausibilidad biológica y recomendación de expertos clínicos. La selección se realizará bajo el método por pasos (stepwise). En este caso, la importancia de las variables se evaluará de acuerdo con la significancia estadística de los coeficientes de cada variable. En la regresión logística, los errores de la regresión siguen una distribución binomial y la significancia es evaluada a través de la prueba chi cuadrado. El procedimiento consiste en evaluar paso a paso las variables iniciando por las variables que muestran ser más importante comparando su efecto en el logaritmo de verosimilitud con el modelo que no contiene la variable. Para esto se utilizará un método de selección stepwise tipo backward con un valor $p<0.50$ a través del programa R. Posteriormente, se medirá la sensibilidad, especificidad a diferentes puntos de corte y el área bajo la curva ROC para medir las características operativas del modelo. Se considerará que un modelo con buenas propiedades discriminativas es cuando ésta es superior a 0.70.

Igualmente, se realizará la calibración del modelo que mide el grado de acuerdo a la proporción de desenlaces observados con la proporción de desenlaces estimados, para esto, se utilizará el método gráfico de calibración donde se realiza una comparación entre la predicción y la proporción de desenlaces observados en forma gráfica y la pendiente de la calibración que es calculada a partir de una regresión logística, en donde, se establece la línea del predictor como una sola variable comparando pendiente e intercepto.

También se medirá el desempeño general del modelo el cual se mide a través de la distancia del evento observado con el evento estimado por el modelo de predicción. Para este estudio se evaluará el R^2 de Nagelkerke y el puntaje de Brier.

El modelo se validará internamente por la técnica de bootstrap que permite evaluar el sesgo y ajustar la estimación de la exactitud predictiva con índices de corrección. Se conducirá un análisis con 1000 replicaciones y se evaluará los índices estadísticos en los nuevos escenarios:

- Puntaje de Brier, R^2 generalizada, línea de calibración, intercepto y pendiente y la concordancia estadística.

5.9 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.

Tratándose de un estudio de cohorte retrospectiva uno de los posibles sesgos que se pueden presentar son en el registro incorrecto o incompleto de datos conduciendo a sesgos de información, sin embargo, las variables usadas en el estudio son datos necesarios e indispensables en la historia clínica y son registrados por el cirujano y médico tratante los cuales pueden mejorar este sesgo.

La limitación en el tamaño de la muestra o perdida en el seguimiento de los pacientes conduciría a sesgos de selección, no obstante, el modelo pronóstico y la toma de variables se está realizando en una clínica infantil III nivel el cual es un centro de referencia de la red hospitalaria para la atención de urgencias quirúrgicas pediátricas en Bogotá, el tamaño de la muestra dependerá del tiempo en que se tomen la variable mejorando la validez del estudio.

Para los sesgos de confusión tenemos en cuenta que las variables seleccionadas se asocian independiente con el evento para evitar una asociación ficticia entre la exposición y el factor pronóstico.

5.10 TÉCNICAS DE DIVULGACIÓN DE DATOS

Por medio de una retroalimentación de los resultados que reportó el estudio a los cirujanos pediatras y áreas de interés y a partir de esto, generar una herramienta diagnóstica, guías de manejo y elaboración de un artículo científico para su publicación en una revista internacional.

5.11 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2018		2019												2020			
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Idea de investigacion																		
Confirmacion del grupo de investigacion																		
Elaboracion del protocolo de investigacion																		
Presentacion del protocolo ante el comité de etica medica e investigacion																		
Revision sistematica																		
Diseño de tabla de variables																		
Recoleccion de la muestra																		
Analisis estadistico de los resutlados																		
Redaccion del proyecto de investigacion																		
Correcciones del proyecto																		
Sustentacion del proyecto final																		
Elaboracion de articulo cientifico																		

5.12 PRESUPUESTO

GASTOS PERSONALES					
INVESTIGADOR	**FUNCION**	**DEDICACION MENSUAL**	**TOTAL MESES**	**VALOR HORA**	**TOTAL**
Javier Páez	Investigador	60 Horas	18 meses	$ 24.000	$ 27.360.000
Henry Robayo	Investigador	60 horas	18 meses	$ 24.000	$ 27.360.000
Andres Perez	Tutor temático	10 horas	12 meses	$ 120.000	$ 14.400.000
Juan Reyes	Tutor metodológico	10 horas	12 meses	$ 50.000	$ 6.000.000
TOTAL					$ 69.120.000

INSUMOS				
RUBROS	**DESCRIPCION**	**CANTIDAD**	**VALOR UNITARIO**	**TOTAL**
Papeleria y materiales de trabajo	Resma de papel	2	$ 11.500	$ 23.000
	Tinta para impresora *HP* laser 135w	1	$ 110.000	$ 110.000
TOTAL				$ 133.000

6. CONSIDERACIONES ETICAS

Este trabajo sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y aquellos contemplados en las declaraciones de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se clasifica como Investigación sin Riesgo ya que emplea técnicas de recolección de datos documentadas y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada a variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio y en los cuales no se identifican ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta de acuerdo con lo establecido en el Art. 11 de la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia.

Para iniciar la investigación del proyecto inicialmente será sometida a consideración y posterior aprobación del Comité de Ética e Investigación en la Clínica Infantil Colsubsidio.

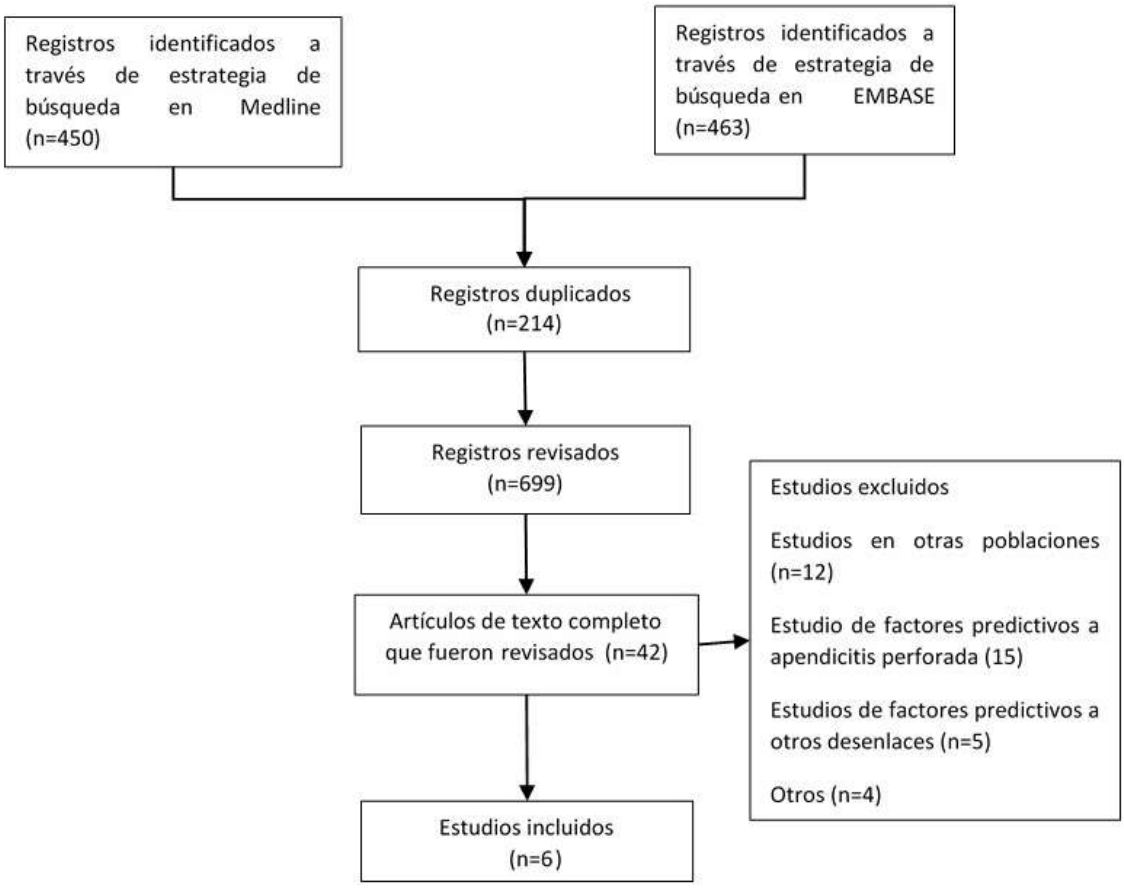
Esta investigación no requiere el uso de consentimiento informado para la recolección de datos, ya que no se interviene en el paciente, ni en su tratamiento. La confidencialidad de los pacientes es una prioridad en este estudio, motivo por el cual no se requerirá su identificación en la base de datos.

7. RESULTADOS

7.1 Resultados de la revisión sistemática

Al realizar la primera fase del estudio que consistió en la identificación de las variables predictoras para este evento de acuerdo con la literatura, se realizó una revisión sistemática en la cual se hizo una búsqueda de la literatura en las bases de datos EMBASE y Medline. Se encontraron 913 referencias donde 214 fueron eliminadas por duplicados. En la primera fase de revisión por pares en forma independiente se encontraron 42 referencias de interés después de resolver desacuerdo por un tercer investigador. Finalmente, posterior a la revisión de texto completo solamente 6 artículos fueron seleccionados para esta revisión, siendo excluidos aquellos estudios que evaluaban factores predictivos de la condición médica, en este caso apendicitis perforada y no de las complicaciones que se podían presentar, así como aquellos estudios donde la población utilizada incluían pacientes adultos y pediátricos y no separaban el análisis por grupo poblacional (figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo prisma para la revisión sistemática



Se encontraron 4 estudios de cohorte, 1 estudio clínico aleatorizado y 1 estudio casos y controles. La mayoría de los estudios se focalizaron en niños con apendicitis perforada. Solo el estudio de Frongia estableció edad límite de 15 años. La mayor variación consistió en el tipo de desenlaces en los cuales variaba las diferentes complicaciones en donde 3 estudios consideraron solo abscesos post operatorios, 1 de larga estancia hospitalaria y otros 2 donde el desenlace era compuesto conformado por estancia hospitalaria, infección del sitio operatorio, obstrucción intestinal, dehiscencia fascia abdominal entre otras. El mayor tamaño de la muestra la tuvo el estudio Lodwick con un número

importante de pacientes (551 pacientes). Cuatro estudios reportaron tamaños de muestra entre 150 y 300, y solo el estudio de Fraser reclutó 100 pacientes en el estudio (Tabla 4).

