

Tiempo de evolución de la apendicitis y riesgo de perforación

ÁLVARO SANABRIA^{1,3}, LUIS CARLOS DOMÍNGUEZ¹, VALENTÍN VEGA¹, CAMILO OSORIO¹, ADRIANA SERNA¹, CHARLES BERMÚDEZ²

Palabras clave: apendicitis; complicaciones; evolución clínica; apendicectomía.

Resumen

Introducción. La apendicitis es la condición quirúrgica más común a la que se enfrenta el cirujano. La relación entre el tiempo de evolución y la complicación (perforación o peritonitis) se ha asumido como lineal, sin que exista evidencia contundente de esta afirmación. El propósito fue evaluar la relación entre el tiempo de los síntomas y la complicación de la apendicitis.

Materiales y métodos. Se diseñó un estudio de cohortes sobre una base de datos prospectiva previamente ensamblada y publicada por los autores, en el que se evaluaron pacientes con dolor abdominal sugestivo de apendicitis. El método de referencia fue el reporte

histopatológico. Se midió el tiempo de evolución de los síntomas en horas, en función del diagnóstico de apendicitis.

Resultados. Se incluyeron 206 pacientes (59,7% hombres). El tiempo de evolución del grupo de apendicitis no complicada fue de $28,1 \pm 22,9$ frente a $26,5 \pm 33,4$ horas en apendicitis complicada ($p=0,7$), mientras que el tiempo de evolución del grupo de apendicitis no perforada fue de $22,5 \pm 17,5$ frente a $33,4 \pm 24,8$ horas en el de perforada ($p<0,001$). No se demostró una relación lineal entre el tiempo de síntomas y la perforación.

Discusión. Generalmente se ha afirmado que existe una relación lineal entre el tiempo de evolución de los síntomas y la progresión de la apendicitis, y asimismo, de la perforación. Nuestros resultados demuestran que independientemente del tiempo de evolución de los síntomas, la frecuencia de apendicitis no complicada es estable y que existen otros factores no relacionados con el tiempo que pueden determinar la presentación de la enfermedad.

Introducción

La apendicitis es la condición quirúrgica más común a la que se ven enfrentados el médico de urgencias y el cirujano¹⁻³. El diagnóstico actual de la enfermedad sigue siendo un reto dada la diversidad de manifestaciones con las que puede cursar. Ha sido una constante entre los

Presentada en el 7th Annual Academic Surgical Congress, febrero de 2012, Las Vegas, Estados Unidos

¹ Grupo de Patología Quirúrgica, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Departamento de Cirugía, Clínica del Country, Bogotá, D.C., Colombia

³ Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe; Departamento de Cirugía, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Fecha de recibido: 10 de septiembre de 2012

Fecha de aprobación: 10 de diciembre de 2012

cirujanos, desde su primera descripción, el establecimiento de una relación causal entre el tiempo de evolución de la apendicitis y el riesgo de mayor frecuencia de complicaciones como perforación o peritonitis. Este supuesto se basa en la fisiopatología clásica descrita por Fitz⁴, quien sugirió una evolución clínica lineal de desarrollo por etapas progresivas y que no tienen evolución inversa, es decir, cuando se desencadena la causa que ha de llevar a la apendicitis, la perforación es solo cuestión de tiempo.

Existe escasa información sobre el efecto del tiempo de evolución en el desenlace de la apendicitis, con resultados divergentes que no permiten determinar si este efecto existe realmente⁵⁻¹³. Esto es importante, pues si se pudiera comprobar dicha relación con el tiempo de evolución, se haría necesaria la práctica temprana de los procedimientos diagnósticos para evitar al máximo posible el paso de las horas sin que se tome una decisión terapéutica. El propósito de este estudio fue determinar la relación entre el tiempo de evolución y la aparición de apendicitis complicada.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio de cohortes utilizando una base de datos previamente ensamblada por los autores y cuyos resultados fueron publicados previamente¹⁴. En resumen, en el estudio original se evaluó prospectivamente la presencia de los signos y síntomas, incluido el tiempo de evolución, en pacientes adultos con sospecha de apendicitis que ingresaron a una institución hospitalaria de tercer nivel de Bogotá.

