



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**COMPARACIÓN EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE  
MARCADORES INFLAMATORIOS ENTRE PACIENTES  
COVID-19 POSITIVOS Y NEGATIVOS CON DIAGNÓSTICO DE  
APENDICITIS AGUDA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**C I R U G Í A P E D I Á T R I C A**

**PRESENTA:**

**DR. CARLOS AGUILAR GUTIÉRREZ**

**TUTOR: DR. GUILLERMO VICTORIA MORALES  
DR. FROYLÁN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ**

**Puebla, Junio de 2022.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



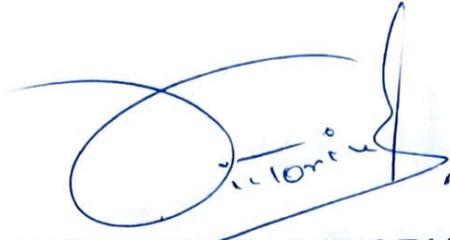
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

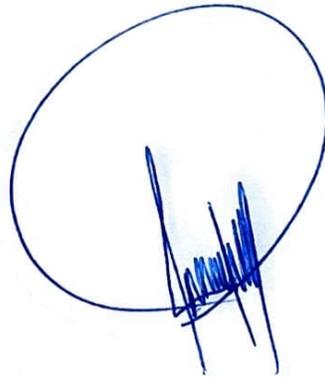
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# HOJA FIRMAS

A handwritten signature in blue ink, featuring a large, stylized loop on the left and a more complex, scribbled structure on the right.

DR. GUILLERMO VICTORIA MORALES  
MÉDICO ADSCRITO CIRUGÍA PEDIÁTRICA

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, simple oval shape on the left and a dense, scribbled signature on the right.

DR. FROYLÁN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ  
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO NEFROLOGÍA

<b>Índice</b>	
<b>Portada</b> .....	1
<b>Hoja Firmas</b> .....	2
<b>Índice</b> .....	3
<b>Resumen</b> .....	4
<b>Marco Teórico</b> .....	5
<b>Antecedentes</b> .....	5
<b>Planteamiento del problema</b> .....	11
<b>Pregunta de Investigación</b> .....	11
<b>Justificación</b> .....	11
<b>Objetivos</b> .....	12
<b>Hipótesis</b> .....	13
<b>Material y métodos</b>	
Diseño de estudio.....	13
Población de estudio.....	13
Criterios de inclusión .....	13
Criterios de exclusión.....	13
Variables .. ..	14
<b>Instrumento de Recolección</b> .....	17
<b>Plan de Análisis Estadístico</b> .....	17
<b>Consideraciones Éticas</b> .....	17
<b>Recursos y Financiamiento</b> .....	18
<b>Resultados</b> .....	19
<b>Discusión</b> .....	23
<b>Limitaciones del estudio</b> .....	25
<b>Cronograma de Actividades</b> .....	26
<b>Referencias</b> .....	27

## Resumen:

**Introducción:** La pandemia por COVID-19 ha representado retos para el manejo de enfermedades quirúrgicas como la apendicitis aguda. Representa un riesgo para la seguridad del cirujano y todo su equipo, al entrar en contacto directo con los fluidos infectados durante el procedimiento. El uso de equipos de protección que incluyan: googles, doble guante, KN-95 y Hazmat, disminuye el riesgo de contagio; pero eleva los costos del tratamiento y limita las habilidades del cirujano. El diagnóstico de COVID-19 en pacientes con urgencia quirúrgica debe ser preciso y rápido para poder entrar con el equipo de protección necesario. Existen lugares donde las pruebas rápidas no están disponibles y la PCR es muy tardada. El fibrinógeno y dímero D son marcadores inflamatorios inespecíficos que se elevan en la infección por COVID-19 y podrían ayudar en la sospecha diagnóstica de pacientes COVID-19 positivos. Estudios prepandemia han sugerido la elevación de dímero D y fibrinógeno como marcadores de pronóstico y gravedad en la apendicitis aguda complicada. En pacientes que cursen con ambos diagnósticos, como lo fue durante la pandemia; no está estudiado si la elevación fuera consecuencia de la infección por COVID-19, por la apendicitis aguda o por ambas. No hay comparaciones entre pacientes COVID-19 positivos y negativos con apendicitis aguda.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, correlación, analítico, homodémico, unicéntrico, de tipo casos y controles. Se incluyeron 97 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda y confirmado por estudio histopatológico en el periodo de abril 2020 a marzo 2021 en un hospital de referencia. El objetivo es comparar valores de marcadores inflamatorios inespecíficos: fibrinógeno y dímero D en paciente COVID-19 positivos y negativos con apendicitis aguda. Se utilizó SPSS para comparación y el análisis estadístico. Al ser un estudio retrospectivo y transversal no requirió consentimiento informado de los participantes. Se apegó a lo establecido en la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012. Fue aceptado y registrado ante el comité de investigación del hospital.

**Resultados:** Se revisaron 97 expedientes de pacientes con apendicitis aguda entre abril 2020 a marzo 2021, de los cuales 6 fueron COVID-19 positivos (6.2%) y 91 negativos (93.8). Se compararon marcadores inflamatorios inespecíficos: leucocitosis, bacteriemia, neutrofilia, trombocitosis, fibrinógeno y dímero D. Encontramos que el dímero D sí tenía una elevación estadísticamente significativa ( $p=0.007$ ) en pacientes COVID-19 positivos. No hubo diferencias en el resto de los marcadores.

**Discusión:** La apendicitis y la infección por COVID-19 son dos entidades que elevan marcadores inflamatorios inespecíficos como el fibrinógeno y dímero D. Cayrol J. et al. confirman la elevación de fibrinógeno y dímero D en apendicitis aguda; y García S. et al. en la infección por COVID-19 en pediatría. En este estudio encontramos que existe una mayor elevación en los niveles de dímero D en pacientes que tienen ambos diagnósticos, apendicitis y COVID-19. Por el contrario, el fibrinógeno y el resto de los marcadores inflamatorios inespecíficos medidos y comparados, no muestran una diferencia entre ambos grupos por lo que podrían no ser útiles para sospechar COVID-19 en paciente con apendicitis aguda.

**Conclusiones:** En este trabajo se demuestra que en pacientes con apendicitis y COVID-19 positivos existe una mayor elevación en los niveles de dímero D. Este hallazgo sugiere de primera instancia que podría ser considerado para la sospecha diagnóstica en lugares donde no se cuente con pruebas rápidas o PCR. De este modo poder entrar a quirófano con el equipo necesario para proteger al personal de salud y no retrasar el manejo definitivo de la apendicitis aguda.

