

ARTÍCULO ORIGINAL

FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE LA APENDICECTOMÍA NEGATIVA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SOMETIDOS A APENDICECTOMÍA.

Autores:

Daniel Manzano, MD (2); Dr. Christian Pais, MD (1); Laura González, MD (3); Carolina Medina, MD (4)

RESUMEN

Introducción: La apendicectomía negativa (blanca), se define como un espécimen del apéndice que fue extirpado por sospecha de Apendicitis aguda, que sin embargo era microscópicamente normal en el examen histopatológico y es una consecuencia reconocida de la apendicectomía, que varía del 6% al 40% de casos.

Materiales y métodos: es un estudio transversal, en niños de 1 a 14 años operados con diagnóstico de Apendicitis aguda entre enero del 2010 a diciembre del 2015. Se analizó edad, sexo, tiempo de observación, manifestaciones clínicas, leucocitosis, neutrofilia, fase reportada por el cirujano, correlación con el reporte histopatológico y tiempo de estadía hospitalaria.

Análisis: en el análisis univariado se aplicó frecuencias y porcentajes; para variables cuantitativas, medidas de tendencia central, dispersión, posición y distribución. En el análisis bivariado se usó tablas de contingencia, para la fuerza de asociación se usó la razón de prevalencia (RP), el IC95% se calculó mediante la distribución binomial. La asociación entre variables categóricas se estudió con el test de máxima verosimilitud (MV). Para el análisis inferencial se utilizó el factor de correlación de Pearson y test ANOVA. En la correlación de los hallazgos transquirúrgicos y el estudio histopatológico, se usó el factor de correlación de Pearson. Se consideró un resultado significativo una $p < 0,05$.

Resultados: La prevalencia de la apendicectomía negativa fue 8.3%, no hubo asociación entre los factores de riesgo epidemiológico con la apendicetomía negativa ($p > 0,05$).

Conclusiones: La prevalencia de la apendicectomía negativa fue 8.3%, los factores epidemiológicos no presentaron ninguna relación significativa con la apendicetomía negativa.

Se observó que la prevalencia de apendicitis complicada respecto al sexo fue mayor en hombres con edad inferior a los 9,2 años; y hubo una correlación positiva con débil fuerza de asociación entre los hallazgos transquirúrgicos respecto a los hallazgos histopatológicos.

Palabras clave: Colistina, insuficiencia renal, infección, riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Negative appendectomy is defined as a specimen of the appendix that was excised due to suspicion of acute appendicitis, which however was microscopically normal in histopathological examination and is a recognized consequence of appendectomy, which varies from 6% to 40% of cases.

Materials and methods: it is a cross-sectional study, in children from 1 to 14 years operated with diagnosis of acute appendicitis during January 2010 to December 2015. The age, sex, time of observation, clinical manifestations, leukocytosis, neutrophilia, phase reported by the surgeon, correlation with the histopathological report and time of hospital stay were analyzed.

Analysis: in the univariate analysis frequencies and percentages were applied; for quantitative variables, measures of central tendency, dispersion, position and distribution. In the bivariate analysis, contingency tables were used, for the strength of association the prevalence ratio (PR) was used, the 95% CI was calculated through the binomial distribution. The association between categorical variables was studied with the maximum likelihood (MV) test. For the inferential analysis we used the Pearson correlation factor and the ANOVA test. In the correlation of the trans-surgical findings and the histopathological study, Pearson's correlation factor was used. A $p < 0.05$ was considered a significant result.

Results: The prevalence of negative appendectomy was 8.3%; there was no association between epidemiological risk factors and negative appendectomy ($p > 0.05$).

Conclusions: The prevalence of negative appendectomy was 8.3%; epidemiological factors did not show any significant relationship with negative appendectomy. It was observed that the prevalence of complicated appendicitis with respect to sex was higher in men under the age of 9.2 years; and there was a positive correlation with weak strength of association between the trans-surgical findings and the histopathological findings.

Keywords: Negative appendectomy, Appendicitis, Associated factors.

1. Jefe De Servicio De Cirugía Pediátrica Del Hospital De Especialidades Fuerzas Armadas N°1

2. Cirujano Pediatra Del Hospital De Especialidades Fuerzas Armadas N°1

3. Cirujano Pediatra Del Hospital Del Seguro Social Quito Sur

4. Médico Residente Del Hospital De Especialidades Fuerzas Armadas N°1

Autor Correspondencia: Christian Pais

Teléfono: 593- 985721612

Correo electrónico: paischristian@hotmail.com

Dirección: Queseras del Medio 521 y Av. Gran Colombia, Quito-Ecuador

INTRODUCCIÓN

La apendicectomía en blanco o negativa, se define como un espécimen del apéndice postoperatorio que fue extirpado por sospecha de Apendicitis aguda, que sin embargo era microscópicamente normal en el examen histopatológico y sin evidencia de inflamación^{1,5,8} con una prevalencia que va del 6% al 40% en la literatura, con una tasa aceptable del 20%.