Tabla 4. Publicaciones de estudios pronósticos de complicaciones en apendicitis perforada en población pediatría

Autor	Año	Objetivo	Población	Número de pacientes	Tipo de estudio	Desenlaces
Fraser	2010	Determinar predictores de abscesos postoperatiorios	Niños con apendicitis perforada	95	ECA	Absceso postoperatorio
Frongia	2016	Determinar las veriables predictoras de complicaciones	Niños menores de 15 con apendicitis perforada	163	Cohorte retrospectiva	Absceso postoperatorio, obstrucción intrabdominal, infección herida, fascia abdominal
Pathrak	2016	Factores de riesgo asociados a estancia hospitalaria prolongada en niños con apendicitis perforada	Niños con apendicitis perforada	197	Cohorte retrospectiva	Estancia hospitalaria mayor a 7 días
Henry	2007	Determinar factores de riesgo para abscesos post-operatorio	Niños con apendicitis perforada	265	Casos y controles	Absceso postoperatorio
Emily	2014	Factores de riesgo abcesos intra-abdominales	Niños con apendicitis perforada	284	Cohorte retrospectiva	Estancia hospitalaria, infección en la herida, infección intra-abdominal, otras complicaciones
Lodwick	2017	Evaluar la asociación entre linfopenia y el desarrollo de abscesos	Niños con apendicitis perforada	551	Cohorte retrospectiva	Absceso postoperatorio

La mayoría de los pacientes en los estudios tenían edad promedio de 10 años prevaleciendo el género masculino en aproximadamente el 60% de la muestra en la mayoría de los estudios, así mismo, tres estudios no muestran claramente las

características de la población, de igual forma, el absceso postoperatorio fue el más frecuente entre los estudios el cual puede presentarse en esta población entre un 7-40% a 18% según los estudios. Las complicaciones menos frecuentes en los estudios incluidos corresponden intestino gangrenoso, arritmias, y dehiscencia fascia abdominal que puede presentarse en menos del 0.35% a 1.20% respectivamente. Por otro lado, se tienen eventos como infección de herida quirúrgica y obstrucción intestinal que se presentó entre 1.40% a 4.90% respectivamente de los pacientes con apendicitis perforada reportado en los estudios de Frongia y Emily. Por último, para estancia hospitalaria, el estudio de Emily reportó 7 días de estancia; Pathrak reportó que el 23% de los pacientes presentaron estancias mayores a 7 días y el estudio de Henry 14.77 días en promedio.

Tabla 5. Descripción de las complicaciones obtenidas de revisión sistemática

Autor	Edad (años)	Genero (Masculino)	ISO	Obstrucción intestinal	Ileos prolongado	Arritmia	Intestino gangrenosos	Estancia hospitalaria (días)	Abscesopos operatorios	Dehiscencia Fascia abdominal
Emily	10 +/-9	NR	1.40%	1.76%	1.06%	0.70%	0.35%	7+/-3	15%	NR
Fraser	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	18%	NR
Frongia	8.9+/-0.3	60%	4.90%	4.30%	NR	NR	NR	NR	7.40%	1.20%
Henry	10.4+/-4.24	59%	NR	NR	NR	NR	NR	14.77 +/- 7.45	13%	NR
Lodwick	10 (7-13)	61.90%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13%	NR
Pathrak	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	23%	NR	NR

Dentro de los factores predictores reportados por los estudios incluidos, solo leucocitos fueron replicado por dos estudios, los demás factores fueron heterogéneos, en consecuencia, se reportan desde factores relacionados con las características demográficas (edad, raza, peso), clínicas (diarrea, fiebre, íleo, asma), laboratorios (leucocitosis y PCR) y de la atención (cirugía abierta a laparoscopia, cirujano, radiólogo intervencionista, antibióticos), así mismo, las medidas de asociación reportadas por los

estudios, dado que algunos estudios solamente reportaron el valor p de la comparación, pero no establecieron otra medida de asociación.

Tabla 6. Factores predictores reportados en los estudios tomados de la revisión sistemática

Autor	Predictor 1	OR	Predictor 2	OR	Predictor 3	OR	Predictor 4	OR
Emily	Conteo de leucocitos	1.08	Obstrucción intestinal o íleo severo	6	Cirujano especifico	5.5	NR	NR
Fraser	Edad	NR	Peso	NR	IMC	NR	Diarrea en la admisión	NR
Frongia	PCR	NR	Cirugía abierta posterior a laparoscopia	NR	Colocación de drenaje	NR	Antibiograma no cumplido	NR
Henry	Dolor más 3 días	3.22	Diarrea	3.52	Fiebre posoperatorio día 2	2.9	Fiebre posoperatorio día 3	3.13
Lodwick	Leucocitosis	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pathrak	Hispánico	0.2	Asma	3.3	Consulta radiología intervencionista	3.64	Carbapenemicos	2.28

7.2 Resultados modelo pronóstico y validación interna

Se recolectaron 1146 niños que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión entre el 2015 al 2019 atendidos en la clínica Colsubsidio infantil de los cuales 474 presentaron alguna complicación clínica.

En la tabla 7 se reportan las variables demográficas y clínicas de los pacientes al ingreso. Se observa un alto porcentaje de participantes con valores perdidos para talla y PCR al ingreso. La mayoría de los pacientes eran adolescentes y masculino. Los hallazgos

quirúrgicos más frecuentes fueron apendicitis perforada con peritonitis localizada y generalizada seguido de apendicitis perforada sin peritonitis. El porcentaje de linfocitos presentó una media 11% (desviación estándar de 10). mientras que neutrófilos fue de 82% (desviación estándar de 11). Para PCR solamente el 22% reportó valores mayores a 150 mg/L, 24% fiebre, 21% diarrea y 35% dolor por más de 3 días.

Tabla 7. Descripción de variables

Variable	Valor
Observaciones	1146
Edad (años)	
Promedio (ds)	10 (4.1)
Min - Max	0 -18
Edad grupo	
Lactantes menores	0.2% (2)
Lactantes mayores	0.0% (0)
Preescolar	9.2% (106)
Escolar	22,0% (252)
Adolescente	68,6% (786)
missing	0,0% (0)
Genero	
Femenino	43,8% (502)
Masculino	56,2% (644)
Missing	0% (0)
Peso (Kg)	
Promedio (ds)	36 (16)
Min – Max	9-105
Missing	-46
Talla (cm)	
Promedio (ds)	140 (23)
Min – Max	81-186
Missing	-635
Hallazgo Quirúrgico	
Apendicitis perforada con peritonitis fecal	0.5% (6)

Variable	Valor
Apendicitis perforada con peritonitis generaliza	28,2% (323)
Apendicitis perforada con peritonitis localizada	49,8% (571)
Apendicitis perforada sin peritonitis	21,1% (242)
Apendilap	0.1% (1)
Missing	0.26% (3)
Tiempo cirugía (min)	
Promedio (ds)	59 (27)
Min – Max	16-306
Leucocitos ingreso	
>12000	13.2% (151)
>12000-<15000	17.4% (199)
>15000-<20000	34.1% (391)
>20000	29.6% (339)
Missing	5.8% (66)
Linfocitos ingreso (%)	
Promedio (ds)	11(10)
Min – Max	1.8-97
Missing	0%(0)
Neutrófilos ingreso (%)	
Promedio (ds)	82(11)
Min – Max	1.2-96
Missing	0%(0)
PCR ingreso	
>50.0	24.8% (284)
50.0 -100.0	13.4% (153)
100.0 - 150.0	8.4% (96)
>150	22.4% (257)
missing	31.1% (356)
Fiebre ingreso	
No	75.1% (861)
Si	24.4% (280)
Missing	0.4% (5)
Diarrea ingreso	
No	67.1% (769)
Si	30.5% (350)
Missing	2.4% (27)

Variable	Valor
Dolor más de 3 días	
No	63.7% (730)
Si	35.2% (404)
Missing	1.0% (12)
Presión sistólica ingreso	
Promedio (ds)	107 (12)
Min - Max	4-188
Presión diastólica ingreso	
Promedio (ds)	65 (11)
Min - Max	35-128

En la tabla 8 se presentan descripción de los variables clínicas y demográficas tanto de los participantes con desenlaces y sin desenlaces. Se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos en la edad, peso, hallazgos quirúrgicos, tiempo de cirugía, linfocitos, PCR ingreso, dolor por más de 3 días y diarrea al ingreso.

Tabla 8. Variables clínicas y demográficas de los participantes en el estudio

Grupo	Desenlace		Valor p
	No	Si	
Observaciones	672	474	
Edad			
Mean (SD)	11 (4)	9.9 (4)	**0.012**
valid (missing)	672 (0)	474 (0)	
Edad grupo			
Lactancia menor	0.3% (2)		
Preescolar	6.8% (46)	13% (60)	**0.0052**
Escolar	22% (148)	22% (104)	
Adolescencia	71% (476)	65% (310)	

Grupo	Desenlace		Valor p
	No	Si	
Género			
Grupo	**Desenlace**	**Grupo**	
Femenino	43% (288)	45% (214)	0.48
Masculino	57% (384)	55% (260)	
missing	0% (0)	0% (0)	
Peso (Kg)			
Mean (SD)	37 (16)	35 (16)	**0.045**
valid (missing)	642 (30)	458 (16)	
Talla (cm)			
Mean (SD)	143 (22)	136 (25)	0.053
valid (missing)	282 (390)	229 (245)	
Hallazgo qx			
Apendicitis perforada con peritonitis generaliza	15% (100)	47% (223)	
Apendicitis perforada con peritonitis localizada	56% (373)	42% (198)	**<0.001**
Apendicitis perforada sin peritonitis	29% (197)	9.7% (46)	
Apendicitis perforada con peritonitis fecal		1.3% (6)	
missing	0.3% (2)	0.21% (1)	
Tiempo qx			
Mean (SD)	(23)	69 (30)	**<0.001**
valid (missing)	618 (54)	433 (41)	
Antecedentes qx			
No	86% (579)	84% (397)	0.1
Si	6% (40)	8.6% (41)	
Missing	7.9% (53)	7.6% (36)	
Leucocitos ingreso			
Mean (SD)	1.8e+04 (5.4e+03)	1.7e+04 (5.9e+03)	0.056
valid (missing)	632 (40)	448 (26)	

Grupo	Desenlace		Valor p
	No	Si	
Diarrea ingreso			
No	70% (473)	62% (296)	**0.006**
Si	27% (184)	35% (166)	
Missing	2.2% (15)	2.5% (12)	
Presión sistólica ingreso			
Mean (SD)	107 (12)	107 (12)	0.83
valid (missing)	632 (40)	443 (31)	
Presión diastólica ingreso			
Mean (SD)	64 (11)	65 (11)	0.39
valid (missing)	632 (40)	443 (31)	

Dentro de las variables que fueron medidas después de ingreso del paciente y fueron significativas se encontraron leucocitos, linfocitos y neutrófilos a las 48 horas, diarrea, dolor, fiebre a las 48 y 72 horas. Se observan que hay variables que presentaron datos perdidos superior al 80% las cuales no serán incluidas en el modelo de predicción como talla, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y PCR a las 48 y 72 horas.