## **Marco Teórico:**

### **Antecedentes generales**

La extensión global de la pandemia de enfermedad infecciosa causada por el SARS-COV-2 (coronavirus disease 2019 o COVID-19) motivo la declaración de la pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del año 2020. En ese momento, hasta el 5.2% de la población ha estado en contacto con el virus, siendo la seroprevalencia de IgG del 3.8% en menores de 19 años. En la población pediátrica se describe de forma general un curso clínico mas leve.

A principios de mayo de 2020, tras la llegada del brote a países occidentales, se describe que algunos niños desarrolla un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable. El síndrome muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico o síndrome de activación macrofágica. Este cuadro puede evolucionar de forma grave y, precisa a menudo ingreso en cuidados intensivos pediátricos. La mayoría de los pacientes presentan serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación, lo que sugiere una disregulación inmunitaria desencadenada por SARS-COV-2 más que un efecto patogénico directo <sup>1</sup>

La apendicitis aguda es la inflamación del apéndice cecal, ocasionada por una obstrucción de la luz apendicular, que de persistir favorece la invasión bacteriana de su pared, infección absceso de la submucosa, necrosis, perforación y peritonitis. Es la causa más común de abdomen agudo en los escolares y edad pediátrica en general. Dentro de las urgencias quirúrgicas pediátricas, corresponde a la causa de intervención quirúrgica más común. Se presentan 86 casos de apendicitis por cada 100 000 personas cada año, con un pico de mayor incidencia entre los 10 y 11 años, con una relación hombre: mujer 1.4:1. El porcentaje de apendicitis perforadas varia desde el 15 al 50%, la incidencia de perforación también depende de la edad, el genero, condiciones socioeconómicas, etnia, tiempo de evolución y uso de antimicrobianos. <sup>2</sup>

Como recuerdo anatómico, es una prolongación del ciego, nace 2 o 3 centímetros por debajo de la válvula ileocecal, desemboca en el ciego a través de la válvula de Gerlach. Embriológicamente se desarrolla del ápex del ciego durante el 5to mes de gestación e histológicamente esta compuesto por 4 capas: Serosa, Muscular propia, submucosa, mucosa. Fija en su base al ciego, al íleon por el mesoapéndice, con una posición normal en fosa ilíaca derecha, teniendo variantes en su posición, siendo la mas frecuente hasta en un 65% la posición retro cecal; su vasculatura esta dada por la arteria apendicular, rama de la arteria ileocolica, Rama ileal y de la Arteria cecal, el drenaje por la

vena apendicular y el drenaje linfático se continua con los linfáticos subserosos del colon. Su inervación esta dada por el plexo mesentérico superior<sup>3</sup>

La función del apéndice es un reservorio para la flora normal intestinal, tiene la mas alta concentración de tejido linfoide asociado a mucosa (GALT), sin embargo no hay evidencia en la literatura de que su función sea vital para el organismo.

La apendicitis aguda se puede clasificar en:

-Apendicitis complicada

-Apendicitis no complicada

La apendicitis es un proceso evolutivo, secuencial, de allí las diversas manifestaciones clínicas y anatomopatológicas que suele encontrar el cirujano y que dependerán fundamentalmente del momento o fase de la enfermedad en que es abordado el paciente, de allí que se consideren los siguientes estadios: Por su Histología puede ser:

1.- Apendicitis congestiva: Cuando ocurre la obstrucción del lumen apendicular se acumula la secreción mucosa y agudamente distiende el lumen.

2.- Apendicitis Supurativa: a mucosa comienza a presentar pequeñas ulceraciones o es completamente destruida siendo invadida por enterobacterias, coleccionándose un exudado mucopurulento en la luz y una infiltración de leucocitos neutrófilos y eosinófilos en todas las tunicas incluyendo la serosa, que se muestra intensamente congestiva, edematosa, de coloración rojiza y con exudado fibrino-purulento en su superficie

3.- Apendicitis Gangrenosa: Cuando el proceso flemonoso es muy intenso, la congestión y rémora local y la distensión del órgano producen anoxia de los tejidos, a ello se agrega la mayor virulencia de las bacterias y a su vez el aumento de la flora anaeróbica, que llevan a una necrobiosis total.

4.- Apendicitis Perforada; Cuando las perforaciones pequeñas se hacen más grandes, generalmente en el borde antimesentérico y adyacente a un fecalito, el líquido peritoneal se hace francamente purulento y de olor fétido, en este momento estamos ante la perforación del apéndice.<sup>4</sup>

La sintomatología depende de diversos factores, principalmente de la edad y las horas de evolución del cuadro, siendo un diagnostico diferencial difícil, ya que otras patologías tanto intra como extra abdominales pueden presentar síntomas similares.<sup>5</sup>

La presentación clínica es muy variable y se han observado diversos cuadros, desde leves (con síntomas catarrales) hasta muy graves, con desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto. Existen pacientes asintomáticos, que suponen un problema a nivel epidemiológico por su capacidad de transmisión de forma desapercibida. El periodo de incubación medio es de unos 5 días (con un rango entre 0 y 14 días), un 97,5% de los pacientes desarrollan la enfermedad en los primeros 12,5 días de incubación. <sup>6</sup>

Prevalencia de Síntomas y signos comunes de apendicitis	
Síntomas o signos	Frecuencia %
Dolor abdominal	100
Anorexia	20
Fiebre	60
Hipersensibilidad al rebote	46
Nauseas y vómito	90

Tabla 1.- Prevalencia de Síntomas y signos comunes de apendicitis (Adaptado de Manual de Pediatría Hospital Infantil de México) <sup>7</sup>

Durante la práctica clínica existen métodos diagnósticos diferentes los cuales ayudan al profesional de la salud con el diagnóstico. Algunos métodos incluyen escalas bien definidas que otorgan puntajes a cada dato clínico o de laboratorios como escala de Alvarado o Pediatric Appendicitis Score (PAS) en pediatría. La escala PAS evalúa los siguientes parámetros:

Pediatric Appendicitis Score (PAS)	
Parámetro	Puntuación
Migración del dolor	2
Anorexia	1
Nausea/Vómito	1
Dolor a la palpación en cuadrante inferior derecho	2
Dolor a la percusión o al toser	1
Fiebre	1
Leucocitosis	1

Neutrofilia con predominio de polimorfonucleares	1
Total	10

Tabla 2- Pediatric Appendicitis Score PAS (Adaptada de Pediatric appendicitis: State of the art review Octubre 2016; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, Review article) <sup>8</sup>

El puntaje es dado como: 1 a 4 puntos, riesgo bajo de apendicitis, riesgo intermedio 5-6 y riesgo alto de apendicitis de 7 a 10 puntos.