La apendicitis es muy rara en neonatos, es frecuente en lactantes, alta prevalencia en la infancia, con un pico de incidencia entre los 12 a 18 años.²⁷ con una proporción entre varones y mujeres de 3:29 tiene una morbilidad de 3.1%; y del 47.2% si existe perforación,¹⁶ y con una mortalidad menor al 1%.³² Con un estimado de \$ 741.5 millones de dólares por año en total de gastos hospitalarios, cuando se realizó una apendicectomía negativa.¹⁴ En comparación con los pacientes con apendicitis, la apendicectomía negativa se asoció con una mayor duración de la estancia hospitalaria (5,8 vs. 3,6 días, $P < 0,001$), mayor tasa de complicaciones infecciosas (2,6% vs. 1,8%, $P < 0,001$), aumento en la letalidad (1,5% frente a 0,2%, $P < 0,001$). Por lo tanto, la apendicectomía negativa, ha sido reconocida como una medida de calidad en el tratamiento de la Apendicitis aguda.⁵¹

Considerando que la correlación entre los hallazgos clínicos, valores de laboratorio (valor de leucocitos y neutrófilos), estudios histopatológicos son criterios para diagnosticar Apendicitis aguda,³² la tasa de apendicectomía negativa ha disminuido con la introducción de imágenes diagnósticas, mientras que las tasas de perforación no han cambiado.⁷

OBJETIVO

Determinar si los factores epidemiológicos, clínicos, trans-quirúrgicos, histológicos y hospitalarios, tienen una relación significativa en la apendicetomía negativa en niños y adolescentes sometidos a apendicectomía.

MATERIALES Y METODOS

Estudio de tipo transversal, se analizaron 4057 casos de pacientes con diagnóstico de Apendicitis aguda, con una muestra de 336 pacientes con diagnóstico histopatológico fue considerado normal (hiperplasia folicular reactiva) y que cumplían con los criterios de inclusión. Se revisaron los expedientes clínicos e histopatológicos de los pacientes apendicetomizados con diagnóstico de Apendicitis aguda, se utilizó una hoja diseñada en el programa de Excel en donde se registró número de historia clínica, edad, sexo, signos y síntomas, tiempo de evolución, parámetros de laboratorio, hallazgos transquirúrgicos, reportes histopatológicos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 23. En el análisis univariado de las variables nominales se aplicó frecuencias y porcentajes; mientras que en las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central, de dispersión, posición y distribución. El análisis bivariado se efectuó mediante tablas de contingencia para variables categóricas, y la fuerza de asociación se analizó con la razón de prevalencia (RP), el IC95% se calculó mediante la distribución binomial. La asociación entre variables categóricas se estudió con el test de máxima verosimilitud (MV). Para las variables continuas se calculó el IC95% de la media en las variables de interés. En el análisis inferencial se utilizó el factor de correlación de Pearson y el test de ANOVA. Para determinar la correlación de los hallazgos transquirúrgicos y el estudio histopatológico, se utilizó el factor de correlación de Pearson. Se consideró un resultado significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En este estudio se analizaron 4057 casos de pacientes con diagnóstico de Apendicitis aguda, quienes fueron sometidos a apendicetomía; la edad media de presentación fue de 9,2 años (DS 3,1 años). 1732 (42,7%) fueron de sexo femenino, 2325 (57,3%) de sexo masculino. Se analizaron 336 casos de pacientes con diagnóstico histopatológico de apendicitis negativa (blanca); la media de edad fue 9,7 años (DS 3,1 años). Los pacientes de sexo femenino fueron 157 (46,7%), de sexo masculino 179 (53,3%). La frecuencia de distribución de los síntomas y signos de los pacientes con apéndice negativa mostró que el dolor localizado en fosa ilíaca derecha fue predominante en 266 (79,2%), como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE SINTOMATOLOGÍA, APÉNDICE NEGATIVA, 2010-2015

Síntomas y Signos	n	%
Alza térmica	3	0,9
Anorexia	1	0,3
Dolor fosa iliaca derecha	266	79,2
Migración dolor	47	14,0
Nausea	1	0,3
Sensibilidad al rebote	15	4,5
Vómito	3	0,9
Total	336	100,0

