

**Universidad Nacional
de Rosario**

**Facultad de Ciencias
Médicas**

Escuela de Graduados

Carrera de Postgrado de Especialización en Pediatría

Unidad Académica: Hospital Niños Zona Norte/Centenario



TRABAJO FINAL

**“Evaluación de los valores del Tiempo de
Protrombina y su relación con el diagnóstico de
Apendicitis complicada”**

Autor: Dib Kai, Leandro
Tutora: Dra. Coletta, Carla

Septiembre 2025

Agradecimientos

Con profunda estima, extendo mi más sincera gratitud a mi tutora de tesis, la Dra. Carla Coletta, Cirujana Infantil y Pediatra. Su dedicación docente y su inestimable guía han sido pilares fundamentales en la dirección y enriquecimiento de esta investigación.

Expreso mi agradecimiento a los lectores, Dr. Matias Martin y Lic. Mariana Himoff, cuyas perspicaces observaciones y constructivos comentarios han sido cruciales para la consolidación de este trabajo.

Mi gratitud se extiende al Hospital de Niños “Dr. Roberto Carra, Zona Norte”, en donde la búsqueda por la excelencia académica, ha fomentado el desarrollo de un espíritu crítico esencial para el análisis profundo de los desafíos médicos que se han presentado y presentarán.

Por último, agradecer a mi pareja por su paciencia y compañía, a mis padres por haberme dado la posibilidad de estudiar esta carrera y acompañarme en cada paso. A mi hermanos por apoyarme incondicionalmente en cada momento.

Índice:

● Introducción	3
● Planteo de problemas.....	4
● Objetivos.....	5
● Material y Métodos.....	6
● Criterios de inclusión	
● Criterios de exclusión	
● Sesgos - Definición	
● Consideraciones éticas	
● Marco teórico.....	8
● Estado del Arte.....	17
● Modalidad estadística.....	19
● Análisis estadístico.....	20
● Definición operativa	
● Análisis descriptivo	
● Comparaciones bivariadas entre grupos (apendicitis complicada vs. no complicada)	
● Modelos multivariados	
● Evaluación del rendimiento diagnóstico del TP.	
● Manejo de valores faltantes	
● Resultados estadísticos.....	23
● Discusión.....	29
● Conclusiones.....	31
● Referencias bibliográficas.....	32

Introducción

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico en niños en edad escolar y adolescentes ^[1].

La primera apendicectomía fue realizada en 1735, mientras que la descripción histopatológica fue publicada por Fitz en 1886 ^[2]. En pediatría, la tasa de perforación puede alcanzar el 50% debido a las formas atípicas de presentación en las distintas edades, lo que genera demoras diagnósticas y terapéuticas ^[3-5].

La apendicitis aguda continúa siendo la urgencia quirúrgica más frecuente en la población pediátrica y una de las principales causas de abdomen agudo en niños y adolescentes. Su incidencia global varía entre 7 y 9 casos por cada 10.000 niños por año, con un pico de presentación entre los 10 y 12 años ^[1]. A pesar de los avances en el diagnóstico clínico y por imágenes, el retraso en el reconocimiento de la enfermedad persiste como un desafío, especialmente en los pacientes más pequeños, en quienes la presentación clínica suele ser atípica y menos específica.

El espectro clínico de la apendicitis pediátrica se extiende desde la inflamación simple del apéndice hasta la perforación y el desarrollo de complicaciones como abscesos, peritonitis difusa o sepsis. La evolución hacia formas complicadas se asocia a mayor morbilidad, hospitalizaciones más prolongadas, incremento en el uso de antibióticos y mayores costos sanitarios. Diversos factores han sido relacionados con esta evolución, entre ellos, la edad más temprana, el retraso en el tiempo de consulta, la variabilidad anatómica y la respuesta inflamatoria sistémica.

En los últimos años, la investigación se ha centrado en la búsqueda de biomarcadores que permitan mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación de riesgo. Los hallazgos de laboratorio en apendicitis han sido ampliamente estudiados. La sensibilidad del recuento leucocitario elevado es de aproximadamente 60%, mientras que la desviación a la izquierda de los neutrófilos alcanza una sensibilidad del 50% ^[6,7]. El recuento normal de leucocitos ocurre en un 5% de los casos. Una relación neutrófilos/linfocitos mayor a 3,5 mejora la especificidad ^[8]. Dentro de estos, el tiempo de protrombina (TP) ha despertado

especial interés, debido a que el proceso inflamatorio sistémico propio de la apendicitis complicada puede alterar la coagulación. Citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 inducen la expresión de trombomodulina, lo que activa las proteínas C y S e inactiva los factores V y VIII, prolongando así el tiempo de coagulación. Adicionalmente, el daño endotelial libera heparán sulfato, inhibiendo la activación del factor tisular y contribuyendo a la prolongación del TP. ^[12]