Aunque existen diversas publicaciones donde se precisa que el diagnóstico de apendicitis puede establecerse con gran confianza en la mayoría de los pacientes sobre la historia clínica y el examen físico, a veces los pacientes presentan características clínicas atípicas y hallazgos físicos inespecíficos, convirtiéndose en un reto diagnóstico incluso en las manos más experimentadas, lo cual se puede traducir en altas tasas de apendicectomías negativas en apéndices histológicamente normales. <sup>9</sup>

Si bien el diagnóstico es relativamente simple cuando se trata de un cuadro clínico clásico, se convierte en un reto al tratarse de presentaciones atípicas o durante situaciones especiales como lo es en este momento la pandemia por SARS-COV 2.

### **Antecedentes específicos**

Los coronavirus son virus RNA que se transmiten de un ser humano a otro, tres tipos de coronavirus son responsables de enfermedades pulmonares severas, de acuerdo a la OMS la tasa de mortalidad en el mundo es de 5.7%. <sup>10</sup>

Parece interesante conocer cómo puede afectar la coexistencia de infección por SARS-COV-2 con cualquier tipo de patología abdominal aguda. Dado que muchos pacientes con enfermedad COVID-19 presentan síntomas digestivos. <sup>11</sup> y como estos pueden llegar a enmascarar patología quirúrgica adyacente.

Un estudio unicéntrico, observacional demostró que las apendicetomías realizadas tras la declaración del estado de alarma en España mostraron un grado de evolución mas avanzado (peritonitis), que aquellas que se realizaron previas a la declaración del estado de alarma. Tras una entrevista con los padres, se piensa que la potencial causa del retraso del diagnóstico fue el miedo a la exposición frente a los casos de coronavirus confirmados en los hospitales. <sup>12</sup>

La OMS define al Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-Ped) como: Paciente menor de 19 años, con fiebre por mas de 3 días y 2 criterios de los siguientes:

-Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)

-Hipotensión o shock

-Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias

-Evidencia de coagulopatía (alteración del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) o valores elevados de dímeros D).

-Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito, dolor abdominal)

-Valores elevados de marcadores inflamatorios (VSG, PCR, PCT)

.Ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico

-Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso <sup>13</sup>

Un estudio de 58 niños que fueron identificados con criterios de PIMS, presentaron síntomas inespecíficos: Vómito (45%), dolor abdominal (53%) diarrea (52%), los parámetros de laboratorio fueron consistentes con marcadores de inflamación elevados: Proteína C reactiva y ferritina por ejemplo. <sup>14</sup>

La elevación de marcadores inflamatorios inespecíficos suele presentarse en varios estados inflamatorios incluyendo quirúrgicos y no quirúrgicos. <sup>15</sup>

El dímero D que se produce durante la degradación de la fibrina por la plasmina se considera un producto de degradación de la fibrina. Los anticuerpos monoclonales moleculares específicos se evalúan mediante midiendo la compleja estructura que se formó por medio de interacción con los dímeros D. Los niveles plasmáticos pueden tender a aumentar durante las tablas clínicas de coagulopatía intravascular diseminada (CID), trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estas herramientas de diagnóstico se utilizan fácil y comúnmente en intervención médica de hoy. <sup>15</sup>

Si bien el dímero D no forma parte del diagnóstico para apendicitis aguda<sup>15</sup>, es un marcador que puede llegar a elevarse y se ha correlacionado con la severidad del cuadro de apendicitis en niños.<sup>16</sup>

17

El fibrinógeno es una glucoproteína que se sintetiza principalmente en el hígado y cuya principal función en la coagulación es transformarse por acción de la trombina en fibrina insoluble. Es una proteína de fase aguda conocida como factor I que como expresión de una respuesta inflamatoria puede incrementar 2 a 20 veces su valor normal.<sup>18</sup> Tiene un catabolismo mediado por plasmina que al actuar sobre el Fg y la fibrina genera productos de degradación D y E que estimulan producción de macrófagos, interleucina - 6 y otros factores que activan hepatocitos e incrementan su síntesis. Estos mecanismos son importantes para la regulación y modificaciones que se observan en la reacción de fase aguda. Experimentalmente se ha demostrado acúmulo de fibrina en tejidos con inflamación y existe una relación directa entre inflamación y reducción del Fg.<sup>18,19</sup>

Con respecto específicamente con el papel del fibrinógeno y apendicitis aguda, en la época previa a la pandemia, se han realizado algunos estudios que sugieren la utilidad del fibrinógeno para el diagnóstico diferencial de apendicitis aguda con otras causas de dolor abdominal. Otros estudios sugieren su uso como predictor de apendicitis complicada y perforada.<sup>20,21</sup>

Durante la pandemia de COVID-19, en el periodo previo a las pruebas rápidas, todas las actividades, incluso sanitarias, fueron reducidas hasta quedar únicamente las esenciales, las urgencias quirúrgicas eran algunas de ellas. El cirujano pediatra debía entrar al quirófano, junto con todo el equipo quirúrgico, con la incógnita de saber si el paciente tenía una infección con SARS-COV-2, lo que obligaba a entrar al quirófano con el equipo de protección (EPP). Este equipo reducía notablemente las habilidades de todo el equipo quirúrgico, lo que suponía en riesgos al paciente, potenciales complicaciones, prolongar tiempos quirúrgicos y hospitalarios, así como costos más elevados.

El seleccionar a los pacientes que tenían alta sospecha de infección por SARS-COV-2 con apendicitis ofrecía la ventaja de que solo en esos casos se usaba el EPP.

Utilizando la batería de estudios de laboratorios con los que cuenta un hospital general podríamos ofrecer mayor certeza para el diagnóstico y ofrecer una mejor distribución de los recursos y protección del capital humano sanitario.

### **Planteamiento del problema:**

Durante la infección por COVID-19 varios marcadores de inflamación puede elevarse. Estos pueden ser muy inespecíficos y también elevarse durante otros procesos inflamatorios sistémicos. Sin embargo no existen estudios que comparen ni realicen este punto de corte entre la elevación de marcadores inflamatorios y las causas quirúrgicas o no quirúrgicas.

La apendicitis aguda es una urgencia y la patología quirúrgica más frecuente en pediatría, pero que además puede tener repercusión sistémica, que en teoría, se podría deducir que la elevación de marcadores inflamatorios es posible y se infiere, pero nunca se ha medido.