Elaborado por: Daniel Manzano

En relación a los resultados de laboratorio, los leucocitos en los pacientes con Apendicitis negativa tuvieron una media de 11.360/ml (DS 2.263,4), los neutrófilos tuvieron una media de 73,57% (DS 6,8). Los hallazgos histopatológicos se distribuyeron de la siguiente manera: hiperplasia folicular reactiva 336 (8,3%) como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2

DIAGNÓSTICO TRANSQUIRÚRGICO E HISTOPATOLÓGICO, APENDICITIS AGUDA, 2010-2015

Transquirúrgico	n	%
Apendicitis aguda fase I	506	12,5
Apendicitis aguda fase II	540	13,3
Apendicitis aguda fase III	2437	60,1
Apendicitis aguda fase IV	574	14,1
Total	4057	100,0
Histopatológico	n	%
Hiperplasia folicular reactiva	336	8,3
Apéndice congestivo	307	7,6
Apéndice flegmonoso	403	9,9
Apéndice necrosado	2437	60,1
Apéndice perforado	574	14,1
Total	4057	100,0

Elaborado por: Daniel Manzano

La frecuencia de distribución del diagnóstico transquirúrgico de Apendicitis aguda con relación al sexo, se encontró entre las mujeres 1002 (57,9%) pacientes con Apendicitis fase III y 226 (13,0%) Fase I. Mientras que entre los hombres 1435 (61,7%) y 280 (12,0%) fueron Fase III y I, respectivamente. La distribución del diagnóstico histopatológico por sexo del paciente mostró que en las mujeres el apéndice necrosado fue registrado en 1002 (57,9%) y en el sexo masculino 1435 (61,7%) ($p > 0.01$) como se detalla en la tabla 3.

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE SINTOMATOLOGÍA, APÉNDICE NEGATIVA, 2010-2015

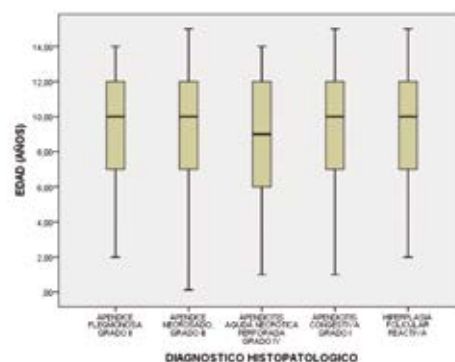
		Apéndice congestivo	Apéndice flegmonoso	Apéndice necrosado	Apéndice perforado	Hiperplasia folicular reactiva	Total
Femenino	N	145	171	1002	257	157	1732
	%	8,4	9,9	57,9	14,8	9,1	100
Masculino	N	162	232	1435	317	179	2325
	%	7,0	10,0	61,7	13,6	7,7	100
Total	N	307	403	2437	574	336	4057
	%	7,6	9,9	60,1	14,1	8,3	100

Elaborado por: Daniel Manzano

La distribución de la edad con el diagnóstico histopatológico se observa en la ilustración 1.

Ilustración 1

RELACIÓN EDAD CON DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO, APENDICITIS AGUDA, 2010-2015

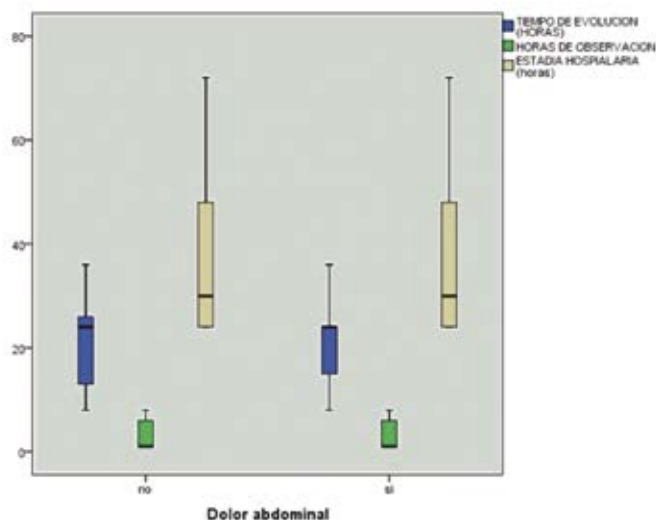


Elaborado por: Daniel Manzano

La frecuencia de distribución del dolor abdominal en relación con las horas de evolución del paciente tuvo una media de 22,6 horas (IC95% 21,15-23,95), las horas de observación en emergencia una media de 3,2 horas (IC95% 2,9-3,5), y la estadía hospitalaria tuvo una media de 35,2 horas (IC95% 33,60-36,78, como se muestra en la ilustración 2. La Apendicitis complicada se encontró en 574 (14,1%; IC95% 11,3-17,1) participantes; en el sexo femenino 257 (44,77%; IC95% 38,5-50,9) casos y en el sexo masculino 317 (55,23%; IC95% 49,8-60,9) casos.