Estudios previos ^[50-52] han reportado que un TP prolongado se observa con mayor frecuencia en cuadros complicados y han propuesto su uso como herramienta complementaria en el abordaje diagnóstico. Sin embargo, los resultados no han sido consistentes entre las distintas cohortes. Mientras algunos autores han identificado una asociación estadísticamente significativa entre TP prolongado y apendicitis complicada, otros han encontrado un rendimiento diagnóstico limitado.

En este contexto, el presente trabajo busca aportar evidencia adicional sobre el valor del TP como predictor de apendicitis complicada en población pediátrica, con el objetivo de evaluar su utilidad dentro de una estrategia multimodal de diagnóstico y estratificación de riesgo, integrando hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen para favorecer decisiones diagnósticas y terapéuticas más oportunas.

Enunciado del problema

La apendicitis aguda (AA) continúa siendo la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente en pediatría, con una incidencia elevada y una importante carga en los servicios de emergencia. Si bien el diagnóstico clínico puede apoyarse en escalas como la de Alvarado, estas herramientas presentan limitaciones para identificar de manera confiable los casos de apendicitis aguda complicada (AAC), caracterizados por la perforación, gangrena o formación de abscesos. La estratificación precoz de la gravedad es crucial, ya que permite optimizar el tratamiento antibiótico, definir la urgencia quirúrgica y disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias, reduciendo también el tiempo de hospitalización y los costos asociados.

En los últimos años, se ha incrementado el interés por biomarcadores que reflejen la respuesta inflamatoria sistémica y su interacción con la coagulación. Dentro de estos, el tiempo de protrombina (TP) y el International Normalized Ratio (RIN) se han postulado como parámetros accesibles, económicos y ampliamente disponibles, con potencial utilidad para la predicción de severidad en la apendicitis aguda. Sin embargo, su integración en protocolos diagnósticos no está estandarizada aún.

En el Hospital de Niños “Dr. Roberto Carra, Zona Norte”, recibimos anualmente un gran número de pacientes con diagnóstico de abdomen agudo/apendicitis aguda con un variado espectro en la presentación clínica de estos casos y gran variabilidad en el rango etario. Es por esto que se plantea evaluar la alteración en los valores de la analítica del TP como predictor auxiliar en el diagnóstico de apendicitis aguda, especialmente en aquellas que sean complicadas.

Objetivo general

Demostrar si el tiempo de protrombina prolongado puede utilizarse como factor predictor en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes pediátricos, atendidos en el Hospital de niños “Dr Carra, Zona Norte” en el periodo 2020-2023

Describir la relación existente entre la alteración en los valores del tiempo de protrombina (TP) y el cuadro de apendicitis complicada en pacientes pediátricos.

Objetivo específico

- Recopilar y analizar el TP en pacientes pediátricos con diagnóstico de apendicitis aguda ingresados en el Hospital de niños “Dr. Carra, Zona Norte” entre 2020 y 2023.
- Comparar los valores del tiempo de protrombina (TP) entre pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada.

Material y Métodos

Estudio descriptivo y analítico, observacional, de tipo transversal; retrospectivo; a realizarse entre octubre 2019 y agosto 2023; en la sala de clínica médica Pediátrica del Hospital de niños “Dr. Carra, Zona Norte”, en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina; que incluirá pacientes ingresados consecutivamente por cuadro de post operatorio de apendicitis aguda de un rango etario de 3 a 15 años, de ambos sexos.



Criterios de inclusión

Se incluyó la población que fue atendida en el Hospital de niños “Dr. Carra, Zona Norte” desde el 1/2020 hasta el 8/2023, acorde a puntuación en la escala de Alvarado que se relacione con un puntaje de 5 a 6 (compatible con el diagnóstico de apendicitis aguda); de 7 a 10 (probable apendicitis con recomendación de tratamiento quirúrgico). Asociando estudio imagenológico (ecografía o tomografía). Además, debía presentar la escala de Guzmán/Valdivia según los hallazgos intraoperatorios.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellas historias clínicas con registro incompleto o inexistente de hemograma, proteína C reactiva (PCR), Tiempo de Protrombina (TP). Pacientes previamente apendicectomizados o con cuadros patológicos de base previos con alteración en los valores del tiempo de protrombina.