Tabla 9. Variables después de ingreso

Grupo	Desenlace		Valor p
	No	Si	
Observations	672	474	
Leucocitos 48 horas			
Mean (SD)	1.1e+04 (3.7e+03)	1.3e+04 (5.2e+03)	**0.017**
valid (missing)	38 (634)	127 (347)	
Leucocitos 72 horas			
Mean (SD)	9.5e+03 (2.5e+03)	1.1e+04 (4.2e+03)	0.092
valid (missing)	20 (652)	173 (301)	

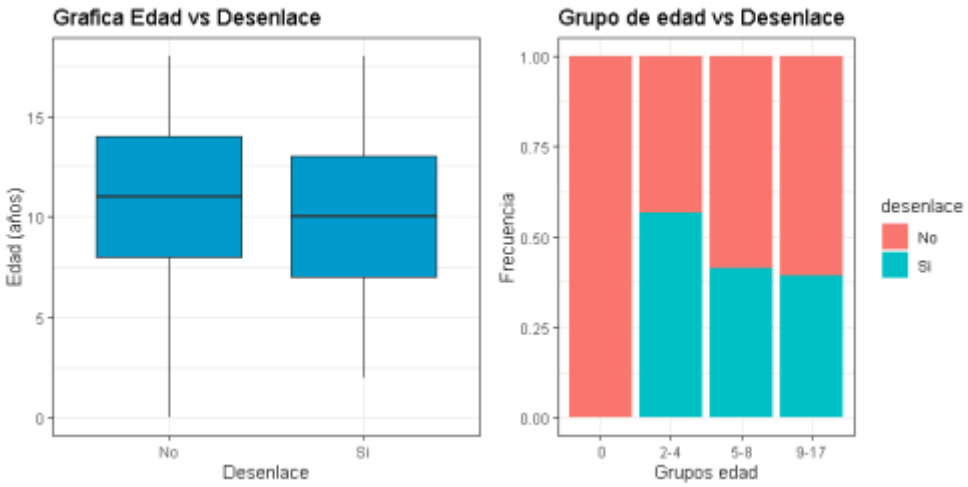
Grupo	Desenlace		Valor p
	No	Si	
Linfocitos 48 horas			
Mean (SD)	16 (7.9)	13 (8.5)	**0.037**
valid (missing)	38 (634)	126 (348)	
Linfocitos 72 horas			
Mean (SD)	21 (13)	19 (10)	0.87
valid (missing)	19 (653)	170 (304)	
neutrófilos 48 horas			
Mean (SD)	75 (9.2)	78 (10)	**0.017**
valid (missing)	38 (634)	125 (349)	
neutrófilos 72 horas			
Mean (SD)	59 (27)	67 (17)	0.52
valid (missing)	23 (649)	176 (298)	
PCR 48 horas			
Mean (SD)	178 (107)	400 (1.7e+03)	0.058
valid (missing)	29 (643)	90 (384)	
PCR 72 horas			
Mean (SD)	159 (91)	191 (231)	0.81
valid (missing)	20 (652)	139 (335)	
Dolor 48 horas			
No	73% (491)	47% (223)	**<0.001**
Si	19% (130)	46% (220)	
Missing	7.6% (51)	6.5% (31)	
Dolor 72 horas			
No	53% (353)	45% (212)	**<0.001**
Si	4.3% (29)	40% (188)	
Missing	43% (290)	16% (74)	
Diarrea 48 horas			
No	74% (495)	66% (313)	**<0.001**
Si	12% (81)	23% (109)	
Missing	14% (96)	11% (52)	
Diarrea 72 horas			
No	49% (329)	60% (286)	**<0.001**
Si	6.5% (44)	22% (106)	
Missing	44% (299)	17% (82)	
Fiebre 48 horas			
No	89% (598)	84% (397)	**<0.001**
SI	2.4% (16)	11% (50)	
Missing	8.6% (58)	5.7% (27)	

Grupo	Desenlace		Valor p
	No	Si	
Fiebre 72 horas			
No	55% (371)	70% (333)	**<0.001**
Si	0.74% (5)	14% (68)	
Missing	44% (296)	15% (73)	

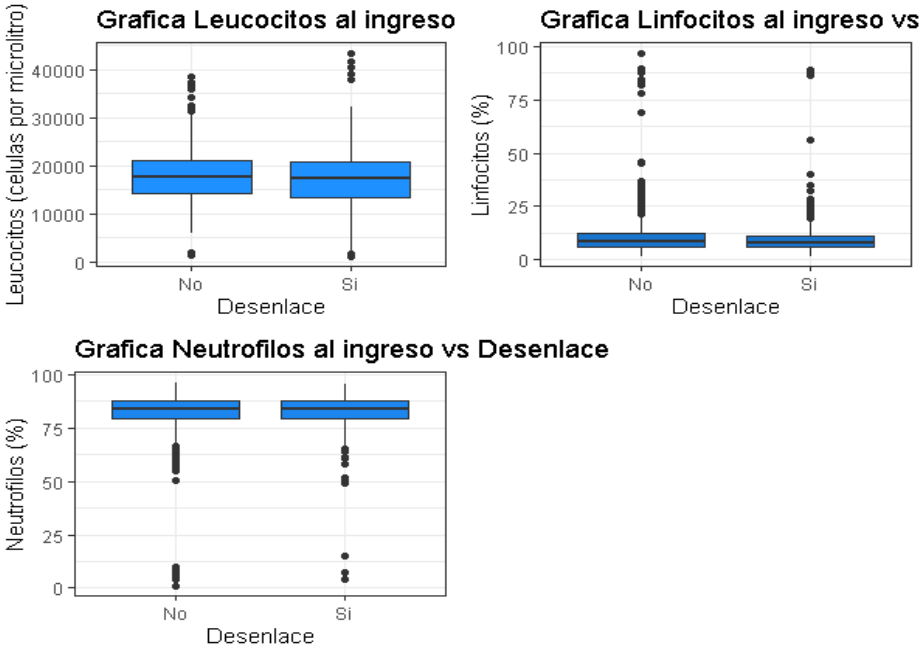
Los niños con edad menor de 10 años presentaron mayor frecuencia de desenlaces. Dentro del rango de edad donde se presentaron mayores eventos corresponde entre 2-4 años (56.6%) seguido por 5-8 (42.1%) (Gráfica 1).

En el caso linfocitos, leucocitos y neutrófilos se observan varios datos outliers. Los pacientes que presentaron desenlace el rango intercuartílico para leucocitos al ingreso fue 13308 a 20870 con una mediana de 17250, la cual se encuentra similar a los pacientes que no presentaron desenlaces con un leve número de leucocitos en 1000 celúlas de pacientes en el percentil 25 y 75. Para los linfocitos el rango intercuartil es muy similar entre los dos grupos de pacientes, sin embargo, hay una mayor mediana en los pacientes sin desenlaces en 1%. En neutrófilos ambos grupos presentaron comportamientos similares (Gráfica 2).

Gráfica 1. Comportamiento por edad y por grupo de desenlace



Gráfica 2. Comportamiento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos al momento de ingreso por desenlace



Se observa mayores frecuencias de casos en los pacientes que presentaron valores mayores de 150 de PCR (51.4%). La frecuencia relativa de los desenlaces fue similar entre los pacientes con menores a 50 y 100 a 150 (Gráfica 3).

Para los diferentes grupos de hallazgos quirúrgicos, el 69.3% de los pacientes que presentaron peritonitis generalizada presentaron desenlaces. En cambio, solamente 34.9% pacientes con peritonitis localizada se encontraron desenlaces. Para peritonitis fecal solo había 6 pacientes donde todos reportaban desenlace y en pacientes sin peritonitis solo el 19% no presentaron desenlaces, sin embargo, solo se tiene 47 pacientes en este último grupo (gráfica 4).

Gráfica 3. Distribución de casos de desenlace por grupos de PCR

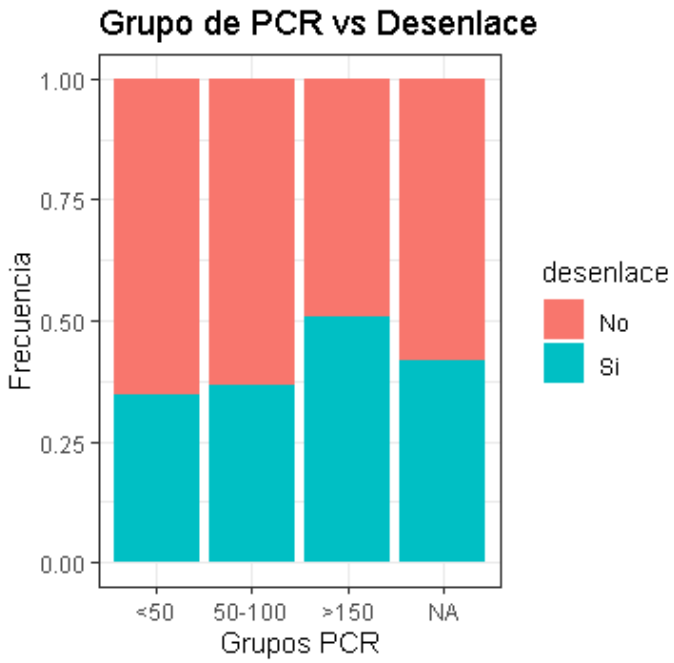
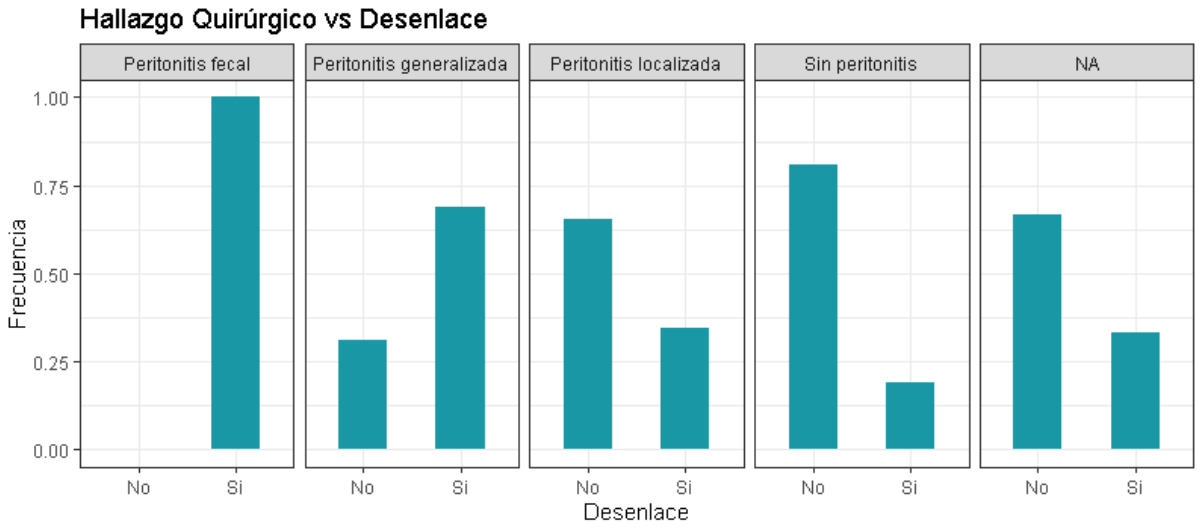
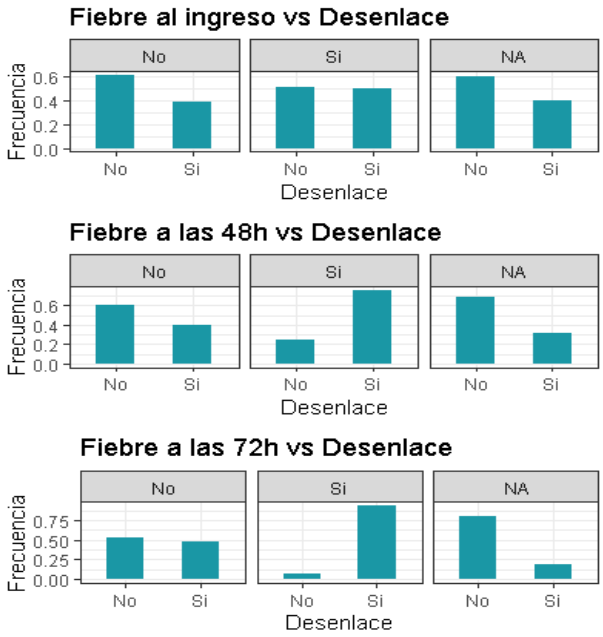