A los pacientes se les hizo seguimiento por 30 días y en el 98 % se determinó con certeza el resultado final de la apendicitis, si la hubo, y su clasificación quirúrgica de acuerdo con los diagnósticos histopatológicos clásicos de edematosa, fibrino-purulenta, gangrenosa y perforada. Específicamente para las apendicitis gangrenosas y perforadas, se utilizó la descripción dada por el cirujano. Además, aquellas con absceso y peritonitis localizada, se consideraron perforadas.

Para el análisis, se crearon dos escenarios: uno, donde se definió apendicitis complicada, a aquella que incluía todos los pacientes con resultados histopatológicos de apéndices en etapa fibrino-purulenta, gangrenosa y perforada, y otro, donde se definió apendicitis per-

forada, a aquella que incluía todos los pacientes con apéndices en etapa gangrenosa y perforada. Esta distribución obedeció a la heterogeneidad que existe en las definiciones publicadas en la literatura científica donde la apendicitis fibrino-purulenta se agrega a uno u otro grupo y al interés de los investigadores en evaluar si la inclusión de la apendicitis fibrino-purulenta en uno u otro grupo modificaría los resultados de los análisis.

El parámetro de referencia fue el reporte histopatológico estandarizado de acuerdo con el informe microscópico para los pacientes operados y el seguimiento telefónico al día 30 para los pacientes que no se operaron para verificar la veracidad del diagnóstico negativo. En los casos en que se practicó la apendicectomía, se corroboró el resultado de la histopatología. Los pacientes que tuvieron un diagnóstico confirmado de otra enfermedad no apendicular se excluyeron de la base de datos.

Para el análisis estadístico, se utilizaron los programas Stata 9.0™ (StataCorp, USA) y Excel™ (Microsoft, USA). Las variables categóricas se presentaron en porcentajes y, las continuas, en promedios y desviación estándar. La comparación entre variables categóricas se hizo con la prueba de ji al cuadrado o el test exacto de Fisher. La comparación entre variables continuas con distribución normal se estableció mediante la prueba t de Student y se utilizó la prueba de Mann-Whitney para variables con distribución diferente a la normal. Se calculó el tiempo hasta el evento con la gráfica de Kaplan-Meier. Se probaron las diferencias con el método de log-rank y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron inicialmente en el estudio 373 pacientes y se excluyeron 25 con diagnóstico de enfermedad abdominal no apendicular y 143 que no tuvieron apendicitis. El análisis final se efectuó con 206 pacientes, de los cuales 59,7 % eran hombres. La edad promedio fue de $29,8 \pm 10,8$ años (rango 15 a 69). En la tabla 1 se muestra la distribución de la clasificación histopatológica y, en la tabla 2, las características generales de los pacientes. El tiempo de evolución en horas del grupo de apendicitis no avanzada fue de $28,1 \pm 22,9$ y en el de apendicitis avanzada fue de $26,5 \pm 33,4$ ($p=0,7$), mientras que en el grupo de apendicitis no perforada fue de $22,7 \pm 15,1$ y en el de perforada fue de $33,3 \pm 24,8$ ($p < 0,001$).

El porcentaje de pacientes agrupados según el tiempo en horas fue: 5 %, menos de 6 horas; 23 %, de 7 a 12; 17 %, de 13 a 18; 24 %, de 19 a 24; 6 %, de 25 a 30; 7 %, de 31 a 36, y 17 %, más de 36. La mayor parte de los pacientes correspondían a los periodos de 19 a 24 horas (24 %) y de 7 a 12 horas (23 %). El 31 % refirió más de 24 horas de síntomas. En la figura 1 se presentan los datos crudos según el tipo de apendicitis (complicada Vs. no complicada y perforada Vs. no perforada) en los mismos periodos. Se aprecia que no existe un aumento evidente en la tasa de complicación en relación con el tiempo y que incluso desde tiempos de evolución tempranos como menos de 12 horas ya existe un número significativo

de apendicitis perforadas. En la figura 2 se presenta la distribución porcentual por periodos. La frecuencia de apendicitis complicada no varía con el tiempo y, para la agrupación de apendicitis perforada, existe una tendencia al aumento que no es lineal. Incluso, para tiempos mayores de 48 horas, la frecuencia de perforación es cercana al 40 %. En la figura 3 se muestra la gráfica de Kaplan-Meier para el tiempo de síntomas entre apendicitis complicada y no complicada (prueba de log-rank, $p=0,29$), y perforada y no perforada ($p=0,001$). Es clara una diferencia en las curvas cuando se comparan las agrupaciones de perforada con las de no perforada, pero no así cuando se comparan las complicadas con las no complicadas.