Sesgos - Definición

Se considera un riesgo bajo de sesgo, puesto que la escala usada como método de referencia (Guzmán y Valdivia) se basa en los hallazgos durante el procedimiento quirúrgico, los cuales se clasifican en 4 grados: 0: sin apendicitis (apendicitis profiláctica, sin esquema antimicrobiano posquirúrgico); Ia: edematoso e ingurgitado, Ib: abscedado o flegmonoso (con líquido seropurulento alrededor del apéndice), Ic: necrosado sin perforación; II: perforado con absceso localizado; III: apendicitis complicada con peritonitis generalizada). Lo que mantiene un bajo riesgo de error, además de la realización de una dicotomización de la misma, con el fin de evaluar la severidad. Para el caso de las variables cualitativas se tomaron como dicotómicas con el fin de facilitar el análisis y realizar un adecuado cálculo de las características operativas, lo que facilitó la valoración y agrupación de los participantes. Previa clasificación y discriminación de los cuadros de abdomen agudo según el puntaje de Alvarado, quienes presenten puntuación de 5 a 6 cuadro compatible con apendicitis, y con 7 a 10 tendría recomendación de cirugía por dicho diagnóstico.

Consideraciones éticas

Se consideró un estudio sin riesgo, puesto que se basó en la revisión de historias clínicas. Adicionalmente se solicitaron los debidos permisos a la institución encargada de la custodia de las mismas. Declaro que para el presente trabajo de investigación no he recibido ningún financiamiento económico, ni público ni privado, y que solo persigue un fin académico. Que se han utilizado datos anonimizados.

Marco teórico

Abdomen agudo - Apendicitis aguda

El dolor abdominal agudo (DAA) constituye una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencias pediátricas. El mismo se define como la presencia de dolor abdominal intenso, generalmente de menos de 72 horas de evolución, y puede acompañarse de vómitos, diarrea o fiebre. Las causas del DAA pueden ser tanto abdominales como extraabdominales, y el dolor varía según su localización, intensidad, irradiación y evolución.

Entre las etiologías abdominales, se destacan dos entidades que requieren resolución quirúrgica urgente: la invaginación intestinal (frecuente en lactantes menores de dos años) y la apendicitis aguda (más común en niños mayores de cinco años). Si bien la anamnesis y el examen físico son herramientas fundamentales, muchas veces es necesario complementar con estudios de laboratorio e imagen para arribar a un diagnóstico certero.

En nuestro trabajo de investigación haremos énfasis en la apendicitis aguda.

La primera apendicectomía documentada fue realizada en 1735, mientras que la descripción histopatológica del proceso inflamatorio y su progresión hacia peritonitis fue publicada por Reginald H. Fitz en 1886 ^[1,2]. En 1886 McBurney reporta su intento de tratamiento con la apendicectomía describiendo el sitio del dolor como *“el sitio de mayor dolor se encuentra localizado a un tercio de la distancia desde la espina iliaca anterosuperior derecha hacia el ombligo, en una línea que une ambos puntos”* ^[13].

En la actualidad, la apendicitis aguda constituye la urgencia quirúrgica más común en Estados Unidos, con más de 70.000 casos diagnosticados anualmente. Existe una tendencia en las últimas décadas en el descenso de números de nuevos

casos ^[14-18]. Aproximadamente el 7% de la población presentará apendicitis a lo largo de su vida, con un pico de incidencia entre los 10 y 12 años. Existe mayor prevalencia en varones (8,6%) que en mujeres (6,7%) ^[3]. Además, se ha observado una variación estacional, con mayor incidencia en verano y un aumento de las formas perforadas en otoño e invierno ^[13].

Los tratamientos médicos y quirúrgicos de los que disponemos han convertido, lo que una vez fue una enfermedad mortal, en un proceso que muy raramente lo es hoy en día^[19].

Durante la embriogénesis, el apéndice se hace visible a partir de la semana ocho de gestación como un continuo de la punta inferior del ciego ^[20,21]. El apéndice rota a su posición final en la cara posteromedial del ciego, aproximadamente a dos centímetros de la válvula ileocecal en la infancia. Esta variable en su rotación nos lleva a múltiples posiciones en las que podemos encontrar el apéndice. Así en el 95% de los casos es intraperitoneal ^[8], dentro de estos el 65% es retrocecal, el 30% es pélvico, y el 5% restante se encuentra extraperitoneal en disposición retrocolica o retrocecal.

El apéndice mide en promedio 8 centímetros (cm), con una variabilidad de 0.3 a 33 cm. El diámetro del mismo oscila entre 5 a 10 milímetros (mm). Su nutrición depende de la rama de la arteria ileocólica que pasa por detrás del íleon terminal.