Ilustración 2

DISTRIBUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS DE HORAS DE EVOLUCIÓN, OBSERVACIÓN Y ESTADÍA HOSPITALARIA, APENDICITIS NEGATIVA 2010-2015



Elaborado por: Daniel Manzano

Sin embargo, a pesar de no ser significativa ($p=0,28$) la asociación la probabilidad de prevalencia para una cirugía complicada fue de 1,09 9 veces más entre los pacientes de sexo femenino (RMP 1,09 IC95% 0,94-1,27) respecto a los de sexo masculino, como se detalla en la tabla 4. La probabilidad de prevalencia significativa ($p<0,001$) de tener una apendicitis perforada fue de 1,31 veces más entre los pacientes menores de 9,2 años que entre los mayores a esta edad (RMP 1,31; IC95% 1,14-1,53), como se muestra en la tabla 5. Se encontró que existe una correlación débil entre el diagnóstico del cirujano durante el procedimiento con el estudio histopatológico de la muestra extirpada con un valor ($r=0.350$; $p < 0.001$) como se observa en la tabla 6.

Tabla 4

DISTRIBUCIÓN DE APENDICITIS PERFORADA CON EL SEXO, APENDICITIS AGUDA, 2010-2015

		Apendicitis perforada		Total	RMP ^a (IC95%)	MV ^b (Valor p)
		No	Sí			
Femenino	N	1475	257	1732	1,09 (0,94-1,27)	1,18 (0,28)
	%	85,2	14,8	100,0		
Masculino	N	2008	317	2325		
	%	86,4	13,6	100,0		
Total	N	3483	574	4057		
	%	85,9	14,1	100,0		

^aRazón Momios de Prevalencia^bTest de Máxima Verosimilitud

Elaborado por: Daniel Manzano

Tabla 5

DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD CON APENDICITIS PERFORADA, APENDICITIS AGUDA, 2010-2015

		Apendicitis complicada				
		No	Sí	RMP ^a	IC _{95%}	MV ^b (Valor p)
				1,31	1,14 - 1,53	12,21 ($< 0,001$)
Edad		n	1680	322		
	Menor o igual a 9,2 años	%	83,9	16,1		
		N	1803	252		
	Mayor a 9,2 años	%	87,7	12,3		
Total		N	3483	574		
		%	85,9	14,1		

^aRazón Momios de Prevalencia^bTest de Máxima Verosimilitud

Elaborado por: Daniel Manzano

Tabla 6

ASOCIACIÓN DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO CON EL DIAGNÓSTICO TRANSQUIRÚRGICO. APÉNDICE

		Diagnóstico Quirúrgico	Diagnóstico Histopatológico
Diagnóstico Quirúrgico	Correlación Pearson	1	.350**
	N	4057	4057
Diagnóstico Histopatológico	Correlación Pearson	.350**	1
	N	4057	4057

** significancia de correlación

Elaborado por: Daniel Manzano

DISCUSIÓN

El problema de las apendicetomías negativas es muy conocido desde hace mucho tiempo, y todos los pacientes sometidos a una extirpación quirúrgica apendicular de un apéndice normal están expuesto a muchos riesgos asociados tanto a la cirugía como a la anestesia, así como a las complicaciones postoperatorias que pueden presentarse.⁵⁵ Es por este motivo que la apendicitis aguda sigue siendo una de las condiciones quirúrgicas más comunes que conducen a la operación de emergencia. La importancia del reconocimiento y tratamiento tempranos de la apendicitis ha sido enfatizada, por lo que en casos dudosos los cirujanos se sintieron obligados a operar sin demora.^{2,11,15} Tradicionalmente se considera que la manera más eficaz de disminuir la tasa de perforación es tener un umbral más bajo para llevar al paciente a la sala de operaciones a expensas de aumentar la tasa de apendicetomía negativa.^{24, 37,41}

Así, a pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y de imágenes, las tasas de los hallazgos negativos sobre la apendicectomía no han disminuido mucho. El juicio clínico sigue siendo el factor más importante en el manejo de pacientes con sospecha de apendicitis aguda.^{6,17,29}

En nuestro estudio se observó que en los pacientes menores de 9,2 años, la apendicitis aguda complicada fue 16,1% y en mayores a la edad media fue del 12,3%, la probabilidad de presentar apendicitis perforada fue de 1,31 veces más entre los pacientes menores de 9,2 años que entre los mayores a esta edad (RMP 1,31; IC95% 1,14-1,53). En otros estudios, la mayor frecuencia de cirugías complicadas fue también entre menores de 10 años de edad, con una mortalidad del 1.65%.³⁵ Mientras que otros reportes en la literatura, la edad de presentación fue de 12 años con una tasa global de apendicitis complicada de 26.9% y con un predominio en el sexo masculino de 1.2:1 en relación al femenino.^{10,13,17,25}