TABLA 1.
Distribución de los pacientes según el diagnóstico histopatológico

	Apendicitis complicada		Total
	No	Sí	
Edematosa	31	0	31
Fibrinosa	0	96	96
Gangrenosa	0	64	64
Absceso	0	11	11
Peritonitis	0	4	4
Total	31	175	206

TABLA 2.
Distribución de las variables de la población

Variable	Porcentaje
Duración de los síntomas (horas)	26,7 ± 21,3 (1 a 99) (mediana 21)
Migración del dolor	71,8
Náusea o vómito	71,4
Anorexia	69,9
Temperatura > 37°C	21,8
Dolor en fosa iliaca derecha	98,1
Signo de Blumberg	68,0
Neutrófilos > 75%	79,2
Leucocitos > 10.000 por mm3	89,3

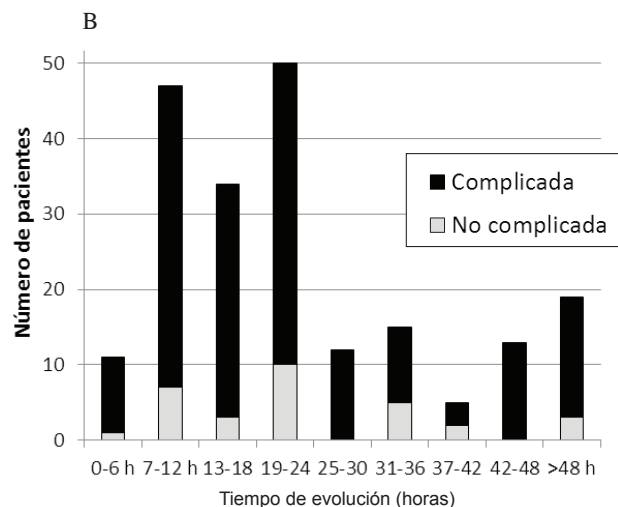
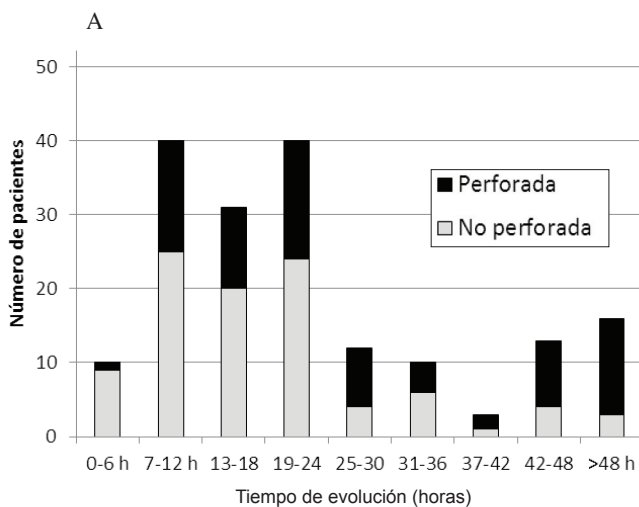


FIGURA 1. Porcentaje de pacientes con apendicitis aguda en función de periodos de 6 horas. A. Apendicitis complicada. B. Apendicitis perforada.