La función del apéndice es una interrogante. Se sabe que los primates presentan apéndices pero, que la mayoría de los mamíferos no. Curiosamente los conejos presentan apéndices y se cree que un sitio importante para el desarrollo de los Linfocitos B^[22].

Existen varias terminologías para describir los distintos estadios de la apendicitis aguda, incluyendo, apendicitis supurada, gangrenosa y perforada, sin excluir otras. Sin embargo estas distinciones son bastantes imprecisas ya que dependen del examen del ojo avezado del cirujano y patólogo. Así llegamos a la conclusión que clínicamente hablando, es solo relevante la distinción entre lo que se conoce como apendicitis aguda simple y complicada. Dentro de los cuadros simples

se encuentran las apendicitis supuradas, mientras que las complicadas son aquellas que conllevan una evolución más tórpida como la gangrenosa y perforada.

La apendicitis aguda es una inflamación del apéndice cecal, la cual genera un aumento de la presión intraluminal, lo que conduce a estasis venosa, isquemia, invasión bacteriana, necrosis, perforación y, eventualmente, a peritonitis, sepsis o shock.

Tradicionalmente el proceso desde la inflamación hasta la perforación, ocurre en un lapso de 24 a 36 horas, el cuadro puede continuar evolucionando en la formación de colecciones estimando un periodo de 2 a 3 días ^[23,24].

El espectro clínico de la aparición de los síntomas y su consecuente evolución puede ser entendida a través de su fisiopatología.

El cuadro inflamatorio inicial se produce a partir de la obstrucción de la luz del apéndice, seguida de la proliferación bacteriana dentro de la luz ocluida. Si bien está claramente establecido que la obstrucción luminal desencadena el proceso inflamatorio, las causas específicas de dicha obstrucción no siempre pueden determinarse con precisión. El aumento de la consistencia y en algunas ocasiones la calcificación de la materia fecal, conocido como fecalito, usualmente tienen un rol^[25]. Los fecalitos pueden encontrarse en al menos el 20% de los casos, y en al menos el 30% al 40% de los cuadros de apendicitis perforada^[26]. La hiperplasia del tejido linfóide, también, puede causar la obstrucción de la luz, y la incidencia de apendicitis se relacionan estrechamente con la cantidad de tejido hiperplásico presente^[27]. Las causas de la reacción del tejido linfático, en forma local o generalizada, puede ser debido a la presencia de bacterias como las de los géneros *Yersinia*, *Salmonella* y *Shigella*^[28-31]. Los parásitos como *Entamoeba*, *Strongyloides*, *Enterobius vermicularis*, *Schistosoma* o *Ascaris* como así también, infecciones virales entéricas o sistémicas como sarampión, varicela y citomegalovirus^[32,33]. Pacientes con patologías de base como la Fibrosis Quística tienen una probabilidad aumentada a la hora de padecer apendicitis, resultado de las alteraciones generadas a partir de las glándulas mucosecretoras^[34,35]. También es importante tener en cuenta tumores carcinoides, especialmente si tienen localización en el tercio proximal. Por último, y no menos importante, los cuerpos extraños (tales como

semillas de vegetales), los traumas de abdomen, el estrés psicológico y factores hereditarios, son causas de obstrucción luminal. ^[36]

Inicialmente el paciente puede describir síntomas gastrointestinales leves antes de la aparición del dolor (por ejemplo anorexia, indigestión, o cambios en el hábito evacuatorio). La anorexia es un síntoma esclarecedor, especialmente en pediatría. La distensión del apéndice resulta por la activación de las fibras del dolor visceral. Típicamente el dolor es inespecífico en la zona periumbilical, pobremente localizado, generalmente descrito como profundo y sordo a nivel de la dermatoma T-10. La continua distensión de la pared del apéndice conlleva a la producción de náuseas y vómitos, que se continúa, en la mayoría de los casos, con el comienzo del dolor dentro de las próximas horas. Es más común las náuseas que los vómitos, los cuales de existir, no suelen ser severos.