En lo que respecta a la pieza extraída (apéndice), en nuestro estudio, la descripción histopatológica fue de hiperplasia folicular linfoidea en todos los casos (n=336) lo que corresponde a una tasa de 8,3% de apendicetomías negativas, similar a otros estudios, que han reportado tasas entre 9.2% a 11.3%, e incluso existen otros reportes de literatura que llegan a tener una tasa del 3.2% de apendicectomía negativa.^{7,28,30,57,63}

El 74% de los pacientes, fue intervenido quirúrgicamente en las primeras cuatro horas a la valoración, otros estudios reportan que el 32% fue intervenido en este lapso de tiempo²⁸ con una media de horas de observación de 3.2 horas mientras otros reportes de la literatura las horas de observación tienen una media de 10.3 horas.⁴³

Por otro lado, en nuestro estudio, se observó que existe una correlación débil entre el diagnóstico del cirujano durante el procedimiento en relación al estudio histopatológico de la muestra extirpada. ($r = 0.350$; $p < 0.001$). Así también en lo reportado en la literatura, donde el cirujano reportó 4.8% de apéndices normales, contra sólo 0.9% por los patólogos, también hayo reportes donde existe un desacuerdo del 27.8% entre el diagnóstico del cirujano con el histopatológico. Observando que el cirujano diagnostica un mayor número de apéndices normales que el patólogo, y concluyendo que el cirujano subestima el grado de apendicitis en algunos casos,^{25,36} y que existe una débil correlación entre el diagnóstico

macroscópico del cirujano y los hallazgos patológicos.³ Por lo tanto, estas cifras hacen hincapié en la necesidad de un enfoque más crítico para el diagnóstico de la apendicitis pre y postquirúrgica y de la importancia del examen histológico del órgano.^{10,13}

En este estudio también se observó que a pesar de no ser significativa ($p=0,28$) la asociación, la probabilidad de prevalencia para una cirugía complicada fue de 1,09 veces más entre los pacientes de sexo femenino (RMP 1,09 IC95% 0,94-1,27) respecto a los de sexo masculino, contrario a lo observado en otros estudios donde reportan que la apendicitis en la etapa pediátrica predomina ligeramente en el sexo masculino en relación al femenino lo cual es similar a lo reportado en la mayoría de los artículos de la literatura.^{25,29,30.}

En relación a las manifestaciones clínicas asociadas a apendicitis negativa, el dolor localizado en fosa iliaca derecha fue 79,2%, concordando con otros estudios que llegan incluso al 100%, seguido de síntomas gastrointestinales y alza térmica.^{5,7,9} Por lo tanto, en los casos en los que no se evidencia este signo o no hay un dolor claro en esa zona, es necesario considerar otras posibilidades diagnósticas y apoyarse en exámenes de imágenes como la ecografía o la tomografía abdominal con contraste.^{40,49,51}

En lo referente a los resultados de laboratorio, se observó que en 25% de casos la presencia de leucocitosis y neutrofilia, no mostraron que sean estadísticamente significativos para discernir entre una apendicitis aguda con un apéndice negativo, lo que concuerda con otros estudios donde concluyen que la ausencia de un recuento elevado de leucocitos es un factor de riesgo para apendicitis negativa y que un recuento elevado de neutrófilos se asoció a 21% de las apendicetomías negativas, en comparación con un hallazgo de leucocitosis de sólo el 11% en apendicetomías negativas, dado que la especificidad de un recuento de glóbulos blancos fue superior a la de neutrófilos, se evaluó aún más el valor de la leucocitosis solamente.⁸ Incluso se concluye que hasta el 20% de los pacientes pediátricos con apendicitis probada tenían un recuento de glóbulos blancos normales.^{19,24}

En lo que respecta a los estudios de imagen, estos no se realizaron en el 91,4% de los casos, el 6,0% de pacientes se sometió a una ecografía abdominal. En contraste al estudio realizado por Mohit Kumar Joshi et al, en el cual realizó ecografía abdominal en 75,2% de sus pacientes, en donde solo algunas características sugestivas de Apendicitis aguda se

documentaron en 90% de ellos; y la tasa de apendicectomía negativa fue del 17,2%, lo que sugiere que los resultados ecográficos por sí solo no son confiables ya que son operador dependiente.^{28,33}

En los últimos años se han realizado varios estudios para evaluar la sensibilidad y especificidad de la Tomografía para el diagnóstico de apendicitis aguda, una revisión demostró que la TAC es una herramienta de diagnóstico precisa, con una sensibilidad y especificidad de 94 y 95%, respectivamente, describiendo algunas ventajas como reducción de las hospitalizaciones innecesarias y evitar retrasos en el tratamiento de otras patologías, además de disminuir el número de apendicectomías negativas.