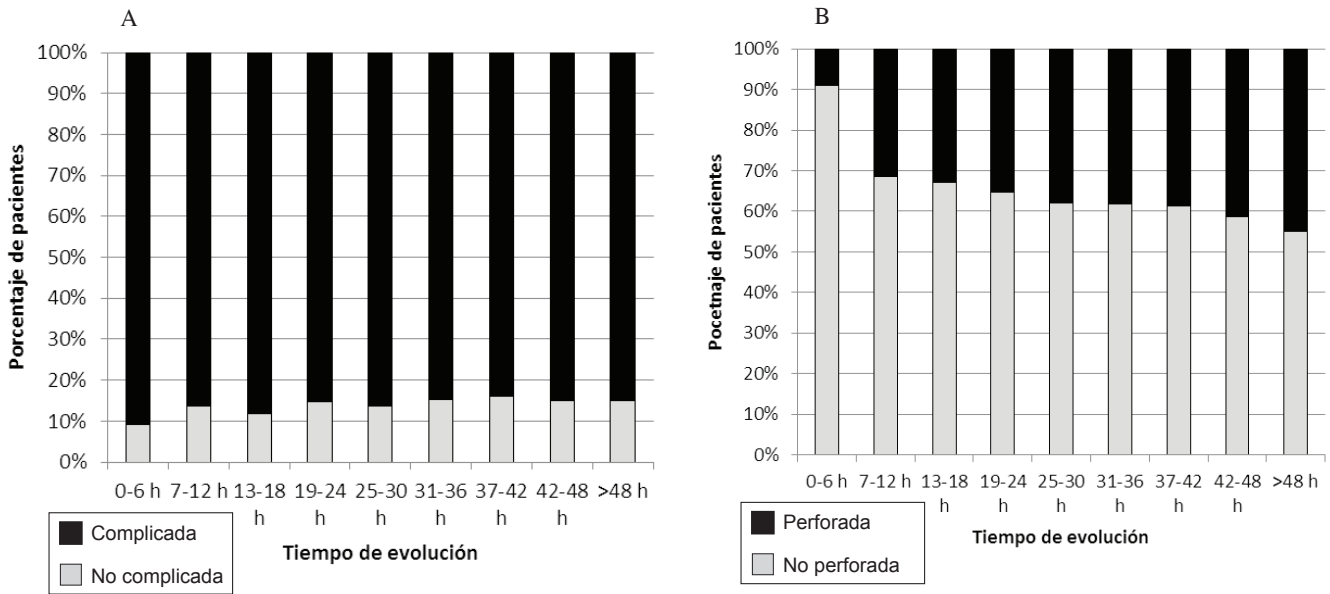


FIGURA 2. Porcentaje de pacientes con apendicitis aguda en función de periodos de 6 horas. A. Apendicitis complicada. B. Apendicitis perforada

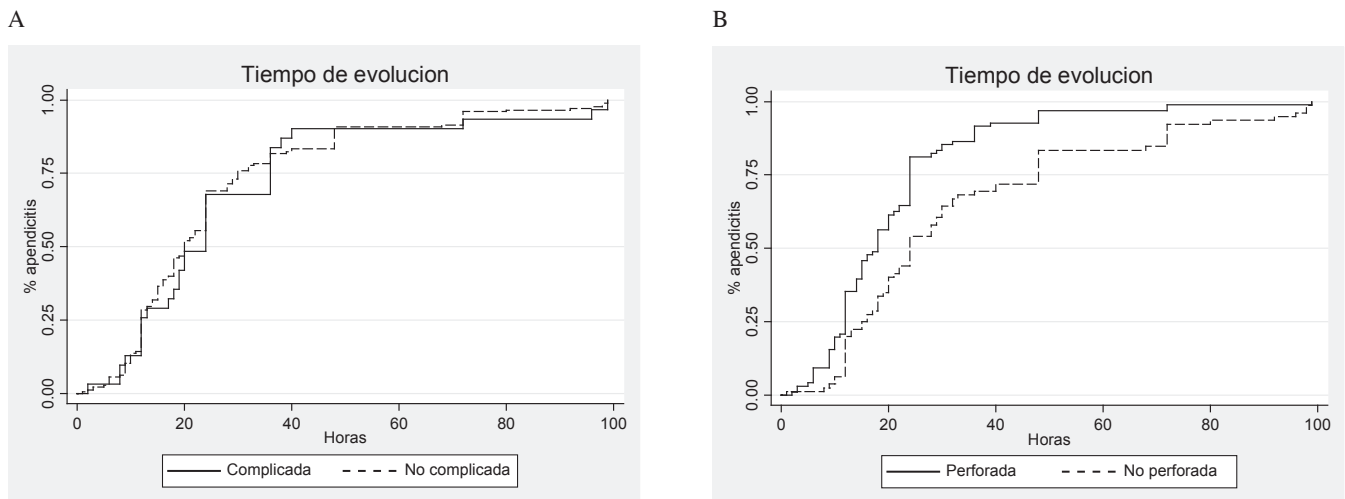


FIGURA 3. Gráfica de Kaplan-Meier para el tiempo de los síntomas por tipo de apendicitis. A. Complicada, B. Perforada