La obstrucción de la luz apendicular produce las condiciones adecuadas para el crecimiento de las bacterias atrapadas allí, mientras la presión intraluminal incrementa, el drenaje linfático disminuye, llevando a mayor edema e inflamación. Finalmente, el continuo incremento en la presión intraluminal causa obstrucción venosa, con la consecuente isquemia, infarto y gangrena. La invasión bacteriana de la pared ocurre en esta etapa, la fiebre, taquicardia y leucocitosis se desarrollan como consecuencia de los mediadores químicos liberados por la isquemia, la acción de los glóbulos blancos y bacterias actuantes. Cuando el exudado inflamatorio de la pared del apéndice tiene contacto con el peritoneo parietal, las fibras somáticas se disparan y el dolor se localiza próximo al sitio donde se encuentra el apéndice, es decir el punto de McBurney. El dolor, solo ocasionalmente, se presenta desde un principio en la fosa iliaca derecha. Si el apéndice tiene localización retrocecal o pélvica, las fibras somáticas tardan en responder al proceso inflamatorio ya que el mismo no tiene contacto con el peritoneo parietal sino hasta la ruptura de la pared y la extensión de la infección. Así el dolor de un apéndice retrocecal puede describirse en el flanco o en la fosa lumbar homolateral al proceso. Un apéndice pélvico, que descansa próximo al uréter o a los vasos testiculares, puede acompañarse con polaquiuria, dolor testicular o ambos. También puede asociarse a síntomas como la disuria, dependiendo siempre de su localización y relaciones con elementos vecinos.

Al continuar el proceso inflamatorio e isquemia de la pared apendicular, se produce la perforación con el derramamiento del contenido infectado intraluminal, lo que generará procesos infecciosos localizados como la producción de abscesos, o generalizados, como la peritonitis. El proceso depende en la rapidez de la progresión de la perforación, y en la capacidad del paciente, para montar una respuesta que contenga dicho contenido intraluminal. Los signos de la perforación serán la temperatura elevada por encima de 38.6 °C, leucocitosis mayor a 14.000 y la presencia de síntomas peritoneales^[37].

Sin embargo, deben hacerse algunas salvedades: ciertos pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta el momento de la perforación, mientras que otros pueden presentar síntomas durante más de 48 horas sin desarrollar perforación de la pared. Es el consenso, que a mayor duración de los síntomas se asocia con un mayor riesgo para que ocurra la perforación. La constipación es inusual, pero el tenesmo o sensación de pesadez, no. La diarrea es mucho más común en la edad pediátrica, que es de corta duración a consecuencia de la irritación del íleon terminal o ciego^[13].

Los niños generalmente se presentan con cuadros complicados, más que nada, por su dificultad para expresar en forma precisa sus síntomas, lo que acarrea un bajo índice de sospecha^[38-40]. El síntoma más común en niños pre escolares es el vómito, seguido de fiebre y dolor abdominal^[41]. La perforación es casi siempre un hallazgo en la laparotomía.

Podemos concluir que la expresión clínica de la apendicitis en pediatría es particularmente compleja. Esto se debe tanto a las características anatómicas propias de esta población, como a su distinta capacidad de respuesta frente a la injuria y, además, a la frecuente dificultad para verbalizar y localizar con precisión las sensaciones dolorosas. Por otro lado, la variabilidad evolutiva del proceso inflamatorio agrega un desafío adicional al análisis clínico.

En resumen, la evolución temporal del cuadro dirige inicialmente la atención hacia el síntoma cardinal: el dolor abdominal. Este suele comenzar en epigastrio o región periumbilical, con un carácter difuso y generalmente de intensidad moderada. Aproximadamente a las seis horas —con un rango que oscila entre una y doce horas— el dolor migra hacia la fosa ilíaca derecha (secuencia de Murphy). Se asocian con frecuencia anorexia (80%), vómitos (75%), fiebre y, en algunos casos,

diarrea. Más del 95% de los pacientes inician el cuadro con dolor abdominal y anorexia, siendo el dolor el síntoma que precede al resto de las manifestaciones clínicas. La presentación clínica dependerá, entonces, del momento del curso evolutivo en que el paciente consulte, lo que condiciona notablemente la expresión sintomática.

Para apoyarse en el diagnóstico clínico se pueden evaluar distintos parámetros de laboratorio, entre ellos podemos mencionar, los valores de glóbulos blancos y reactantes de fase aguda.

Por lo general, el paciente con apendicitis aguda sin complicaciones presenta ligera leucocitosis, que se acompaña de un predominio moderado de polimorfonucleares. Si el recuento leucocitario es normal y no presenta desviación a la izquierda, no debe descartarse el diagnóstico por completo en presencia de una clínica sugestiva. Los recuentos leucocitarios superiores sugieren la probabilidad de que el apéndice está perforado, con o sin absceso. El fenómeno de Rosenthal se encuentra presente en la mayoría de los casos de apendicitis aguda. Este consiste en la elevación del recuento leucocitario sin un aumento paralelo de la velocidad de eritrosedimentación (VSG). En cuanto a los marcadores inflamatorios, la proteína C reactiva (PCR) resulta de mayor utilidad diagnóstica luego de transcurridas aproximadamente 12 horas desde el inicio del cuadro clínico^[42-45].