Gráfico 4. Descripción de frecuencia de desenlace dentro de los diferentes hallazgos quirúrgicos

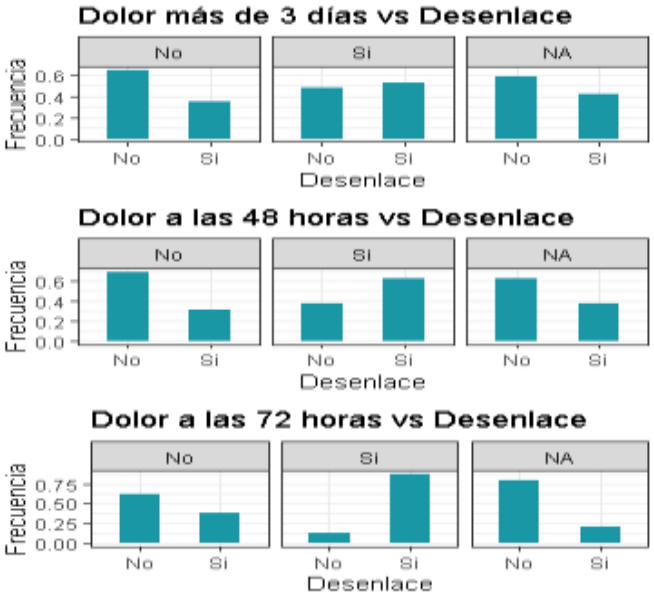


A medida que la fiebre se presenta en el tiempo, se observa mayor frecuencia de pacientes con desenlaces. En los pacientes que presentaron fiebre al ingreso, 50% reportaron desenlace. A las 48 horas, el 75.8% de los pacientes tuvieron desenlace y a las 72 horas, el 93.2%. Similar comportamiento ocurre con la variable dolor donde los pacientes con dolor más de 3 días, a las 48 horas y 72 horas la frecuencia de pacientes con desenlaces fue 52.7%, 63.7% y 87.1% respectivamente.

Gráfica 5. Comportamiento frecuencia de desenlace por fiebre al ingreso, 48 y 72 horas

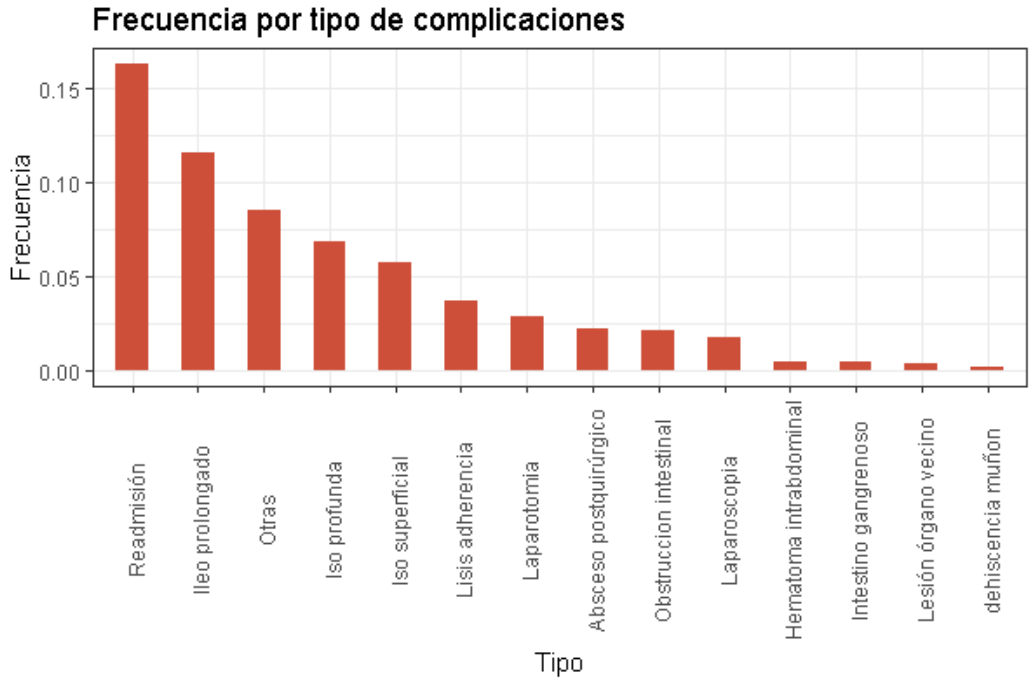


Gráfica 6. Comportamiento frecuencia de desenlace por dolor más de 3 días, 48 y 72 horas



El tipo de desenlace más frecuente fue readmisión seguida por íleo prolongado y otras complicaciones. Este último corresponde más a aquellos pacientes que presentaron algún tipo de complicación durante la hospitalización como ingreso a UCI, entre otros, los cuales prolongaron la hospitalización.

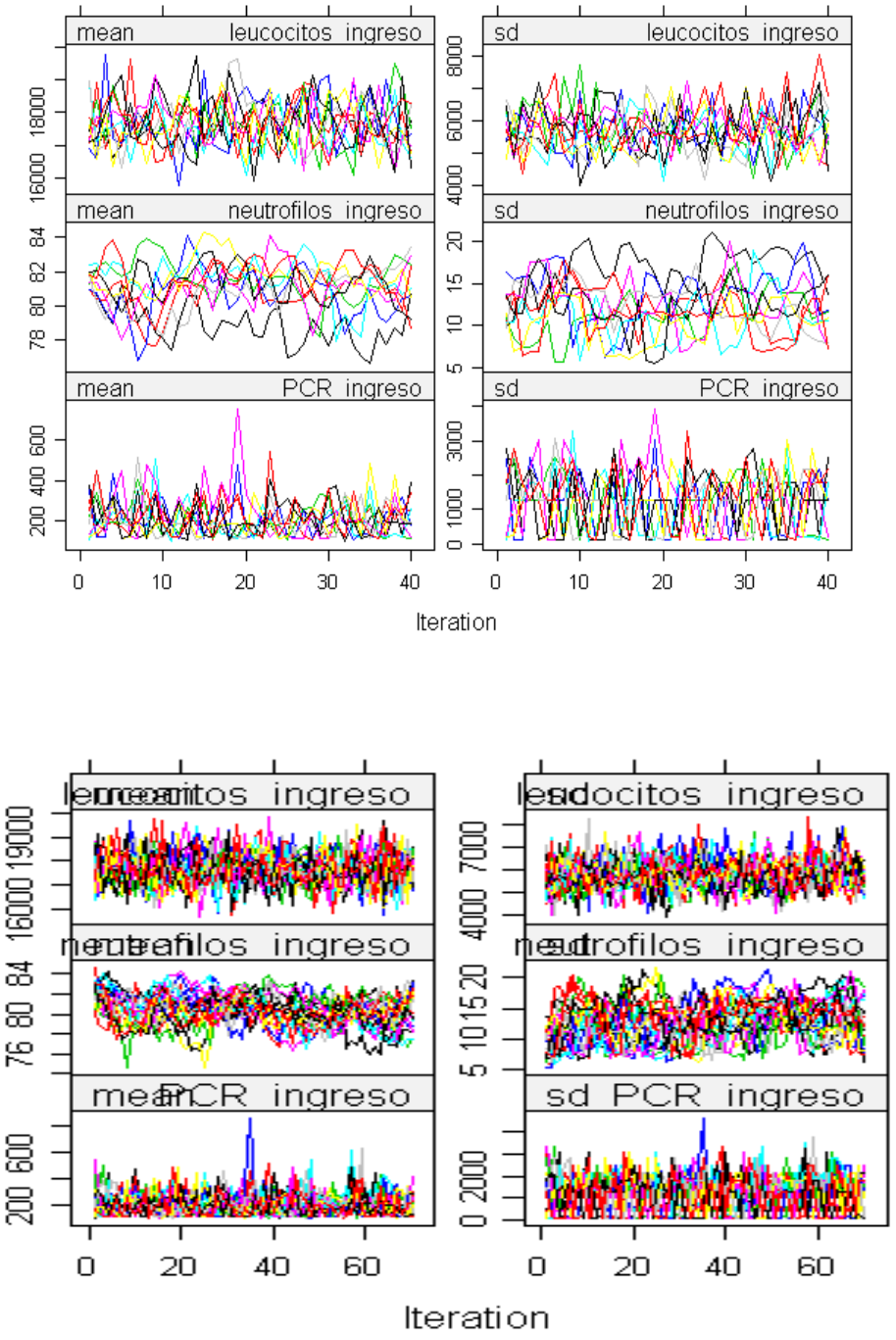
Gráfica 7. Tipo de desenlaces



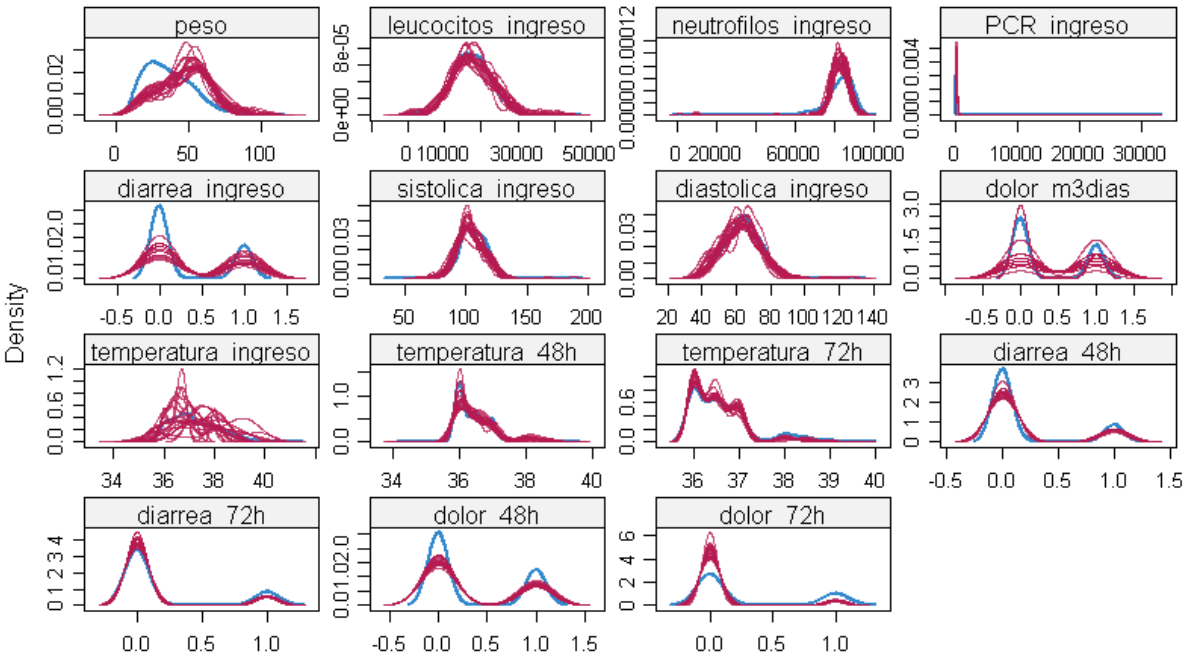
7.2.1 Imputación de datos perdidos

Se realizó la imputación con un número m en 20 manteniendo la regla de Rubin el cual mostró mejor convergencia y 40 iteraciones. Se retiraron en la regresión de la imputación para leucocitos, neutrófilos y linfocitos el peso, la edad y el PCR. Similarmente, para la variable peso se retiraron los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, PCR y temperatura al ingreso.