Por otro lado, en relación con el tipo de intervención quirúrgica el 68,8% de las apendicectomías fueron convencionales, y el 31,3% fue laparoscópica, contrario a los resultados obtenidos en otros estudios que llegan a ser el 85% de los procedimientos vía laparoscópica en el apéndice no complicada.^{7,9,11} Aunque según reportes de la literatura, concluyen que la laparoscopia tiene similar morbilidad a la cirugía abierta, independientemente de la fase de inflamación del apéndice y que la apendicectomía negativa no debería ser realizada rutinariamente durante la laparoscopia.^{42,47,67} Por lo tanto la apendicectomía laparoscópica debe ser el tratamiento estándar para la apendicitis aguda ya que aparte de las ventajas de producir una herida más pequeña, los pacientes tienen un curso menos grave, un riesgo menor de íleo postoperatorio y de complicaciones infecciosas además de hacer de la estancia hospitalaria relativamente más cortas.^{37,39}

CONCLUSIONES

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo de origen quirúrgico; que pesar que la sospecha diagnóstica inicial es clínica, es importante tener en cuenta otros factores que ayuden a descartar de forma eficaz esta patología para evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios, como la apendicectomía negativa que de por sí puede no estar exenta de complicaciones que aumenten su morbi-mortalidad, tanto por el procedimiento quirúrgico como anestésico que conllevan. Por lo tanto es importante que siempre se realice el estudio histopatológico de la muestra extirpada como una medida de calidad que previniera en lo futuro cirugías innecesarias para implementar conductas que nos lleven a realizar cirugías más seguras para de esa manera reducir aun la tasa de apendicetomías negativas. Por lo que, pacientes masculinos menores de 9.2 años de edad tienen 1.31 veces más probabilidades de

presentar un cuadro de apendicitis complicada en relación a niños de mayor edad y de sexo femenino además que los estudios de laboratorio por sí mismos no son concluyente para el diagnóstico de apendicitis aguda y que en caso de duda, el implementar los estudios de imagen como ecografía y tomografía además de mantener un tiempo de observación adecuado pueden reducir las tasas aún más de apendicectomía negativa.

REFERENCIAS

1. Akhfar, S. a. (2011). *Focused abdominal Ct scan for acute appendicitis in children: can it help in need?* *Journal Pakistani Medicine Association*, 61(5), 474-476.
2. Al Qahtani HH, M. A. (2004). *Alvarado Score as an admission criterion for suspected appendicitis in adults.* *Saudi Journal of Gastroenterology*, 10, 86-91.
3. Al-Kyhayal K, M. A.-O. (2007). *Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of equivocal acute appendicitis. A meta-analysis.* *Saudi Medical Journal*, 28, 173-180.
4. Andersson R, A. H. (1999). *Diagnostic value of disease history, clinical presentation and inflammatory parameters of appendicitis.* *World Journal of Surgery*, 23(2), 133-140.
5. Atema J, C. R. (2015). *Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis.* *British Journal Surgery*, 102, 979-990.
6. Bachoo P, M. A. (2001). *Acute appendicitis: the continuing role for active observation.* *Pediatr Surgery International*, 17(2-3), 125-128.
7. Bachur R, H. K. (May de 2012). *Diagnostic imaging and negative appendectomy rates in children: effects of age and gender.* *Pediatrics*, 129(5), 877-884.
8. Bates MF, K. A. (january de 2014). *Use of white blood cells count and negative appendectomy rate.* *Pediatrics*, 133(1), 39-44.
9. Beauregard-Ponce. (Abril de 2002). *Apendicitis aguda.* *SALUD EN TABASCO*, 8(1), 11-13.
10. Bhangu A, D. N. (2012). *Accuracy of clinical coding from 1210 appendectomies in British district general hospital.* *International Journal of Surgery*, 10, 144-147.