En la mayoría de los casos de AA que se sospecha que sea quirúrgico, la combinación de la historia clínica, el examen físico, y los hallazgos de laboratorio serían suficientes datos para realizar el diagnóstico. Sin embargo, todavía existe margen en el error médico a la hora de arribar al mismo. Es por esto, que se planteó realizar un puntaje basado en ocho variables para aumentar la precisión en el diagnóstico^[62,63]. La sensibilidad del puntaje tiene un rango del 76% al 100% con una especificidad que oscila entre el 79% al 87%^[46]. El puntaje o “score”, es conocido como la escala de Alvarado, descrita originalmente en 1986. Combina la utilización de los síntomas del paciente, los hallazgos al examen físico y exámenes de laboratorio, para asignar un valor de 0 a 10. Teóricamente valores más altos se asocian a una mayor probabilidad diagnóstica de Apendicitis Aguda.

	Hallazgos	Valor
Síntomas	Dolor migratorio	1
	Anorexia	1
	Nausea y vómitos	1
Signos	Dolor en cuadrante inferior derecho	2
	Rebote positivo	1
	Temperatura > de 37.3 C	1
Laboratorios	Leucocitosis	2
	Desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria	1
Valor total		10

Puntuación: 1-4 difícilmente un cuadro de A A, 5-6 posiblemente un cuadro de A A. 7-8 probablemente un cuadro de A A. 9-10 muy probablemente un cuadro de A A.

Tabla 1 - Elaboración propia

Otros elementos diagnósticos a mencionar son los estudios por imágenes. La ecografía abdominal puede ser un auxiliar de utilidad, en especial en pacientes de sexo femenino, al descartar patología útero-anexial. Sin embargo, hay que recalcar que, el diagnóstico de AA no debe sustentarse únicamente en este método. Por ejemplo, en un estudio en donde no se visualiza el apéndice y no hay líquido o masa pericecal, no se descarta el diagnóstico de AA. Por último se recomienda realizar Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal en pacientes con dolor abdominal en cuadrante inferior derecho de presentación atípica. Sin embargo, aún no se dispone de un biomarcador único con sensibilidad y especificidad suficientes para confirmar el diagnóstico o predecir su evolución.

La coagulación es un proceso fisiológico que mantiene el equilibrio entre sangrado y trombosis. Se activa tras una lesión vascular e involucra al endotelio, plaquetas y proteínas plasmáticas que interactúan de forma secuencial. Tradicionalmente se describen tres vías: intrínseca, extrínseca y común, aunque en realidad funcionan de manera interrelacionada. La vía extrínseca es la principal iniciadora de la coagulación. Se activa cuando el factor tisular (FT), expuesto por células subendoteliales tras el daño vascular, se une al factor VII, convirtiéndose en VIIa. Este complejo (FT-VIIa) activa directamente al factor X (y, en menor medida, al IX), iniciando la generación de trombina y el depósito de fibrina.