La apendicitis aguda es una urgencia y la enfermedad de resolución quirúrgica mas frecuente en la edad pediátrica, por su carácter progresivo inflamatorio produce repercusión sistémica; razonablemente inferimos que la elevación de marcadores inflamatorios es concomitante, pero al momento actual no se han medido específicamente ni correlacionado con otros procesos inflamatorios.

El COVID-19 ha tomado muchas vidas, en especial, vidas del personal de salud. Es importante que busquemos maneras de exponer lo menos posible a personal médico, sin desviar una atención de calidad y alta competencia a todo paciente que lo necesite.

Por ello, la determinación de los marcadores inflamatorios en pacientes con apendicitis aguda, ya sean COVID-19 positivos y negativos, nos mostrará un acercamiento diagnóstico que podría tener consecuencias en el número de contagios e incluso en costos hospitalarios.

### **Pregunta de Investigación:**

¿Existen diferencias en las concentraciones séricas de marcadores inflamatorios entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda?

### **Justificación:**

La apendicitis Aguda es la patología quirúrgica más común en la edad pediátrica. El manejo de la apendicitis aguda, sin embargo con la situación de emergencia sanitaria que se ha vivido en México desde el 11 de Marzo del 2020 por SARS-COV-2 como agente etiológico, se ha descrito en la literatura las diferentes sintomatologías y los distintos cuadros clínicos que podemos llegar a encontrar.

El manejo de la apendicitis aguda es quirúrgico; y entrar al quirófano con un paciente COVID-19 positivo implica un alto riesgo de contagio para todo el equipo quirúrgico; en especial para anestesiología y cirugía pediátrica, ya que el contacto con fluidos y aerosoles contaminados es obligado.

Es importante determinar si existe incremento en los marcadores inflamatorios por la infección por COVID-19 per se, o si se incrementan por el proceso inflamatorio de la apendicitis, ya que esto podría ser de utilidad al tener una sospecha diagnóstica previo a la resolución de la urgencia quirúrgica pediátrica, con la finalidad de que el equipo quirúrgico extreme precauciones al momento del tratamiento definitivo del paciente.

Los datos y resultados de esta investigación son de utilidad tanto a pediatras como a cirujanos para la sospecha de COVID-19 en un paciente con apendicitis aguda y la toma de decisiones para entrar al quirófano mejor preparados y con un plan de protección establecido.

Además, sería de utilidad para ampliar el conocimiento respecto al COVID-19 y apendicitis aguda, impactaría además en los costos de tratamiento, la seguridad del paciente y la seguridad del personal de salud.

**Objetivo General:**

Determinar si existe diferencia en las concentraciones séricas de marcadores inflamatorios entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.

**Objetivo Específicos:**

1. Obtener medidas de tendencia central para paciente con apendicitis aguda y COVID-19.
2. Comparar las concentraciones séricas de Dímero D entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.
3. Comparar las concentraciones séricas de Fibrinógeno entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.
4. Comparar el conteo sérico de Leucocitos entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.
5. Comparar el conteo sérico de Plaquetas entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.
6. Comparar la presencia de comorbilidades, escala PAS y modificación por medicamentos entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.

**Hipótesis:**

Los marcadores inflamatorios muestran diferencia estadísticamente significativa entre pacientes COVID-19 positivos y negativos con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.

**Material y Métodos:***Diseño del estudio*

El tipo de diseño es un estudio observacional, retrospectivo, correlación, Analítico, homodémico, unicéntrico. De tipo Casos y Controles.

*Población de estudio*

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Apendicitis Aguda diagnosticados y tratados en el periodo de Abril 2020 a Marzo 2021 en el Hospital para el Niño Poblano.

*Lugar y tiempo:*

El estudio se realizará en el departamento de cirugía pediátrica del Hospital para el Niño Poblano en un periodo de tiempo establecido entre Abril 2020 a Marzo 2021.

*Criterios de selección:**Inclusión*

- Pacientes pediátricos que se realizó diagnóstico de Apendicitis Aguda con PCR para COVID-19 entre Abril 2020 a Marzo 2021.
- Pacientes pediátricos que se realizó diagnóstico de Apendicitis Aguda con determinaciones séricas de Fibrinógeno, Dímero D y Biometría hemática completa entre Abril 2020 a Marzo 2021.

*Exclusión*

- Pacientes con otro proceso inflamatorio que este descrito que eleva los marcadores de inflamación.

*Eliminación*

- Pacientes expediente incompleto, extraviado o sin prueba PCR.

## Variables

Las variables a estudiar serán expediente, edad, género, comorbilidad, síntomas respiratorios, PAS, Grado de apendicitis, Horas de evolución, modificada por medicamentos, Leucocitos, Neutrófilos, Bandas, Plaquetas, Fibrinógeno, Dímero D, PCR COVID-19.

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Fuente de Información</b>
Expediente	Numeración otorgada por orden de ingreso al Hospital	Numero de expediente: Consta de 6 números plasmados en la caratula del expediente.	Cuantitativa nominal	Expediente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años de vida del nacimiento a la fecha.  Años y meses cumplidos.	Cuantitativa discreta	Expediente
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Características externas que identifican a hombres y mujeres:  Por Fenotipo:  1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal	Expediente
Comorbilidad	Es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Padecimiento agregado que no es el que se esta estudiando.	Cualitativa nominal	Expediente
Síntomas relacionados a COVID-19	Referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala	Aquella descripción que los pacientes o sus familiares hayan referido como una alteración en su estado se	Cualitativa Nominal	Expediente

	o causada por un estado patológico.	salud: Tos, Rinorrea, Fiebre, diarrea, mialgias, artralgias		
Escala PAS	Sistema de puntuación clínica que se utiliza en el diagnóstico de apendicitis aguda.	Suma del total de puntos de cualquiera de las 2 escalas para diagnóstico de apendicitis aguda. Determinando el riesgo bajo, intermedio y alto de apendicitis aguda.	Cuantitativa Ordinal	Expediente
Grado de apendicitis	Clasificación de apendicitis que muestra de forma progresiva la gravedad de la enfermedad.	Perforada o No perforada.	Cualitativa	Expediente
Horas de evolución	Número de horas que tiene un padecimiento.	Número arábigo de cuenta cronológica posterior a inicio del dolor abdominal	Cuantitativa Ordinal	Expediente
Modificado por medicamentos	Alteración en la historia natural de la enfermedad secundario a la administración de algún medicamento	Tipo de medicamento usado que modificó la enfermedad del paciente.	Cualitativa Dicotómica	Expediente
Leucocitos	Tipo de glóbulo sanguíneo (célula de la sangre) que se produce en la médula ósea y se encuentra en la sangre y el tejido linfático.	Cuenta de glóbulos blancos en sangre en un momento determinado calculado por citometría.	Cuantitativa Ordinal	Expediente
Neutrófilos	Leucocito que presenta granulaciones citoplasmáticas que son teñidas por colorantes neutros.	Porcentaje o Número absoluto neutrófilos en un momento determinado calculado por citometría.	Cuantitativa Ordinal	Expediente