11. Biondi A, C. D. (2016). Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing. *World Journal of Emergency Surgery*, 11(44), 1-6.
12. Bolorunduro, S. S. (2011). Appendectomy negativa. *Surgery*, 201(4), 433
13. Boonstra P, R. V. (August de 2014). Less negative appendectomies due to imaging in patients with suspected appendicitis. *Surgical Endoscopy*, 29(8), 2365-2370.
14. Carr, N. (2000). The pathology of acute appendicitis. *Annals Diagnostic Pathology*, 4, 46-58.
15. Chamisa. (2009). A Clinicopathological Review of 324 Appendices Removed for Acute Appendicitis in Durban, South Africa: A Retrospective Analysis. *Annals Real Collegue Surgery of England* ., 91(8), 688-692.
16. Chan MY, T. C. (2003). Alvarado Score: an admissions criterion in patients with iliac fossa pain. *The Surgeon. Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 1, 39-41.
17. Chooi W, B. J. (2007). Imaging of acute appendicitis and its impact on negative appendectomy and perforation rates: the St. Paul's experience. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 58, 220-224.
18. Çiftçi. (October de 2015). Laparoscopic vs mini-incision open appendectomy. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 27(7 (10)), 267-72.
19. Clarkson C, P. G. (2008). An analysis of appendectomies performed in a Labrador general surgery practice. *Canadian Journal of Rural Medicine*, 13(2), 68-72.
20. Collins GB, T. T. (December de 2014). The accuracy of pre-appendectomy computed tomography with histopathological correlation: a clinical audit, case discussion and evaluation of the literature. *Emergency Radiology*, 21(6), 589-595.
21. Denizbasi A, U. E. (december de 2003). The role of the emergency medicine resident using the Alvarado Score in the diagnosis of acute appendicitis compared with the general surgery resident. *Europe Journal Emergency Medicine*, 10(4), 296-301.
22. Di Salomone, S. A. (2014). The NOTA study (non operative treatment for acute appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain. *Annals of Surgery*, 260, 109-117.
23. Dominguez, J. S. (2006). Diagnosis and management of diverticulitis and appendicitis. *Gastroenterology clinic of North America*, 35, 367-391
24. Enochsson L, G. T. (october de 2004). The FenyoLindberg scoring system for appendicitis increases positive predictive value in fertile women a prospective study in 455 patients randomized to either laparoscopic or open appendectomy. *Surgical Endoscopy*, 18(10), 1509-1513.
25. Flores G, J. M. (2005). Appendicitis en la etapa pediátrica: correlación clínico patológica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 62(3), 195-201.
26. Gomes C, S. M. (2015). Acute appendicitis: proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. *World Journal Emergency Surgical*(10), 2-6.
27. Gonzales, J. (marzo de 2012). Appendicitis Aguda. *Medicina Legal de Costa Rica*., 29(1), 83-90.
28. Grönroos. (2001). Do normal leucocyte count and C-reactive protein value exclude acute appendicitis in children? *Acta Paediatric*, 90(6), 649-651.
29. Guzman. (2003). Una clasificación útil en apendicitis aguda. *Revista de Gastroenterología de México*, 68(4), 261-265.
30. Hendriks I, L. R. (November-december de 2015). Does the Use of Diagnostic Imaging Reduce the Rate of Negative Appendectomy. *Acta Chirurgica Belgica*, 115(6), 393-396.
31. Howell J, E. O. (2010). Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Annals of Emergency Medicine*, 55, 71-116.