Gráfica 8. Convergencia de los modelos en m10 con 40 iteraciones y m20 con 70 iteraciones en la regla de Rubins para imputación.



Gráfica 9. Densidad de las variables imputadas



Líneas rojas que corresponde a la distribución de los datos imputados y las líneas azules a los variables originales.

La gráfica 9 muestra la densidad de cada variable imputada en la cual observa una superposición de las de los datos observados frente a los datos imputados. Por lo tanto, se observa buen desempeño del proceso de imputación en donde las variables presentan variables con distribución de los datos observados.

7.2.2 Desarrollo del modelo

Se incluyeron todas las variables en la regresión logística. Se evaluó en primer lugar la transformación de las variables continuas como edad, peso, leucocitos, linfocitos y neutrófilos al ingreso. La talla, leucocitos, linfocitos, neutrófilos y PCR a las 48 y 72 horas no fueron incluidos en el modelo por alto porcentaje de datos perdidos.

Utilizando criterio de información de Akaike (AIC) como valor para estimar el error de la regresión. Para un modelo donde no se transformaron las variables continuas se tuvo un AIC de 1131.414 mientras que en la transformación que se basó en splines cúbicos con 3 nudos el cual se obtuvo 1130.826. De esta manera, se mantuvo la transformación de las variables para el modelo general.

Igualmente se evaluaron las interacciones entre la edad y el peso, leucocitosis y fiebre al ingreso y PCR con los diferentes hallazgos quirúrgicos basado en la recomendación de expertos clínicos.

El modelo general tuvo un máximo de verosimilitud de 497.49 con 36 grados de libertad. Un R^2 de 0.474 y un puntaje de Brier de 0.149, los cuales son valores de desempeño bastante aceptables para estos tipos de modelos. En el modelo general se observa que dolor por más de 3 días, dolor a las 72 horas, diarrea a 72 horas, fiebre al ingreso, 48 y 72 horas, PCR mayor a 150, antecedentes quirúrgicos, peritonitis generalizada, peritonitis localizada y la interacción entre leucocitos y fiebre al ingreso, peritonitis generalizada con PCR mayor a 150 y peritonitis localizada con PCR mayor 150 presentaron valores p menores a 0.05 (tabla 10).

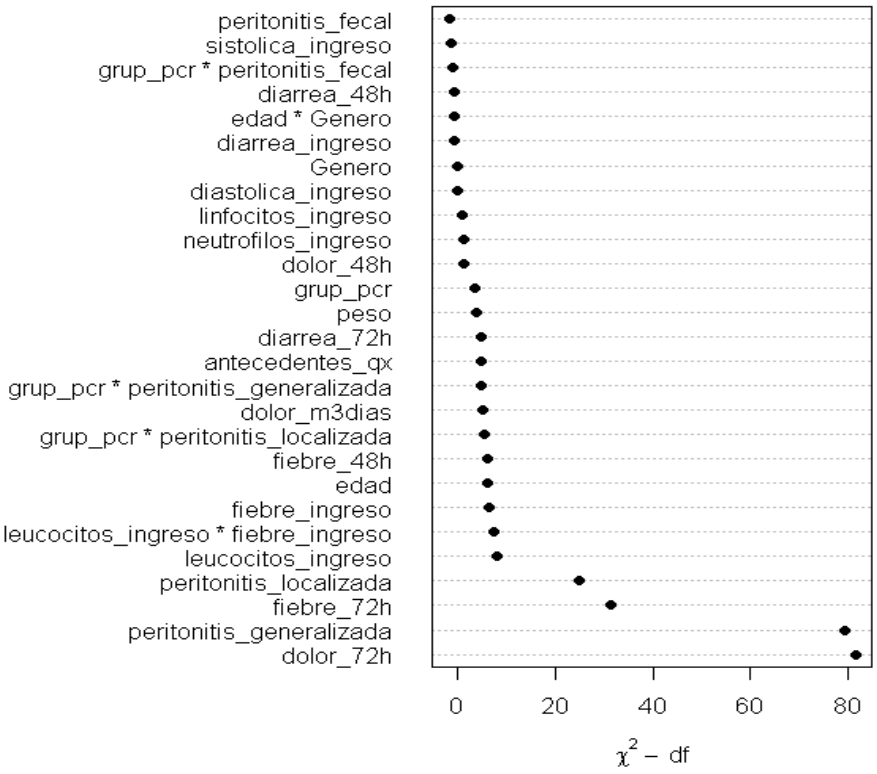
Tabla 10. Resultado del modelo general

	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(>|Z|)
Intercept	-3.3847	2.1167	-1.6	0.1098
Edad	-0.0305	0.0745	-0.41	0.6829
Edad'	-0.1028	0.0813	-1.27	0.2058
Peso	-0.0122	0.0218	-0.56	0.5739
Peso'	0.0338	0.023	1.47	0.1416
Leucocitos_ingreso	0	0	0.06	0.9512
Leucocitos_ingreso'	0	0	0.16	0.8713
Neutrofilos_ingreso	0.0059	0.0059	0.38	0.7038
Neutrofilos_ingreso'	-0.0447	0.0266	-1.68	0.0929
Linfocitos_ingreso	-0.0745	0.068	-1.1	0.2732
Linfocitos_ingreso'	0.0593	0.0761	0.78	0.4352

	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(>|Z|)
Genero	-0.3807	0.661	-0.58	0.5646
Diarrea_ingreso	-0.112	0.1767	-0.63	0.526
Sistolica_ingreso	0.0063	0.0145	0.43	0.664
Sistolica_ingreso'	0.0001	0.018	0	0.9968
Diastolica_ingreso	0.0217	0.018	1.21	0.2271
Diastolica_ingreso'	-0.0144	0.0191	-0.76	0.4502
Dolor_más 3 días	0.4357	0.176	2.48	**0.0133**
Diarrea 48 horas	-0.0979	0.2291	-0.43	0.6692
Diarrea_72 horas	0.5581	0.2334	2.39	**0.0168**
Dolor_48 horas	0.2765	0.1866	1.48	0.1384
Dolor_72 horas	2.1604	0.2377	9.09	**<0.0001**
Antecedentes quirúrgicos	0.6909	0.2856	2.42	**0.0155**
PCR >150	-1.3528	0.6009	-2.25	**0.0244**
Fiebre ingreso	3.2313	1.0868	2.97	**0.0029**
Fiebre 48 horas	0.9933	0.3778	2.63	**0.0086**
Fiebre 72 horas	2.2828	0.4019	5.68	**<0.0001**
Peritonitis fecal	8.7909	43.696	0.2	0.8406
Peritonitis generalizada	2.0406	0.2913	7	**<0.0001**
Peritonitis localizada	0.8227	0.2534	3.25	**0.0012**
Edad * Genero	0.065	0.087	0.75	0.4555
Edad' * Genero	-0.0307	0.1084	-0.28	0.7769
Leucocitos_ingreso * fiebre_ingreso	-0.0002	0.0001	-3.03	**0.0024**
Leucocitos_ingreso' * fiebre_ingreso	0.0002	0.0001	2.66	**0.0077**
PCR >150 * peritonitis_fecal	1.258	51.3305	0.02	0.9804
PCR>150 * Peritonitis_generalizada	1.618	0.6662	2.43	**0.0152**
PCR >150 * Peritonitis_localizada	1.6422	0.6422	2.56	**0.0105**

Dentro de las variables que mayor aporte de predicción se encuentran peritonitis generalizada y dolor a las 72 horas seguido por fiebre a las 72 horas y peritonitis localizada (Gráfica 10).

Gráfica 10. Ranking de importancia de las variables predictoras para desenlace de complicaciones quirúrgicas



Posterior de realizar la técnica stepwise tipo backward con una probabilidad de retiro de 0.5, en las cuales se mantuvieron las variables edad, peso, genero, dolor más de tres dí as, dolor a las 72 horas, diarrea a las 72 horas, antecedentes quirúrgicos, fiebre al ingre so, 48 y 72 horas, peritonitis localizada, peritonitis generalizada y la interacción de leuco citos y fiebre al ingreso. El modelo mejoró en términos de máximo verosimilitud con un v alor de 463.30 y un AIC de 1127.009 manteniendo los parámetros de desempeños gene ral de R^2 y puntaje de Brier (0.448 y 0.155 respectivamente)

Tabla 11. Resultados del modelo reducido después de stepwise tipo backward

	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(>|Z|)
Intercepto	-2.3823	0.6661	-3.58	0.0003
Edad	0.0029	0.0664	0.04	0.965
Edad'	-0.1206	0.0667	-1.81	0.0708
Peso	-0.0057	0.0212	-0.27	0.7864
Peso'	0.0261	0.0224	1.17	0.2434
Dolor más 3 días	0.526	0.1604	3.28	0.001
Diarrea 72 horas	0.5062	0.1992	2.54	0.0111
Dolor 72 horas	2.1713	0.2064	10.52	<0.0001
Antecedentes quirúrgicos	0.603	0.2731	2.21	0.0273
Fiebre ingreso	3.1394	1.0721	2.93	0.0034
Fiebre 48 horas	0.9096	0.3591	2.53	0.0113
Fiebre 72 horas	2.3094	0.3913	5.9	<0.0001
Peritonitis generalizada	2.2342	0.2429	9.2	<0.0001
Peritonitis localizada	0.9603	0.2209	4.35	<0.0001
Leucocitos ingreso	0	0	0.3	0.7648
Leucocitos ingreso'	0	0	0.05	0.9582
Fiebre ingreso * leucocitos ingreso	-0.0002	0.0001	-3.03	0.0025
Fiebre ingreso * leucocitos ingreso'	0.0002	0.0001	0.0001	0.0045