Bandas	Leucocito que presenta núcleo en forma de banda que indica su forma inmadura.	Porcentaje o Número absoluto bandas en un momento determinado calculado por citometría.	Cuantitativa Ordinal	Expediente
Plaquetas	Las plaquetas son fragmentos de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos	Número absoluto plaquetas en un momento determinado calculado por citometría.	Cuantitativa Ordinal	Expediente
Fibrinógeno	Proteína que participa en la formación de coágulos de sangre en el cuerpo. Se elabora en el hígado y forma la fibrina.	Número absoluto que determina la cantidad de fibrinógeno en un momento determinado.	Cuantitativa Ordinal	Expediente
Dímero D	Producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.	Número absoluto que determina la cantidad de dímero D en un momento determinado.	Cuantitativa Ordinal	Expediente
PCR COVID-19	Siglas en inglés de 'Reacción en Cadena de la Polimerasa', es una prueba de diagnóstico que permite detectar un fragmento del material genético de un patógeno.	Reacción en Cadena de la Polimerasa para la detección del coronavirus 2019: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo</li> <li>• Negativo</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica	Expediente

### *Instrumento de Recolección*

La información se extraerá del sistema de expediente clínico de los pacientes que cuentan con todos los criterios de inclusión para el estudio obtenidos de la base de datos del departamento de Archivo Clínico del Hospital para el niño Poblano.

### *Plan de Análisis Estadístico*

Se extrajo toda la información de los expedientes y se creó en una base de datos para su análisis estadístico. Se obtuvieron las medidas de tendencia central de las variables demográficas, incidencias y prevalencias de las variables. Se utilizó el programa SPSS para comparación y el análisis estadístico. Se utilizaron Prueba Exacta de Fisher para la Distribución de los pacientes por características clínicas y diagnóstico de COVID-19 por PCR. Y se utilizó Prueba U de Mann-Whitney para determinar la significancia estadística de la relación entre marcadores inflamatorios y PCR COVID positivos y negativos en paciente pediátricos con apendicitis aguda en el Hospital para el Niño Poblano.

### **Aspectos éticos:**

El presente estudio se apega a lo establecido en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4.
- Ley General de Salud; Artículo 2º., Fracción VII, artículo 3º., Fracción Título quinto, capítulo único, artículos 96 al 103.
- Artículo del Consejo de Salubridad General del 23 de diciembre de 1981., publicado en el Diario Oficial de la Federación del 25 enero de 1982, que crea las comisiones de investigación y ética en los establecimientos donde se efectúa una investigación Biomédica.

**Recursos, financiamiento, factibilidad e infraestructura:**

El trabajo se realizó por el investigador, que cuentan con los recursos materiales y humanos necesarios para la realización del protocolo de investigación. La obtención de información será en el archivo Clínico del Hospital para el niño Poblano utilizando la base de datos para identificar a los pacientes que cuenta con todos los criterios de inclusión.

## Resultados:

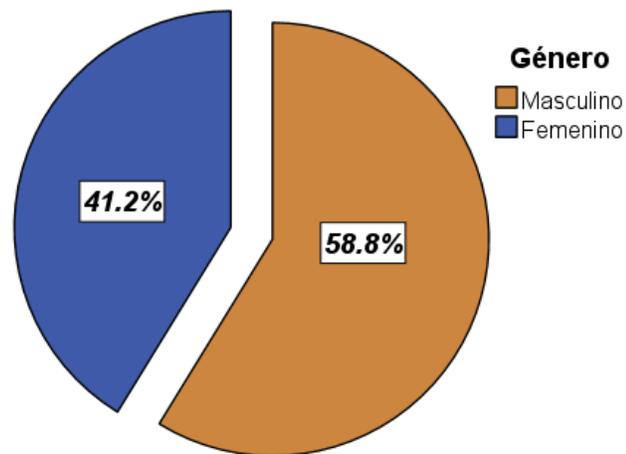
Se analizó la información de 97 pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda de los cuales el 58.8% (57) fueron de sexo masculino y el 41.2% (40) fueron de sexo femenino (Tabla 1, Figura 1). La edad mínima de los pacientes fue de 1 año, la edad máxima fue de 17 años, la media fue de 8.9 años y la desviación estándar fue de 3.6 años; el grupo de edad más frecuente fue el de escolares con el 43.3% (42) seguido del grupo de adolescentes con el 34.0% (33) y del grupo de preescolares con el 20.6% (20), el grupo de edad con menor frecuencia fue el de lactantes con el 2.1% (2) de los casos (Tabla 1, Figura 2). En cuanto al diagnóstico de COVID-19 por PCR, se confirmó que el 6.2% (6) de los casos fueron positivos mientras que el 93.8% (91) fueron negativos; no se encontró una asociación estadísticamente significativa del diagnóstico de COVID-19 con el género ( $p=0.226$ ) ni con el grupo de edad ( $p=0.695$ ) (Tabla 1, Figura 3).