Discusión

La apendicitis se ha convertido en la enfermedad abdominal más común para el cirujano general. Tradicionalmente, se han buscado variables clínicas que puedan predecir cuáles pacientes con dolor en el cuadrante inferior derecho efectivamente tienen apendicitis. De tal forma, se ha podido establecer que el sexo y la edad son variables que ayudan a determinar el riesgo de tener apendicitis.

Una variable que ha sido explorada tímidamente es la del tiempo de evolución. Generalmente, se ha considerado que un mayor tiempo de evolución de los síntomas implica una fase más avanzada de la apendicitis y mayor riesgo de perforación, de acuerdo con la clásica descripción de la evolución de la enfermedad: edematosa, fibrino-purulenta, gangrenosa o perforada. Sin embargo, es escasa la información que sustenta esta creencia. En algunos estudios se ha sugerido que el retraso en el

tratamiento quirúrgico determina una mayor frecuencia de apendicitis complicada o perforada⁹, mientras que en otros no lo han logrado demostrar⁷.

Sin embargo, estos resultados deben evaluarse con prudencia. La primera dificultad estriba en las definiciones. La apendicitis complicada se refiere a toda apendicitis con proceso inflamatorio sin perforación macroscópica del órgano, dado que se asume contaminación peritoneal al momento de la cirugía, lo que coloquialmente se llama "líquido de reacción peritoneal". La apendicitis perforada hace referencia al compromiso macroscópico de la serosa con salida de material fecal al peritoneo, que causa peritonitis localizada. Algunos autores intercambian estas definiciones, lo que hace difícil la interpretación de los resultados. Por otro lado, en muchos de estos estudios se compara retrospectivamente el tiempo de evolución de acuerdo con los hallazgos histopatológicos, lo cual no toma en cuenta las condiciones propias de la enfermedad y el paciente que la padece.

Es ampliamente aceptado que los pacientes de edades extremas y con enfermedades concomitantes, presentan una incidencia mayor de apendicitis perforada. Estos casos representan un reto mayor y en ellos un retraso en el diagnóstico es el común denominador, por asistencia tardía o por exámenes de laboratorio poco específicos. En este orden de ideas, se espera que el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la cirugía sea más prolongado, por lo cual la comunidad médica y la sociedad han establecido una relación de causa y efecto basada en la temporalidad ("perforación por retraso diagnóstico")^{10,15}. Lo que no es posible discernir es si este tiempo intrahospitalario influye en la perforación¹⁶.

Si se pretendiera diseñar un estudio para determinar dicha relación de causalidad (el tiempo de evolución es un factor que determina la incidencia de perforación), la manera ideal debería ser ensamblando una cohorte para comparar el tipo de apendicitis según el tiempo de los síntomas; esto es, deberían compararse por grupos los pacientes que tuvieron 6 horas de evolución, luego los que tenían 12, y así sucesivamente. Si el factor tiempo es en efecto un factor determinante de perforación, el resultado esperado sería que, a mayor tiempo de evolución, el número de apendicitis complicadas aumentara progresivamente. Si se aceptan las tradicionales fases de evolución de la apendicitis, se esperaría que a las 36 horas todas ellas estuvieran complicadas o perforadas.

No obstante, los resultados obtenidos en este estudio no confirman esta teoría.

Nuestros resultados demuestran que, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas, la frecuencia de apendicitis no complicada es estable y que, después de las 6 horas, 30 a 40 % de los pacientes se presentan con apendicitis perforada. Sin embargo, se encontró que antes de las 6 horas, el 9 % de los pacientes ya se encuentran con apendicitis perforada y que, después de más de 48 horas de evolución de los síntomas, menos de la mitad de los apéndices se han perforado, lo cual desvirtúa en forma categórica la teoría comúnmente aceptada. Las curvas de supervivencia que documentan el tiempo de evolución hasta el momento de la cirugía, no mostraron diferencias en el tiempo al evento por tipo de apendicitis complicada o no complicada, pero sí cuando se comparan las perforadas. Esto sugiere que los pacientes que van a seguir el curso de la complicación, esto es, la evolución hacia fibrino-purulenta-gangrenosa y perforada, están determinados desde un principio, sin que el tiempo sea una variable importante. No obstante, una vez que este camino se toma, el tiempo hasta la perforación sigue una tendencia progresiva, aunque no lineal¹².