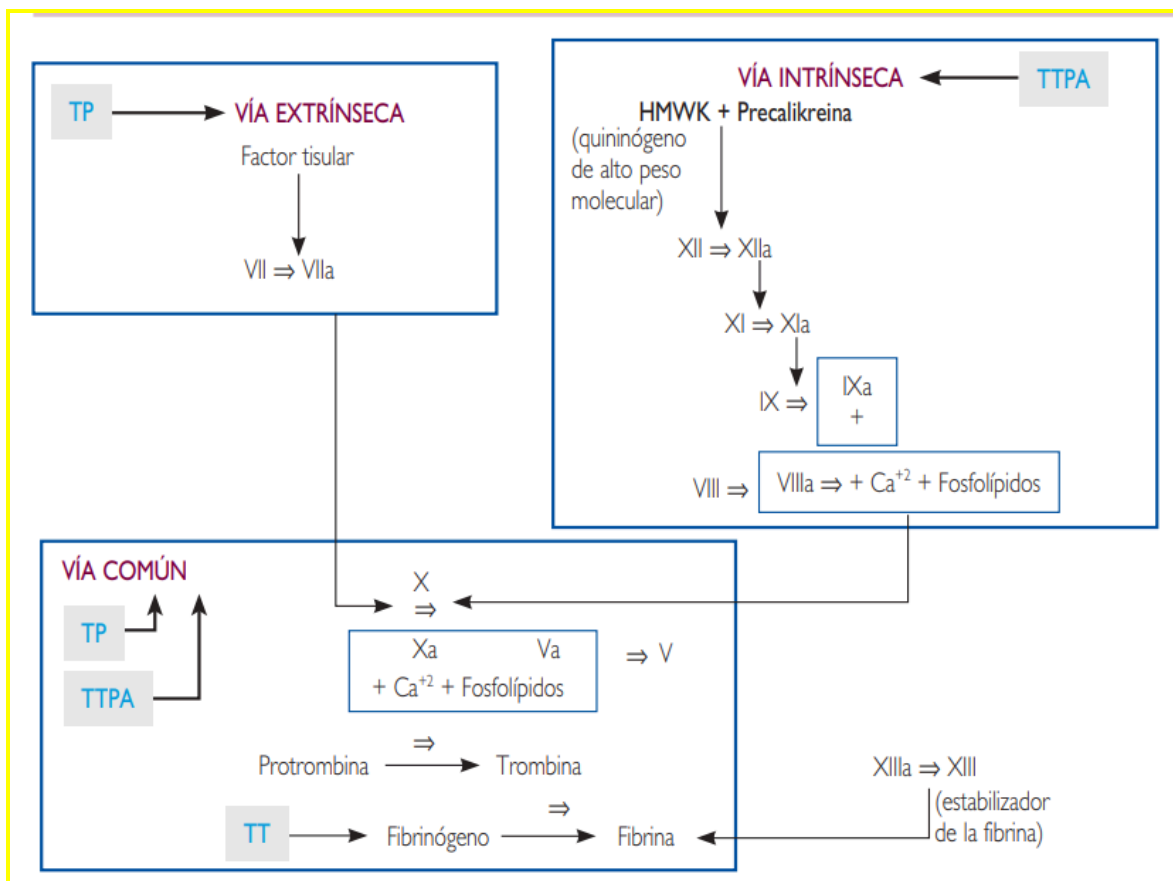


Gráfico 1 - Modelo de las vías de la coagulación, extrínseca, intrínseca y común. Con sus respectivas analíticas de laboratorio. *Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación Hemato/oncología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, 2012.*

El Tiempo de Protrombina (TP), expresado habitualmente en segundos, es la prueba analítica que evalúa la vía extrínseca, ya que depende de los factores VII, X, V, II (protrombina) y fibrinógeno. Es útil porque el factor VII tiene una vida media corta (aproximadamente 6 horas), por lo que el TP se altera rápidamente ante déficit de vitamina K, alteraciones hepáticas, tratamiento con antagonistas de vitamina K o coagulopatías congénitas relacionadas con la vía extrínseca. El TP es clave en la práctica clínica para el monitoreo de anticoagulación y la evaluación de sangrado; y en estudios preoperatorios, permitiendo detectar alteraciones tempranas en la hemostasia secundaria^[49].

Diversos estudios ^[48-52] han demostrado que el proceso inflamatorio sistémico asociado a la apendicitis (particularmente en las formas complicadas) induce la activación y desregulación de la coagulación a través de múltiples mecanismos. Mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6) estimulan la expresión de trombomodulina en las células

endoteliales, lo que activa el sistema de proteína C; la cual, en conjunto con la proteína S, inactivan los factores V y VIII, reduciendo la eficiencia de la cascada de coagulación. Paralelamente, el daño endotelial promueve la liberación de heparán sulfato, que potencia la acción de la antitrombina e inhibe la vía del factor tisular. A esto se suma la activación sostenida de la vía extrínseca de la coagulación, que conlleva un consumo acelerado de factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y, en fases avanzadas, una disminución de su síntesis hepática. Además, la activación del sistema fibrinolítico, genera productos de degradación de la fibrina, que interfieren en la polimerización del coágulo. El resultado neto de estos procesos, es la prolongación del TP, fenómeno que se correlaciona con la gravedad del cuadro y constituye un marcador útil para identificar apendicitis complicada^[10, 12, 47, 48].