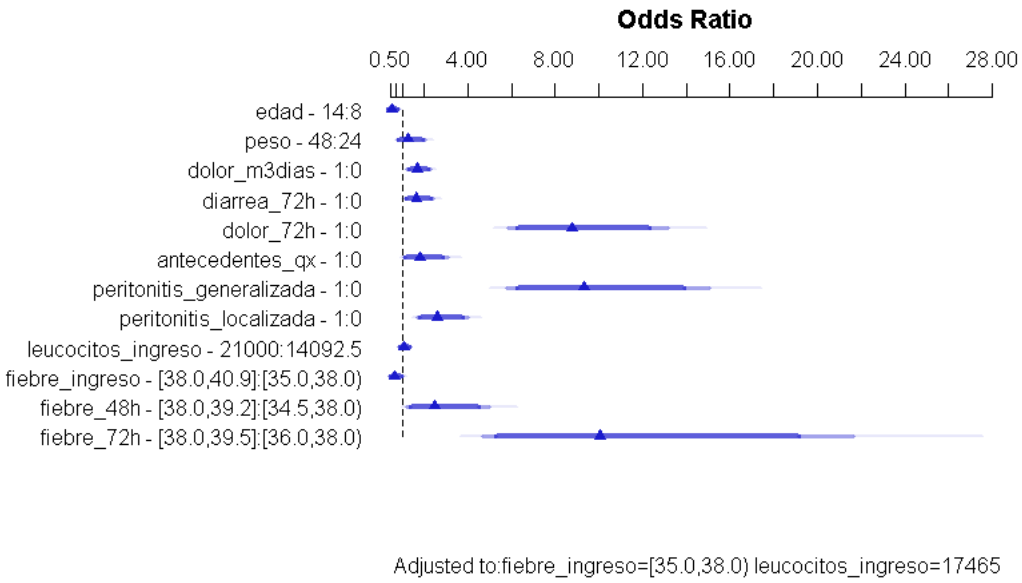
Después de realizar el análisis de Wald se determinó que las variables ingresadas al modelo fueron estadísticamente significativas para el desenlace de complicaciones posterior al evento de apendicitis perforada a excepción de peso, de esta manera cumplen con el supuesto de aditividad. Las variables El peso y la edad fueron no significativos a no linealidad.

Tabla 12. Análisis del estadístico de Wald de cada variable y linealidad.

Wald Statistics		Response: desenlace	
Factor	**Chi-Square**	**d.f.**	**Valor p**
Edad	9.11	2	**0.0105**
Nonlinear	3.26	1	0.0708
Peso	5.25	2	0.0726
Nonlinear	1.36	1	0.2434
Dolor más 3 días	10.75	1	**0.001**
Diarrea_72h	6.46	1	**0.0111**
Dolor_72h	110.67	1	**<.0001**
Antecedentes_qx	4.87	1	**0.0273**
Fiebre_ingreso (Factor+Higher Order Factors)	9.2	3	**0.0268**
All Interactions	9.19	2	**0.0101**
Fiebre_48h	6.42	1	**0.0113**
Fiebre_72h	34.83	1	**<.0001**
Peritonitis_generalizada	84.6	1	**<.0001**
Peritonitis_localizada	18.9	1	**<.0001**
Leucocitos_ingreso (Factor+Higher Order Factors)	12.16	4	**0.0162**
All Interactions	9.19	2	**0.0101**
Nonlinear (Factor+Higher Order Factors)	11.39	2	**0.0034**
Fiebre_ingreso * leucocitos_ingreso (Factor+Higher Order Factors)	9.19	2	**0.0101**
Nonlinear	8.06	1	**0.0045**
Nonlinear Interaction : f(A,B) vs. AB	8.06	1	**0.0045**
TOTAL NONLINEAR	14.47	4	**0.0059**
TOTAL NONLINEAR + INTERACTION	15.03	5	**0.0102**
TOTAL	263.74	17	**<.0001**

Similarmente, al comportamiento reportado en la gráfica 10, se observa valores mayores para fiebre 72 h (OR 10.06 IC95% 4.68 – 21.68), peritonitis generalizada (OR 9.34 IC95% 5.80 – 15.03) y dolor 72h (OR 8.77 IC95% 5.85 -13.14). Para las variables como la edad, y fiebre al ingreso reportan valores OR inferiores a 1. Por lo tanto, en caso como la edad donde a mayor edad menor probabilidad de evento.

Gráfica 11. Valores de Odds ratio por cada variable incluida en el modelo reducido



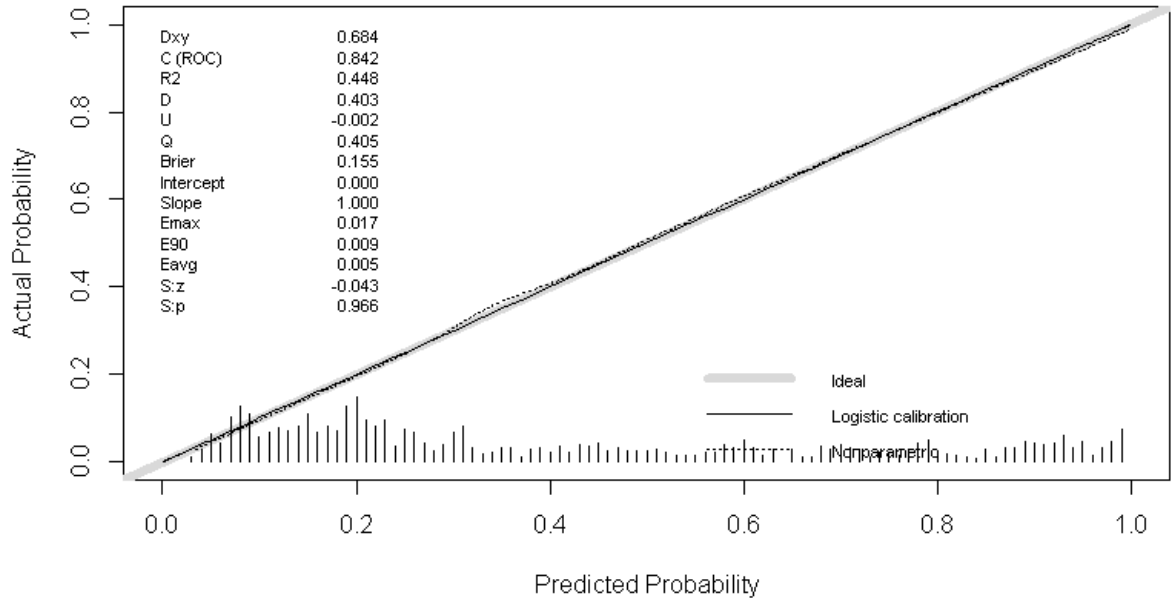
Se realizó la validación interna a través de boostrapling con 1000 iteraciones en la cual se observó un error máximo de 0.0183, en la cual disminuía levemente el desempeño del modelo. Adicionalmente, en la calibración requería ajustes de la línea predictora principalmente.

Tabla 13. Resultado de la validación interna por boostrapling

	index.orig	training	test	optimism	index.corrected	N
Dxy	0.6842	0.6936	0.6725	0.0211	0.6631	1000
R2	0.4479	0.4619	0.435	0.0269	0.421	1000
Intercept	0	0	-0.025	0.025	-0.025	1000
Slope	1	1	0.9381	0.0619	0.9381	1000
Emax	0	0	0.0183	0.0183	0.0183	1000
B	0.1548	0.1517	0.1578	-0.0061	0.161	1000

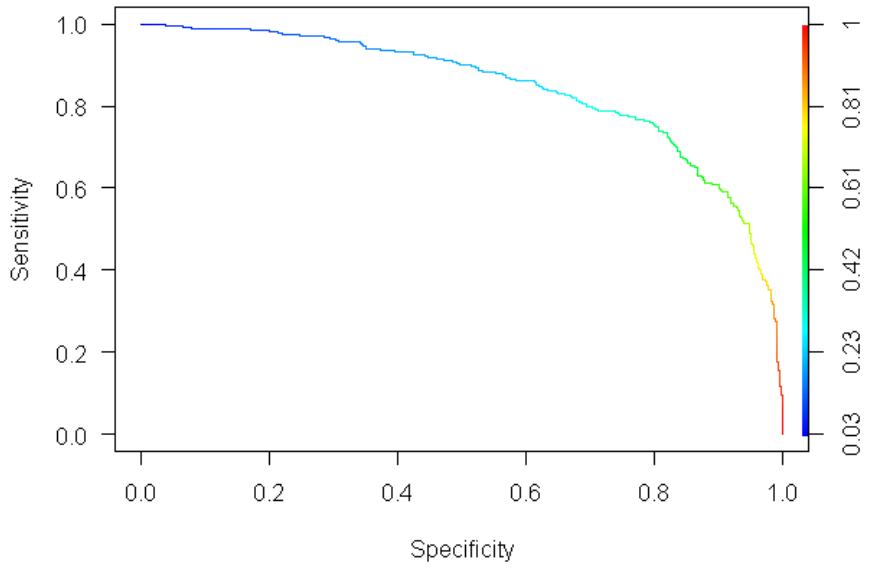
La gráfica 12 muestra el resultado de la calibración en la cual que el modelo se ajusta a la ideal donde el intercepto y pendiente reportan valores cercanos a 0 y 1 respectivamente, lo cual significa adecuado ajuste a la probabilidad observada versus a la estimada por el modelo. Igualmente, reporta una alta capacidad discriminatoria con un valor del estadístico C de 0.842.

Gráfica 12. Curva de calibración del modelo reducido

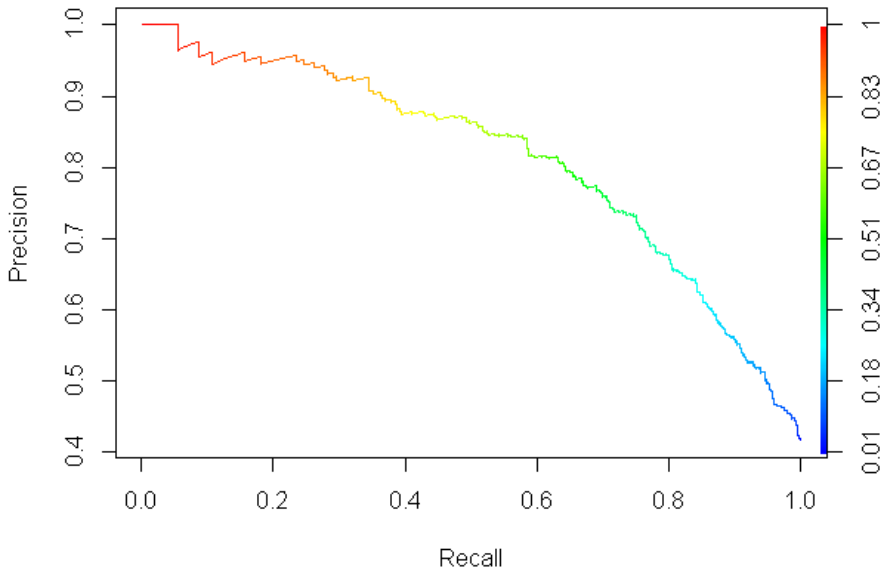


Entre un punto de corte entre 0.15-0.25 se obtiene una sensibilidad del 90% con una especificidad 50% como se observa en la gráfica 13. Con un punto de corte entre 0.25-0.35, la sensibilidad de 80% y 73%. Analizando la precisión entendida como la tasa de verdaderos positivos, se obtiene una precisión del 90% entre puntos de corte entre 0.70-0.80.