Los anteriores hallazgos comprueban una vez más que el cuerpo humano actúa como un sistema orgánico complejo, en el cual existen otros factores, no relacionados con el tiempo de evolución de los síntomas, que interactúan y pueden determinar cambios en la presentación de la enfermedad. Dado que el fenómeno central de la apendicitis es la inflamación, es posible aventurar que existen perfiles diferenciales, como se ha demostrado para otro tipo de enfermedades como la pancreatitis o la sepsis, y que antes que el tiempo, es el tipo de respuesta inflamatoria personal la que determina el tipo de apendicitis. Esta teoría ha sido sugerida por otros autores¹⁷⁻²⁰.

Por otra parte, un concepto ampliamente aceptado y que debe ponerse en duda, es la explicación fisiopatológica de los hallazgos quirúrgicos del apéndice de acuerdo con la tradicional descripción de las fases de evolución de la apendicitis producto de la obstrucción intraluminal. Si esto fuera correcto en todos los casos, se esperaría no encontrar apendicitis edematosas después de varias horas de evolución, hallazgo que no se puede corroborar con estos resultados. Otros estudios epidemiológicos han demostrado que, a pesar del uso

creciente de métodos diagnósticos y de los cambios en variables clínicas producto del desarrollo, las tasas de apendicitis perforada no han disminuido, lo que sugiere que pueden existir dos patrones clínicos de apendicitis aguda, es decir, dos entidades diferentes^{6,21-23}. Se puede sugerir que los hallazgos de hiperplasia linfoide que obstruyen la luz es solo un epifenómeno que ocurre de manera simultánea con el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria de la apendicitis y que, antes que un evento mecánico resultante del aumento de la presión intraluminal, existe un proceso de inflamación que lleva a la isquemia y la necrosis apendicular, o un perfil genético que predispone a seguir el camino de la apendicitis complicada¹⁷⁻²⁰.

Este estudio presenta una fortaleza particular que afianza sus resultados, dada por su diseño, que permite investigar de forma adecuada el criterio temporal de la causalidad como factor determinante o no determinante de una asociación. Cabe anotar que no sería posible hacer un ensayo clínico controlado para examinar esta

relación, dadas sus consideraciones éticas: intervenir prontamente Vs. tardíamente a unos pacientes.

En conclusión, la creencia corriente y ciegamente aceptada por la sociedad (médica y no médica) de que el tiempo es un factor importante en la progresión de la apendicitis aguda, no puede sustentarse con base en los resultados de este estudio y solamente parece ser una consecuencia de una vía inflamatoria particular que toman los pacientes.

No se encontraron estudios similares en nuestro medio y el presente trabajo se constituye como el primer reporte de análisis de este factor tiempo. Sus resultados aportan una luz importante en el entendimiento de una enfermedad que, a pesar de haber sido descrita hace más de cien años y de la cual creíamos que lo sabíamos casi todo, tiene aún mucho para enseñarnos. Asimismo, esta eventual explicación impactaría favorablemente en los pacientes, el sistema de salud y el ejercicio médico, dadas su alta prevalencia universal.

Time and risk of rupture in acute appendicitis

Abstract

Introduction. Acute appendicitis is the most common surgical condition faced by surgeons. Relationship between time of symptomatology and the development of complications (rupture or peritonitis) has been assumed to be lineal, but there is no evidence supporting this belief. The objective of this study was to assess the relationship between time of symptoms of appendicitis and the development of complications.

Materials and methods. A cohort study was designed based on data from a previously published study by the authors that evaluated patients with lower abdominal pain suggesting appendicitis. Gold standard for diagnosis was the histopathology report. Time of symptoms in hours was determined and compared with complication rates of acute appendicitis.