**Tabla 1. Distribución de los pacientes por edad, género y diagnóstico de COVID-19 por PCR.**

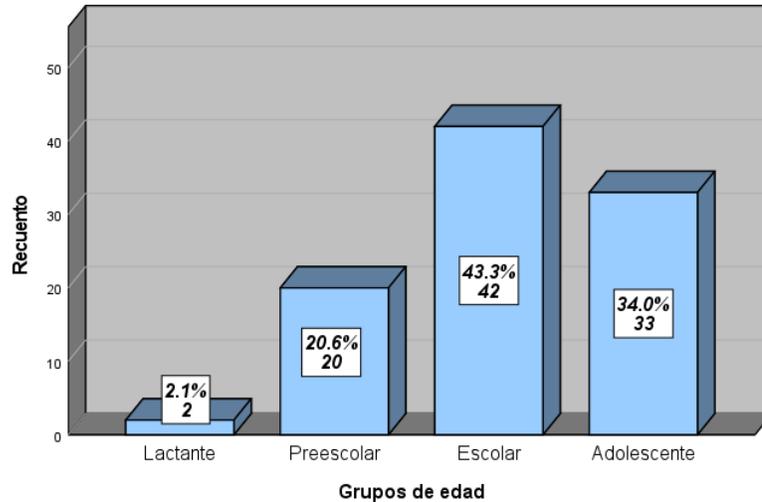
		Positivo		Negativo		Total		$p^{\dagger}$
		n	%	n	%	n	%	
<b>Género</b>	Masculino	2	33.3	55	60.4	57	58.8	0.226
	Femenino	4	66.7	36	39.6	40	41.2	
<b>Grupos de edad*</b>	Lactante	0	0.0	2	2.2	2	2.1	0.695
	Preescolar	1	16.7	19	20.9	20	20.6	
	Escolar	4	66.7	38	41.8	42	43.3	
	Adolescente	1	16.7	32	35.2	33	34.0	
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>6.2</b>	<b>91</b>	<b>93.8</b>	<b>97</b>	<b>100.0</b>	

\* Mínimo=1, máximo=17, media=8.9, desviación estándar=3.6

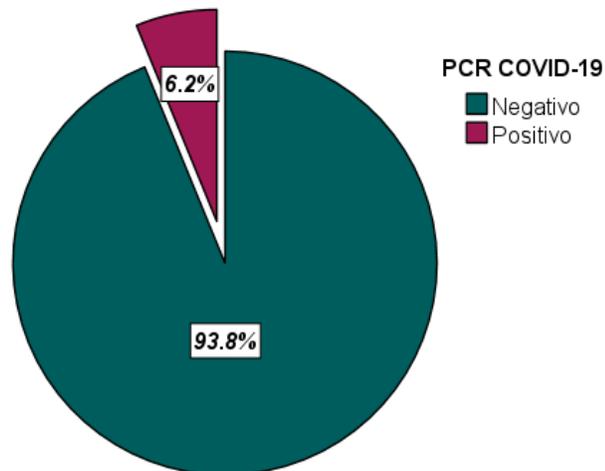
† Prueba Exacta de Fisher.



**Figura 1. Distribución de los pacientes por género.**



**Figura 2. Distribución de los pacientes por grupos de edad.**



**Figura 3. Distribución de los pacientes por diagnóstico de COVID-19 por PCR.**

Respecto a las características clínicas de los pacientes se encontró que el 10.3% (10) refirió padecer alguna comorbilidad dentro de las que se encuentran sobrepeso, obesidad, depresión, ansiedad, TDAH, quiste en ovario, LLA en mantenimiento, hipertensión portal pre hepática, várices esofágicas grado IV, esferocitosis hereditaria y antecedentes de piloromiotomía; el 2.1% (2) de los pacientes presentó síntomas respiratorios, el 79.4% (77) presentaron una saturación de oxígeno por debajo de 95%. En cuanto a las horas de evolución, el valor mínimo fue de 2 horas, el máximo fue de 384 horas, la media fue de 51.1 horas y la desviación estándar fue de 49.3 horas; el 66% (64) de los pacientes presentó de 24 a 72 horas de evolución, seguido del 20.6% (20) con un tiempo de evolución menor a 24 horas y del 13.4% (13) que presentó un tiempo de evolución mayor a 72

horas. El 69.1% (67) de los pacientes presentó modificación por medicamentos, el 12.4% (12) de los pacientes tuvieron un puntaje en la Escala PAS dentro de la categoría de riesgo medio de apendicitis aguda y el 42.3% (41) presentó perforación. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el diagnóstico de COVID-19 por PCR y las características clínicas de los pacientes ( $p > 0.05$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de los pacientes por características clínicas y diagnóstico de COVID-19 por PCR.**

		Positivo		Negativo		Total		$p^{\dagger}$
		n	%	n	%	n	%	
<b>Comorbilidades</b>	Si	0	0.0	10	11.0	10	10.3	1.000
	No	6	100.0	81	89.0	87	89.7	
<b>Síntomas respiratorios</b>	Si	1	16.7	1	1.1	2	2.1	0.120
	No	5	83.3	90	98.9	95	97.9	
<b>Saturación de oxígeno</b>	< 95%	6	100.0	71	78.0	77	79.4	0.340
	≥ 95%	0	0.0	20	22.0	20	20.6	
<b>Horas de evolución*</b>	< 24	0	0.0	20	22.0	20	20.6	0.452
	24 a 72	5	83.3	59	64.8	64	66.0	
	> 72	1	16.7	12	13.2	13	13.4	
<b>Modificado por medicamentos</b>	Si	4	66.7	63	69.2	67	69.1	1.000
	No	2	33.3	28	30.8	30	30.9	
<b>Escala PAS</b>	Riesgo medio	1	16.7	11	12.1	12	12.4	0.557
	Riesgo alto	5	83.3	80	87.9	85	87.6	
<b>Perforada</b>	Si	3	50.0	38	41.8	41	42.3	0.695
	No	3	50.0	53	58.2	56	57.7	
<b>Total</b>		<b>6</b>	<b>6.2</b>	<b>91</b>	<b>93.8</b>	<b>97</b>	<b>100.0</b>	

\* Mínimo=2, máximo=384, media=51.1, desviación estándar=49.3

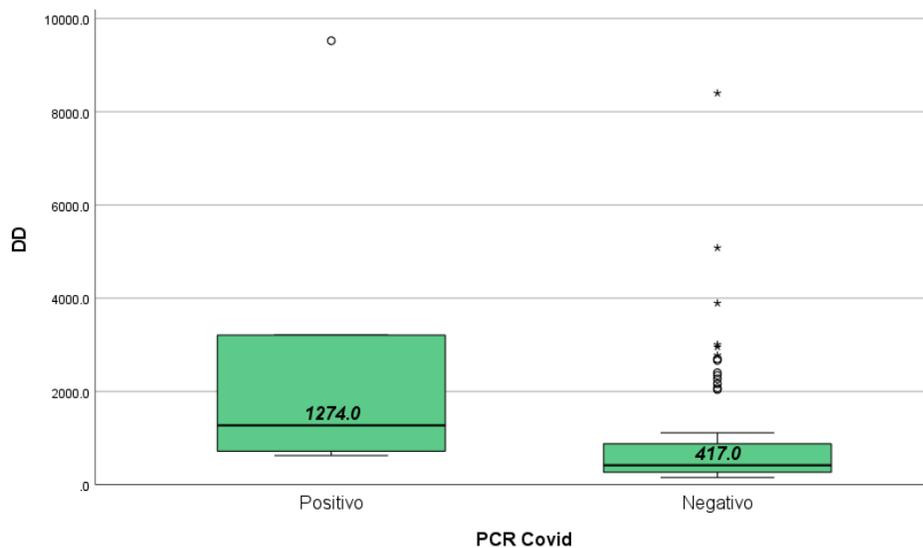
† Prueba Exacta de Fisher.