32. Hussain A, M. H.-H. (2009). What is positive appendicitis? A new answer to an old question. *Clinical, macroscopical and microscopindings. Singapore Medicine Journal*, 50(12), 1145-1149.
33. Ignacio RC, B. R. (2004). Laparoscopic versus open appendectomy: what is the real difference? Results of a prospective randomized double-blinded tria. *Surgery Endoscopy*, 18, 334-337.
34. Incescu L, A. C. (1997). Acute appendicitis: MR imaging and sonographic correlation. *America Journal Roentgenol.*, 669-674.
35. Jahn H, F. M. (1997). Comparision of clinical judgment abd diagnostic ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis; experience with a scoreaided diagnosis. *Europe Journal Surgery*, 433-443.
36. James, C. (2006). Appendicitis. En G. Jay, *Pediatric Surgery* (6 ed., págs. 1501-1511). Indiana: Mosby.
37. Jat M, A.-S. F. (2015). Histopathological examination of appendicectomy specimens at a district hospital of Saudi Arabia. *Pakistani Journal Medicinal Science.*, 31(4), 891-894.
38. Joshi M, A. A. (December de 2015). Negative Appendectomy: an Audit of Resident-Performed Surgery. How Can Its Incidence Be Minimized? *Indian Journal of Surgery.*, 77, 913-917.
39. Karul M, C. B. (2014). Imaging of appendicitis in adults. *Rofo Journal*, 186(6), 551-558.
40. Katkhouda N, M. R. (2005). Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study. *Annals of Surgery.*, 242, 439-448.
41. Khairy, G. (2009). Acute Appendicitis: Is Removal of a Normal Appendix Still Existing and Can We Reduce Its Rate? *Saudi Journal of Gastroenterology*, 15(3), 167-170.
42. Kontopodis N, K. A. (September-october de 214). Efficacy of preoperative computed tomography imaging to reduce negative appendectomies in patients undergoing surgery for left lower quadrant abdominal apin. *Il Giornale di Chirurgia*, 9-10(35), 223-228.
43. Kurtz RJ, H. T. (2001). Comparison of open and laparoscopic treatment of acute appendicitis. *American Journal of Surgery*, 182, 211-214.
44. Kyriaziz, A. (1970). Development of lymphoid tissues in the human embryo and earle fetus. *Archives Pathology*, 348-353
45. Lázaro, G. (abril-junio de 2007). Apendicitis aguda: clasificación, diagnóstico y tratamiento. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932007000200011&lng=es
46. Lee M, P. T. (October de 2014). The morbidity of negative appendectomy. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 96(7), 517-20.
47. Li X1, Z. J. (November de 2010). Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterology*, 3(10), 129.
48. Lopez J, M. A. (2011). Negative appendictomies and their relation with imaging studies. *Cirujano General*, 33(4), 222-226.
49. Lopez N, H. D. (2009). Apendicitis cronica. A proposito de un caso. *Revista Medica Electronica*, 31(2). Obtenido de <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/año%202009/vol2%202009/tema15.htm>
50. Ma K, N. C. (2010). If not appendicitis, then what else can it be? *A. Hong Kong Medicine Journal*, 16(1), 12-17.
51. Mariadanson, W. B. (2012). Negative appendicectomy rate as a quality metric in the management of appendicitis: impact of computed tomography, Alvarado score and the definition of negative appendicectomy. *Annals Real Collegue Surgeon of England*, 94(6), 395-401.
52. Martin S. Pernilla S, B. O. (2014). Appendicitis in Children: evaluation of the pediatric appendicitis score in younger and older children. *Surgery Research and Practice Volume*, 1-6.
53. Mason RJI, M. A. (April de 2012). Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surgical Infections*, 13(2), 74-84
54. Mendoza M, F. A. (2005). Apendicitis en edades pediátricas. *Cirujano General*, 27(3), 238-244.

55. Mohit Kumar Ji, R. J. (December de 2015). Negative Appendectomy: an Audit of Resident-Performed Surgery. How Can Its Incidence Be Minimized? *Indian Journal of Surgery*, 77(3), 913-917.
56. Ohman C, Y. Q. (april de 1995). Diagnostic scores for appendicitis. *Abdominal Pain Study Group. EuropeJournal Surgery*, 161(4), 273-281.
57. Oluwarotimi O, A. S. (June de 2015). Histopathological correlations of appendectomies: a clinical audit of a single center. *Annals of translational medicine*, 3(9), 119.
58. Omivale AO. (June de 2015). Histopathological correlations of appendectomies: a clinical audit of a single center. *Annals Transl medicine*, 3(9), 1-5.
59. Oñate J, L. F. (2002). Analisis de pacientes apendicetomizados con anatomia patologica negativa para paendicitis aguda. *Revista Hospital Clinica Universidad de Chile*, 13(1), 14-18.
60. Orlando., F. (2006). Apendicectomia en blanco. Analisis de 106 casos. *Cuadernos de Cirugia Valdivia*, 11(1), 11-15.
61. Papes D, S. S. (2015). What is the accptable rata of negative appendectomy? Comment On Prospective evaluation of the added value of imagingwith the Dutch National Diagnostoc Appendicitis Guieline-do we forget our clinical eye? *Digest Surgery*, 32(3), 181-182.
62. Pintado, R. (2008). Indicacion y utilidad de la ecografia urgente en la sospecha de apendicitis aguda. *Emergencia*, 20, 81-86.
63. Priale G, M.-T. P. (2015). Factors associated with negative appendectomy at a private hospital in Lima - Peru. Obtenido de <http://repositorioacademico.upc.edu.pe/upc/handle/10757/550729>
64. Prystowsky J, C. A. (20105). Currente problems in surgery. Appencidicitis. Currents problems of surgery, 42(10), 688-742.
65. Quigley A, S. S. (December de 2013). Ultrasound assessment of acute appendicitis in paediatric patients: methodology and pictorial overview of findings seen. *Insights Imaging*, 46, 741-751.
66. Rodriguez, G. (2003). Revision de casos operados con diagnostico de apendicitis aguda. *Acta medica Costarricense*, 45(2), 62-97.
67. Ross M, L. H. (May de 2014). Outcomes of children with suspected appendicitis and incompletely visualized appendix on ultrasound. *Academy Emergency Medicine.*, 21(5), 538-542