Results. 206 patients were included (59,7% male). Time of symptoms in the group of uncomplicated acute appendicitis was $28,1 \pm 22,9$ versus $26,5 \pm 33,4$ hours in ruptured appendicitis ($p < 0,001$). There was no lineal correlation between time and symptomatology and perforation.

Discussion. It has been generally stated that there is a lineal relationship time of symptomatology and the rate of rupture in patients with acute appendicitis. Our results show that independent of the time of symptomatology, the frequency of uncomplicated appendicitis is stable and that there exist others factors not related with timing that can determine rupture in acute appendicitis.

Key words: appendicitis; complications; clinical evolution; appendectomy.

Referencias

- Old JL, Dusing RW, Yap W, Dirks J. Imaging for suspected appendicitis. *Am Fam Physician*. 2005;71:71-8.
- Rodríguez Z. Complicaciones de la apendicectomía por apendicitis aguda. *Revista Cubana de Cirugía*. 2010;49(2). Fecha de consulta: 8 de septiembre de 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000200006&lng=es.
- Rodríguez Z. Consideraciones actuales sobre el diagnóstico de la apendicitis aguda. *Revista Cubana de Cirugía*. 2009;48(3). Fecha de consulta: en 8 de septiembre de 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932009000300004&lng=es.
- Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. *Emerg Med Clin North Am*. 1996;14:653-71.
- Coursey CA, Nelson RC, Patel MB, Cochran C, Dodd LG, DeLong DM, *et al*. Making the diagnosis of acute appendicitis: Do more preoperative CT scans mean fewer negative appendectomies? A 10-year study. *Radiology*. 2010;254:460-8.
- Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: National registry data. *J Epidemiol*. 2010;20:97-105.
- Clyde C, Bax T, Merg A, MacFarlane M, Lin P, Beyersdorf S, *et al*. Timing of intervention does not affect outcome in acute appendicitis in a large community practice. *Am J Surg*. 2008;195:590-2.
- Ekeh AP, Monson B, Wozniak CJ, Armstrong M, McCarthy MC. Management of acute appendicitis by an acute care surgery service: Is operative intervention timely? *J Am Coll Surg*. 2008;207:43-8.
- Kearney D, Cahill RA, O'Brien E, Kirwan WO, Redmond HP. Influence of delays on perforation risk in adults with acute appendicitis. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1823-7.
- Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: Aretrospective review. *ANZ J Surg*. 2006;76:153-5.
- Bickell NA, Hwang U, Anderson RM, Rojas M, Barsky CL. What affects time to care in emergency room appendicitis patients? *Med Care*. 2008;46:417-22.
- Bickell NA, Aufses AH Jr., Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg*. 2006;202:401-6.
- Bickell NA, Siu AL. Why do delays in treatment occur? Lessons learned from ruptured appendicitis. *Health Serv Res*. 2001;36:1-5.
- Sanabria A, Domínguez LC, Bermúdez C, Serna A. Evaluation of diagnostic scales for appendicitis in patients with lower abdominal pain. *Biomédica*. 2007;27:419-28.
- Hansson LE, Laurell H, Gunnarsson U. Impact of time in the development of acute appendicitis. *Dig Surg*. 2008;25:394-9.
- Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study. *Ann Surg*. 1995;221:278-81.
- Murphy CG, Glickman JN, Tomczak K, Wang YY, Beggs AH, Shannon MW, *et al*. Acute appendicitis is characterized by a uniform and highly selective pattern of inflammatory gene expression. *Mucosal Immunol*. 2008;1:297-308.
- Rivera-Chávez 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;240:269-77.
- Rivera-Chávez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, O'Keefe GE. Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg*. 2003;237:408-16.
- Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nystrom PO, *et al*. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. *World J Surg*. 1999;23:133-40.
- Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA*. 2001;286:1748-53.
- Ruber M, Andersson M, Petersson BF, Olaison G, Andersson RE, Ekerfelt C. Systemic Th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis. *Surgery*. 2010;147:366-72.
- Ruber M, Berg A, Ekerfelt C, Olaison G, Andersson RE. Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis. *Clin Exp Immunol*. 2006;143:117-24.

Correspondencia: Álvaro Sanabria, MD, MSc, PhD, FACS

Correo electrónico: alvarosanabria@gmail.com

Chía, Cundinamarca, Colombia