En cuanto a la comparación de las concentraciones séricas de marcadores inflamatorios entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos, se encontró una mayor mediana de leucocitos (13.4 vs 15.5), de neutrófilos (84.0 vs 81.0), de bandas (4.0 vs 3.5) y de plaquetas (312.0 vs 309.0) en el grupo de pacientes negativos en comparación con los pacientes positivos; además, se encontró una mayor mediana de fibrinógeno (480.5 vs 479.0) y de dímero D (1274.0 vs 417.0) en el grupo de pacientes positivos en comparación con los pacientes negativos; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de las concentraciones séricas de leucocitos ( $p=0.361$ ), neutrófilos ( $p=0.414$ ), bandas ( $p=0.331$ ), plaquetas ( $p=0.659$ ) y fibrinógeno ( $p=0.680$ ) entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos; mientras que sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medianas de dímero D entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos ( $p=0.007$ ) (Tabla 3, Figura 4).

**Tabla 3. Mediana y desviación estándar (DE) de marcadores inflamatorios por diagnóstico de COVID-19 por PCR.**

	Positivo (n=6)		Negativo (n=91)		<i>p</i> <sup>a</sup>
	Mediana	DE	Mediana	DE	
<b>Leucocitos</b>	13.4	4.1	15.5	5.1	0.361
<b>Neutrófilos</b>	81.0	7.8	84.0	10.7	0.414
<b>Bandas</b>	3.5	3.3	4.0	7.7	0.331
<b>Plaquetas</b>	309.0	81.8	312.0	118.7	0.659
<b>Fibrinógeno</b>	480.5	252.3	479.0	194.8	0.680
<b>DD</b>	1274.0	3439.6	417.0	1211.4	<b>0.007</b>

a. Prueba U de Mann-Whitney.



**Figura 4. Comparación de DD entre pacientes PCR COVID-19 positivos y negativos.**

## **Discusión:**

La pandemia por COVID-19 ha representado retos médicos y diagnósticos. Adaptarnos a la atención sanitaria con equipos de protección que podrían dificultar la calidad de atención hacia el paciente, pero al mismo tiempo con el intento por proteger nuestra propia integridad y salud.

Si bien los pacientes pediátricos no fueron el principal objetivo de ataque durante la pandemia, también su atención debía continuar y las urgencias quirúrgicas en especial.

La apendicitis aguda es la patología quirúrgica más frecuente en la edad pediátrica y en la etapa escolar<sup>2</sup>. Puede complicarse a medida que transcurre la historia natural de la enfermedad o también por el uso indiscriminado de antimicrobianos. Puede convertirse en un estado de inflamación sistémica e incluso llevar al choque séptico y a la muerte. Es una urgencia real que solo puede resolverse de forma quirúrgica.

Marcadores inflamatorios inespecíficos suelen elevarse en la apendicitis aguda y más en la complicada. Entre ellos se incluyen fibrinógeno y dímero D. Pero también puede elevarse en otras situaciones de inflamación sistémica como pueden ser coagulopatía intravascular diseminada (CID), trombosis venosa profunda, embolia pulmonar<sup>15</sup> o, más recientemente, la infección por SAR-COV-2.

Previo a la pandemia existían estudios que comparaban la elevación de estos marcadores entre pacientes con apendicitis aguda; nunca se consideraron para el diagnóstico, pero si se correlaciona su elevación a la severidad del cuadro<sup>16</sup>.

Antes del advenimiento de las pruebas rápidas para detección de COVID-19, solo se tenía disponible el diagnóstico mediante PCR y tardaba 48hrs en reportarse. Este tiempo podía significar el retraso en el tratamiento definitivo y mayores complicaciones por sepsis, peritonitis, choque e, incluso, la muerte. La forma de sospecha de una infección por SAR-COV-2 debía realizarse con los antecedentes, estudios de gabinete y la clínica.

Para los marcadores inflamatorios inespecíficos pueden obtenerse los resultados en unos pocos minutos en cualquier hospital con un laboratorio disponible. Y múltiples estudios sugerían que su elevación podía observarse en la infección por SAR-COV-2.

Ningún estudio reportado compara los niveles de estos marcadores inflamatorios entre diferentes enfermedades quirúrgicas y la infección por SAR-COV-2.

Nuestro estudio tuvo por objetivo comparar los niveles de marcadores inflamatorios (fibrinógeno y dímero D) y observar si estos se correlacionaban con el diagnóstico de apendicitis aguda y una infección simultánea con SAR-COV-2.

Encontramos que nuestra población fue homogénea y no había alguna relación con respecto a ningún dato demográfico. La relación del diagnóstico de apendicitis aguda por género coincide con la de la literatura de hombre:mujer 1.4:1<sup>2</sup> (Figura 1). La edad tampoco fue una variable de asociación y también coincide con lo reportado en la literatura donde la edad escolar es la de mayor incidencia de la apendicitis aguda<sup>6</sup> (Figura 2).

El número de casos de COVID positivos correlaciona con las estadísticas mundiales donde la edad pediátrica es la menos afectada por la infección por virus SAR-COV-2<sup>13</sup>. Siendo los casos positivos solo el 6% de la nuestra población estudiada. (Figura 3)

La saturación de O<sub>2</sub> y los síntomas respiratorios eran los principales datos usados para detectar sospecha de infección por SAR-COV-2, sin embargo, tampoco vimos una correlación estadísticamente significativa entre ambos grupos. De modo que el simple hecho de que un paciente llegue con síntomas respiratorios no es indicativo de sospecha de infección por COVID-19, por lo menos en este estudio.

Como bien hemos expuesto en párrafos anteriores, el dímero D y fibrinógeno pueden elevarse en otras patologías por lo que la asociación con otras comorbilidades podría haber sido un sesgo en nuestro estudio, sin embargo, tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa. (Tabla 2)

Del mismo modo las características clínicas de tiempo de evolución o la administración de medicamentos no mostraron una correlación estadísticamente significativa entre pacientes COVID positivos y negativos con apendicitis.

La escala PAS y la perforación del apéndice tampoco mostraron una correlación estadísticamente significativa entre pacientes COVID positivos y negativos con apendicitis.