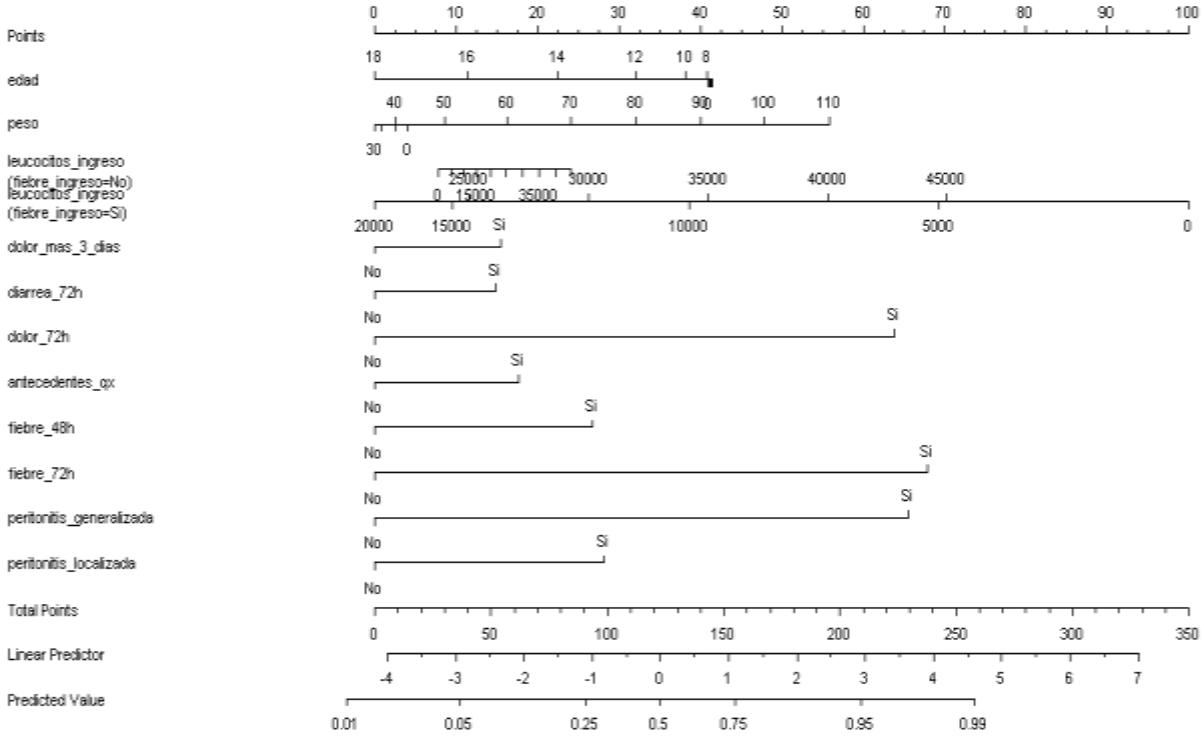
Gráfica 13. Sensibilidad y especificidad por punto de corte



Gráfica 14. Gráfica de precisión por punto de corte



Gráfica 15. Nomograma modelo reducido



8. DISCUSIÓN

Se desarrolló un modelo de predicción pronostica para complicaciones en pacientes pediátricos que han sido intervenidos quirúrgicamente para el manejo de apendicitis perforada. Por consiguiente, estas complicaciones pueden estar relacionadas al procedimiento quirúrgico o a la hospitalización. En este sentido, el modelo es el único propuesto actualmente, debido a que la mayoría de los estudios relacionados evalúan las variables pronosticas sin establecer un modelo predictor como tal, la idea surge debido a la necesidad de realizar una detección temprana, un manejo oportuno y una identificación de pacientes que pudieran presentar algún tipo de complicaciones postoperatoria.

Al realizar una búsqueda exhaustiva en la literatura no hay estudios publicados que hayan realizado o propuesto un modelo como el nuestro, sin embargo, a partir de ellos se identificaron variables con poder predictor para algunos eventos en específico. Lo anterior, fue una de las razones para que, dentro del proceso metodológico, selección de variables y herramientas para la elaboración del proyecto se iniciara con el desarrollo de una revisión sistemática, con el fin de identificar la mayor cantidad de información sobre modelos de predicción clínica y complicaciones postquirúrgicas en pacientes pediátricos con apendicitis perforada sometidos a apendicetomía por laparoscopia. Esta estrategia de búsqueda se desarrolló en bases de datos de EMBASE Y Medline (Tabla 1 y 2), donde finalmente se encontró casi 1000 referencias de las cuales, a la eliminación por duplicados y verificación por pares en forma independiente, solamente 6 artículos fueron seleccionados (Figura 1). Dentro de los desenlaces hallados, la larga estancia hospitalaria, la infección de sitio operatorio y las reintervenciones fueron los principales eventos estudiados, con un tamaño muestral máximo de 551 pacientes. Del mismo modo, muchos de los estudios encontrados en la revisión sistemática intentan estudiar solamente algún evento específico como absceso postquirúrgico o estancia hospitalaria mayor a 7 días, solamente los estudios de Emily y Frongia consideran el desenlace como una variable compuesta.

Luego de conocer las variables que reportan un poder estadístico pronostico como son conteo de leucocitos (OR 1.08), dolor de más de 3 días (OR 3.22), obstrucción intestinal e íleo prolongado (OR 6), diarrea (OR 3.56), fiebre al segundo y tercer día pop (OR 2.9 y 3.13) (Tabla 6), de manera que, se avanzó a la inclusión de las mismas a nuestro modelo y con base a lo anterior al revisar variable por variable, se evidencio un comportamiento similar donde dolor a las 72 horas (OR 8.77), fiebre a las 72 horas (OR 10.06), peritonitis generalizada (OR 9.34) presentaron un alto poder pronóstico, asimismo, las variables edad y sexo se comportaron similar a la de otros estudios, la mayoría de pacientes fueron masculinos en edad escolar y adolescente. Por otra parte, la variable PCR en otros estudios fue estadísticamente significativa, con un buen valor pronóstico, sin embargo, en nuestro modelo reducido no se comportó igual, probablemente debido a un tamaño muestral mayor, una definición de desenlaces más amplio pudiendo permite incluir más variables y tener más poder para analizar las misma.

De igual forma la frecuencia de eventos presentados en nuestro modelo (readmisión, íleo prolongado, otras, infección del sitio operatorio superficial y profundo y las quirúrgicas) tuvieron un comportamiento similar a las encontradas en la revisión sistemática. Es importante mencionar que la mayoría de los estudios publicados estudiaron la predicción de absceso posquirúrgico, pero en la población del estudio solo se observó menor a 2.5%, lo cual lo hace difícil estudiar.

El modelo presento una habilidad discriminatoria superior a 80% el cual lo cataloga como un buen modelo predictor (42). Igualmente, la validación interna mostró una buena extrapolación del modelo a otras variables dado que el optimismo fue bajo. Por lo tanto, se espera que, al realizar una validación externa del modelo, tenga un comportamiento similar.

Teniendo en cuenta la sensibilidad y especificidad que reporta el modelo, es importante tener en cuenta las implicaciones que representa tener cada una de ellas. Es decir, una sensibilidad alta representa que todos o una proporción de pacientes que presenten complicaciones, serán identificados con una baja proporción de falsos negativos. Lo que significa que, a los pacientes detectados por el modelo, se puede intervenir tempranamente para evitar complicaciones requiriendo uso de recursos adicionales. Sin embargo, en el escenario con una frecuencia de falsos negativos altos representaría que varios pacientes se complicarían sin identificar y que pueden tener varias implicaciones en el paciente. Por otra parte, una especificidad alta significa una tasa de falsos positivos bajos y de esta manera solamente se tratarían los que se requieran ahorrando recursos. El modelo muestra sensibilidad al 80% la especificidad sube al 73% lo cual este último muestra un comportamiento con una tasa razonable de falsos positivos (27%) y negativos (20%). Sin embargo, se hace necesario un consenso de expertos para definir el mejor balance del modelo considerando las diferentes implicaciones.

Dentro de las limitaciones encontradas en nuestro estudio fueron las relacionadas con el desenlace, ya que, al ser mucho más amplio, puede afectar directamente en la toma de decisiones médicas, así mismo, otra de las limitaciones son aquellas relacionadas con la cohorte del estudio, la inclusión de niños y adolescentes de una sola región y un solo centro de salud en un periodo determinado pueden presentar un comportamiento diferente a lo que podría presentarse en otras cohortes u otro tipo de pacientes pediátricos. Adicionalmente, la remisión de pacientes de otros centros permite que el registro de variables tales como laboratorio, tiempo de evolución del dolor, sea incompletas y esto permita tener efectos sobre la presentación del evento. Del mismo modo, al desarrollar un estudio retrospectivo el registro de pacientes y su información ya se encuentran registrados en la base de datos electrónica, una limitación que detectamos fue la veracidad y la falta de información en dichos registros, por ejemplo, las variables leucocitos, neutrófilos, linfocitos y PCR a las 48 y 72 horas presentaron un porcentaje de

perdida mayor al 50 %, finalmente, no se logró realizar imputación de datos y se perdió esta información que podría ser útil.

Tratándose de un estudio que se desarrolló en una institución con alto nivel de complejidad la cual atiende pacientes que requieren manejo interdisciplinarios más especializados, en cuanto a las fortalezas, consideramos que el modelo presenta un tamaño muestral grande de aproximadamente 1146 pacientes de los cuales 474 presentaron un evento lo cual permite la inclusión de un mayor número de variables, una estimación de diferentes tipos de variables y su asociación, pudiendo realizar un análisis estadístico más preciso, permitiendo cumplir los criterios establecidos para la realización de un modelo pronóstico. Por otra parte, permitió de manera más práctica la selección de variables predictoras con métodos automáticos simples stepwise tipo backward con $p < 0,5$ recomendados por la literatura (43) y pruebas confiables de supuestos. Se realizó un proceso de imputación de datos para aquellas variables con un porcentaje de perdida menor del 50%, lo cual permitía utilizar con mayor eficiencia la información recolectada en la construcción del modelo. Adicionalmente, no se consideraron los resultados del análisis univariado en la construcción del modelo ya que limitaba la interacción con otros variables, por ejemplo, la variable antecedentes quirúrgicos aumento su asociación al utilizarse en conjunto con otras variables. Aunque los estudios de cohorte retrospectiva presentan alto riesgos de sesgo comparado con los estudios prospectivos, éstos presentan simplicidad y factibilidad debido a su costos bajos y eficiencia en el tiempo dado que la búsqueda de pacientes fue relativamente fácil en especial por el implemento del sistema SAP de historias clínicas en la Clínica infantil Colsubsidio.