Al momento de analizar los estudios de laboratorios y marcadores inflamatorios pudimos observar que los valores de las medianas de leucocitos, neutrófilos, bandas, plaquetas y fibrinógeno no mostraron una correlación estadísticamente significativa entre pacientes COVID positivos y negativos con apendicitis.

Sin embargo, los valores de dímero D sí mostraron una correlación estadísticamente significativa entre pacientes COVID positivos y negativos con apendicitis como podemos observar en la tabla 3 y figura 4.

Con estos resultados nos hace pensar que durante la pandemia de COVID-19, las determinaciones séricas de dímero D fueron útiles para diferenciar entre los pacientes con apendicitis COVID positivo y negativo. De modo que previo a la vacunación masiva y a las pruebas rápidas para la detección de COVID-19; la historia clínica, la definición de un caso sospechoso y que, además, tuviera elevación en las concentraciones séricas de dímero D, con la necesidad de entrar a quirófano por un diagnóstico de apendicitis aguda serían una justificación suficiente para entrar con todo el equipo de protección y extremar precauciones en su manejo.

En dichos pacientes el costo del EPP sí estaría justificado de forma estadística, pero en el resto de los pacientes donde se utilizaron estos recursos, probablemente no hubiera sido necesario.

Si bien es cierto que todo en retrospectiva parece más sencillo y claro, durante la práctica de la cirugía pediátrica en esta pandemia fue complicada la decisión sobre con que paciente era necesario aplicar medidas extremas y con cuales no, sacrificando la calidad de atención y mermando las capacidades de los profesionales de la salud durante el acto quirúrgico.

#### **Limitaciones del estudio:**

La principal limitación del estudio fue el tipo de muestra, pues se realizó por conveniencia, lo cual puede no ser representativa de la población mexicana a estudiar. Otra limitación identificada al realizar la revisión de los expedientes fue la pérdida de seguimiento en los pacientes que fueron derivados a otra institución. Del mismo modo, la cantidad de pacientes en ambos grupos tiene una diferencia muy grande por lo que su comparación es complicada. La base de datos utilizada fueron solo reportes de los positivos por PCR por lo que se infirió que el resto fueron negativos.

**Cronograma de actividades:**

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2021-22</b>												
Actividad a realizar	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Título, marco teórico												
Justificación y planteamiento												
Objetivos, hipótesis, material y métodos												
Aspectos éticos. Recursos, financiamiento y factibilidad. Cronograma de actividades. Referencias bibliográficas y anexos.												
Ingreso de protocolo a SIRELCIS												
Re-ingreso a SIRELCIS (en caso que corresponda)												
Trabajo de campo.												
Realización de informe técnico final.												
Presentación de resultados.												
Difusión de resultados												

## Referencias Bibliográficas:

---

1. García S, Anton J, Martínez P, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-C. V-2 (SIM-PedS). Asociación Española de Pediatría; 2020. p 5-16.
2. Bautista H, Rivas R, Blanco R. Apendicitis aguda, Manual de Pediatría, Hospital Infantil de México; 2016. p 671-674.
3. Skandalakis Y. Bases de la anatomía quirúrgica. Capítulo 17. Apéndice; 2015. p 876-878
4. Wong P, Morón A, Espino V, et al. Apendicitis aguda. Cirugía general.
5. Castro S, Castro A. Apendicitis aguda en el niño. Actualización Departamento de Pediatría y Cirugía infantil de la Universidad de Chile; 2008. p: 15-17.
6. Lauer A, Grantz H, Forrest K, et al. The incubation period of coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From publicly reported confirmed cases. Estimation and application. *Annals of internal Medicine*; 2020. p 1-7.
7. García A, Chico V, Valencia M. Manual de pediatría. Hospital Infantil de México; 2016. p 231-235.
8. Rentea M, Peter S, Snyder L. Pediatric appendicitis: state of the art review. Review article, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. p 269-283.
9. Granados R, Valderrama T, Mendoza B, et al. Evaluación diagnóstica no concluyente de apéndice perforado. Reporte de dos casos. *Cirugía endoscópica*; 2015, p 1-7.
10. Baud D, Qi X, Nielsen S, Real estimates of mortality following COVID 19 infection, *The Lancet*, 2020, (Disponible en [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X) consultado Octubre 2020)
11. Gornet J, Tran M, Hassid D, et al. What do surgeons need to know about the digestive disorders and paraclinical abnormalities induced by COVID-19? *Journal of Visceral Surgery*; 2020. p551-557
12. Velayos M, Muñoz S, Fernández E, et al. Influencia de la pandemia por coronavirus 2 (SARS-COV-2) en la apendicitis aguda. *Anales de pediatría*; 2020. p 1-5.
13. García S, Antón J, Martínez P, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización. Y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-COV-2 (SIM-PedS). Asociación Española de Pediatría; 2020. p 1-11.
14. Whittaker E, Bamford A et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-COV-2; 2020. p 1-5
15. Montes O, Eryilmaz M, Harlak A, Ozer T, Balkan M, Kozak O, Tufan T. Can D-dimer become a new diagnostic parameter for acute appendicitis? *Am J Emerg Med*. 2009 Sep;27(7):765-9.
16. Bu X, Chen J, Wan Y, Xu L. Diagnostic Value of D-Dimer Combined with WBC Count, Neutrophil Percentage and CRP in Differentiating Between Simple and. *Clin Lab*. 2016 Sep 1;62(9):1675-1681.
17. Cayrol J, Miguez MC, Guerrero G, Tomatis C, Simal I, Marañón R. Diagnostic accuracy and prognostic utility of D Dimer in acute appendicitis in children. *Eur J Pediatr*. 2016 Mar;175(3):313-20.
18. Kamath S, Lip GY: Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 2003; 96: 711-729.
19. Mcritchie DI, Girotti MJ, Glynn MF, Goldberg JM, Rotstein OD: Effect of systemic fibrinogen depletion on intraabdominal abscess formation. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 48-55.
20. Prada-Arias M, Gómez-Veiras J, Salgado-Barreira Á, Vázquez JL, Montero-Sánchez M, Fernández-Lorenzo JR. Value of Fibrinogen to Discriminate Appendicitis from Nonspecific Abdominal Pain in Preschool Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2020 Aug;30(4):357-363.

- 
21. Alvarez-Alvarez FA, Maciel-Gutierrez VM, Rocha-Muñoz AD, Lujan JH, Ploneda-Valencia CF. Diagnostic value of serum fibrinogen as a predictive factor for complicated appendicitis (perforated). A cross-sectional study. *Int J Surg.* 2016 Jan;25:109-13.