Este modelo propone su utilidad para futuras investigaciones como validación externa del modelo, su uso y aplicación en otras poblaciones el cual se espera mantener las propiedades operativas. Por otra parte, estudiar desenlaces más específicos y desarrollar modelos en esta área para estimar probabilidades de complicaciones con el fin de mejorar la seguridad en el tratamiento médico y en las acciones terapéuticas. También, analizar

otro tipo de variables que pudieran mejorar las características operativas del modelo, ya que varias variables no fueron incluidas por su alto porcentaje de valores perdidos. Finalmente, evaluar el impacto de la implementación del modelo en la práctica clínica a partir de estudios prospectivos que puede evaluar su impacto clínico y económico en una población poco estudiada con es la pediátrica.

9. CONCLUSIÓN

Dentro de las complicaciones más frecuentes en los niños con apendicetomía complicada se encuentra la readmisión, íleo prolongado y otras complicaciones que prologan la hospitalización.

Con los datos analizados se puede afirmar que variables como peritonitis generalizada, dolor a las 72 horas, fiebre a las 72 horas y peritonitis localizada fueron las que mayor aporte de predicción tuvieron sobre complicaciones postoperatorias.

Las complicaciones postoperatorias de los niños con diagnósticos de apendicitis perforada es posible realizar su predicción a través de modelos matemáticos que mostraron alta habilidades discriminatorias como el desarrollado en el presente estudio y con bajo error de sobre estimación de acuerdo con la validación interna.

Este estudio muestra una información de un modelo predictivo como una herramienta estadística útil para cirujanos pediatras, con variables fácilmente medibles y de bajo costo permitiendo la probabilidad de complicaciones como son la readmisión, íleo prolongado, ISO superficial y profundo y aquellas complicaciones quirúrgicas. Con su correcto uso garantizar estrategias de prevención identificando pacientes de alto riesgo para realizar un tratamiento oportuno.

Finalmente, el uso de nuestro estudio como base para futuros estudios de interés para cirujanos pediatras.

10. AGRADECIMIENTOS

A la Clínica Infantil de Colsubsidio y a la división de investigación por brindarme las herramientas y los permisos para la realización de mi estudio.
Al servicio de cirugía pediatría de la Clínica infantil Colsubsidio.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blumfield E, Yang D, Grossman J. Scoring system for differentiating perforated and non-perforated pediatric appendicitis. Emerg Radiol. 2017;24(5):547–54.
2. Marzuillo P. Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. World J Clin Pediatr. 2015;4(2):19.
3. Jonas CE, Cimino F, Hulsopple C. Cochrane for Clinicians Putting Evidence into Practice Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy in Acute Respiratory Infections Clinical Question Can using procalcitonin levels help guide antibi-otic stewardship for patients with acute respira-tory infec. Am Fam Physician [Internet]. 2018;98(1):25–33. DOI: 10.1016/S0002-838X(18)30204-1.
4. Rentea RM, Peter SDS, Snyder CL. Pediatric appendicitis: state of the art review. Pediatr Surg Int. 2017;33(3):269–83.
5. Newman KD. When Appendicitis Is Suspected in OBJECTIVES. Radiographics. 2001;5056:247–62.
6. Low ZX, Bonney GK, So JBY, Loh DL, Ng JJ. Laparoscopic versus open appendectomy in pediatric patients with complicated appendicitis: a meta-analysis. Surg Endosc [Internet]. 2019;0(0):0. DOI: 10.1007/s00464-019-06709-x
7. American College of Radiology Suspected Physical Abuse – Child. 2016;1–15.
8. Peter SDS, Sharp SW, Holcomb GW, Ostlie DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. J Pediatr Surg [Internet]. 2008;43(12):2242–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.051
9. Buckius MT, McGrath B, Monk J, Grim R, Bell T, Ahuja V. Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: Study period 1993-2008. J Surg Res [Internet]. 2012;175(2):185–90. DOI: 10.1016/j.jss.2011.07.017
10. Min. Salud MDSYPS. Análisis de Situación de Salud de Poblaciones Diferenciales

Relevantes Ministerio de Salud y Protección Social Dirección de Epidemiología y Demografía Grupo ASIS. 2013;1–87.

11. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet. 2015;386(10000):1278–87.

12. Li HM, Yeh LR, Huang YK, Hsieh MY, Yu KH, Kuo CF. Familial Risk of Appendicitis: A Nationwide Population Study. J Pediatr [Internet]. 2018;203:330-335.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.07.071

13. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric Acute Appendicitis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2017;24(5):523–51.

14. Dahabreh IJ, Adam GP, Halladay CW, Steele DW, Daiello LA, Wieland LS, et al. Diagnosis of Right Lower Quadrant Pain and Suspected Acute Appendicitis. Diagnosis Right Low Quadr Pain Suspected Acute Append [Internet]. 2015;(157). PMID: 27054223 NBK355441.

15. Yu Z, Gonciarz MD, Sundquist WI, Hill CP, Jensen J. Discriminative Accuracy of Novel and Traditional Biomarkers in Children with Suspected Appendicitis Adjusted for Duration of Abdominal Pain. 2009;377(2):364–77.

16. Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, Eric J. Discovery and validation of urine markers of acute pediatric appendicitis using high-Accuracy mass spectrometry. 2016;118(24):6072–8. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2009.04.020.

17. Yu Z, Gonciarz MD, Sundquist WI, Hill CP, Jensen J. Acute appendicitis is characterized by a uniform and highly selective pattern of inflammatory gene expression. 2009;377(2):364–77. DOI: 10.1038/mi.2008.13.

18. Groselj-Grenc M, Repse S, Dolenc-Strazar Z, Hojker S, Derganc M. Interleukin-6

and lipopolysaccharide-binding protein in acute appendicitis in children. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(2):197–206.

19. Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, Lindberg GM, Jialal I, Munford RS, et al. Innate immunity genes influence the severity of acute appendicitis. Ann Surg. 2004;240(2):269–77.

20. Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. Br J Surg. 2004;91(1):28–37.

21. Ebell MH, Shinholser J. What are the most clinically useful cutoffs for the alvarado and pediatric appendicitis scores? a systematic review. Ann Emerg Med [Internet]. 2014;64(4):365-372.e2. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.02.025.

22. Z. P, S. R, I. M, I. J. Prospective validation of Alvarado score and pediatric appendicitis score for the diagnosis of acute appendicitis in children. Pediatr Emerg Care [Internet]. 2015;31(3):164–8. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000375.

23. Khanafer I, Martin DA, Mitra TP, Eccles R, Brindle ME, Nettel-Aguirre A, et al. Test characteristics of common appendicitis scores with and without laboratory investigations: A prospective observational study. BMC Pediatr [Internet]. 2016;16(1):1–8. DOI: 10.1186/s12887-016-0687-6.

24. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: A tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. World J Surg. 2008;32(8):1843–9.

25. Castro SMMD, Ünlü Ç, Steller EP, Van Wagensveld BA, Vrouenraets BC. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. World J Surg. 2012;36(7):1540–5.

26. Adibe OO, Muensterer OJ, Georgeson KE, Harmon CM. Severity of appendicitis correlates with the pediatric appendicitis score. Pediatr Surg Int. 2011;27(6):655–8.

27. Samuel M. Pediatric appendicitis score. J Pediatr Surg. 2002;37(6):877–81.

28. Alvarado A. A Practical Score for the Early Diagnosis of Acute Appendicitis. Ann Emerg Med. 1986;15(5):557–64.

29. Florence M, Flum DR, Jurkovich GJ, Lin P, Steele SR, Symons RG, et al. Negative appendectomy and imaging accuracy in the washington state surgical care and outcomes assessment program. Ann Surg. 2008;248(4):557–62.

30. S.J. D, A. K. Point-of-Care Ultrasound Integrated Into a Staged Diagnostic Algorithm for Pediatric Appendicitis. Pediatr Emerg Care [Internet]. 2016;00(00):1–7. DOI: 10.1097%2FPEC.0000000000000773.

31. Depinet H, von Allmen D, Towbin A, Hornung R, Ho M, Alessandrini E. Risk Stratification to Decrease Unnecessary Diagnostic Imaging for Acute Appendicitis. Pediatrics. 2016;138(3):e20154031–e20154031.

32. Elikashvili I, Tay ET, Tsung JW. The effect of point-of-care ultrasonography on emergency department length of stay and computed tomography utilization in children with suspected appendicitis. Acad Emerg Med. 2014;21(2):163–70.

33. Kearl YL, Claudius I, Behar S, Cooper J, Dollbaum R, Hardasmalani M, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound for Appendicitis in Diagnostic and Nondiagnostic Studies. Acad Emerg Med. 2016;23(2):179–85.

34. Rentea RM, St. Peter SD. Contemporary Management of Appendicitis in Children. Adv Pediatr [Internet]. 2017;64(1):225–51. DOI: 10.1016/j.yapd.2017.03.008.

35. Mandeville K, Monuteaux M, Pottker T, Bulloch B. Effects of timing to diagnosis and appendectomy in pediatric appendicitis. Pediatr Emerg Care. 2015;31(11):753–8.

36. Emily S, Elkady S, Shbat L, Youssef F, Baird R, Laberge J M, Shaw K. Determinants of postoperative abscess occurrence and percutaneous drainage in children with perforated appendicitis. Pediatric surgery international. 2014; 30(12), 1265-1271.

37. Fraser JD, Aguayo P, Sharp S W, Snyder C L, Holcomb III GW, Ostlie DJ, Peter S. Physiologic predictors of postoperative abscess in children with perforated appendicitis: subset analysis from a prospective randomized trial. Surgery. 2010;147(5), 729-732.

38. Frongia G, Mehrabi A, Ziebell L, Schenk JP, Günther P. Predicting postoperative complications after pediatric perforated appendicitis. Journal of Investigative Surgery. 2016; 29(4), 185-194.

39. Henry MC, Walker A, Silverman BL, Gollin G, Islam S, Sylvester K, Moss RL. Risk factors for the development of abdominal abscess following operation for perforated appendicitis in children: a multicenter case-control study. Archives of surgery.2007;142(3), 236-241.

40. Lodwick DL, Cooper JN, Kenney B, Deans KJ, Minneci P C, Thakkar RK. Lymphocyte depression as a predictor of postoperative intraabdominal abscess after appendectomy in children. Journal of pediatric surgery.2017;52(1), 93-97.

41. Pathak IS, Sayed IA, Wise L, Sippel M, Hernandez LL, Mulla ZD. Predictors of a Prolonged Length of Stay in Children with Perforated Appendicitis. Southern medical journal. 2016;109(4), 230-235.

42. Simundi c A-M. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. Med Biol Sci 2008;22:61-5.

43. Steyerberg, E. W. Clinical prediction models. 2019. Springer International Publishing.