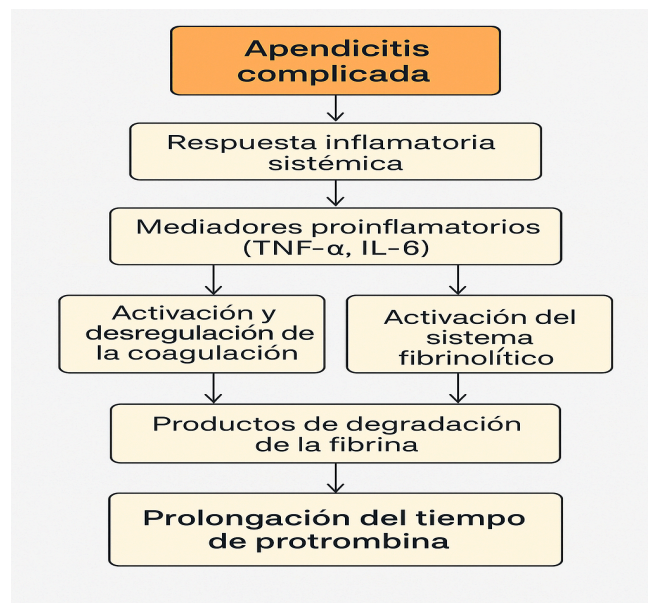


Gráfico 2 - Elaboración propia

En nuestra experiencia clínica, los pacientes pediátricos con apendicitis complicada presentan con mayor frecuencia un TP prolongado. Considerando la escasa información epidemiológica local y la falta de estudios al respecto, consideramos relevante investigar esta relación, de alto impacto para el pediatra en todos los niveles de atención.

Estado del arte

La apendicitis aguda constituye la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente en pediatría, con una presentación clínica que varía desde formas no complicadas hasta cuadros graves con gangrena, perforación o abscesos intraabdominales, agrupados bajo el término de **apendicitis aguda complicada (AAC)**. La estratificación temprana de estos pacientes resulta fundamental para optimizar el momento de la cirugía, reducir complicaciones y, en contextos limitados en recursos, priorizar el uso de imágenes diagnósticas y antibióticos de amplio espectro.

La fisiopatología de la AAC explica la activación de las vías inflamatorias y de coagulación. Mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), inducen la expresión de trombomodulina endotelial, activan las proteínas C y S y con ello inactivan los factores V y VIII. Estos fenómenos, sumados al daño endotelial y a la hipoxia tisular, provocan alteraciones en el tiempo de protrombina (TP) y el International Normalized Ratio (RIN), indicadores de la vía extrínseca de la coagulación.

Diversos estudios internacionales^[48-52] han documentado esta interacción inflamación-coagulación. Li et al.^[59] observaron, en una cohorte de 702 pacientes con AA, que el TP y el fibrinógeno aumentaban significativamente con la gravedad del cuadro, mientras que la actividad del factor VII disminuía. Estos hallazgos fueron consistentes con una respuesta sistémica progresiva y se correlacionaron con endotoxemia bacteriana y necrosis de la pared apendicular. Morandi et al.^[60], en un análisis retrospectivo de 307 niños, evidenciaron que tanto el TP ratio como el fibrinógeno se incrementan proporcionalmente con la severidad, siendo el fibrinógeno el marcador más preciso en su serie.

En el contexto latinoamericano, dos investigaciones recientes refuerzan el potencial del TP/INR como herramienta clínica:

- **Zavaleta, Carhuajulca (Perú, 2024)** realizó un estudio de casos y controles en 196 pacientes pediátricos (98 con apendicitis aguda complicada y 98 con apendicitis aguda no complicada) en el Hospital de Alta Complejidad Virgen

de la Puerta. El **TP prolongado (> 15s)** se identificó en el 71,4% de los casos con apendicitis aguda complicada, frente al 46,9% de los no complicados, con una asociación significativa (**OR 4,12; IC95% 1,76–9,83; p=0,034**). De forma similar, el RIN elevado fue más frecuente en apendicitis aguda complicada (79,6%) que en apendicitis aguda no complicada (57,1%), mientras que la leucocitosis no mostró asociación estadística relevante. Este hallazgo posiciona al TP como un marcador predictivo positivo robusto de complicación en la población pediátrica peruana.

- **Azuara, Galdeano (México, 2018)** evaluó el valor diagnóstico del porcentaje de actividad del TP (<76%) en 1.100 niños del Instituto Nacional de Pediatría. El marcador mostró **alta especificidad (92%)** y **sensibilidad moderada (63%)** para el diagnóstico de apendicitis aguda frente a pacientes sanos. Sin embargo, no logró discriminar entre apendicitis perforada y no perforada. Al comparar los cuadros de apendicitis aguda con otros diagnósticos de dolor abdominal (adenitis mesentérica, quiste de ovario y pielonefritis), el TP alterado mantuvo una **especificidad del 94%**, lo que refuerza su utilidad como herramienta confirmatoria, aunque con capacidad limitada para estratificar la gravedad.

Ambos trabajos, pese a sus diferencias metodológicas (Zavaleta emplea segundos de TP y RIN y Azuara porcentaje de actividad de protrombina), convergen en que la inflamación sistémica asociada a la apendicitis aguda impacta de manera significativa sobre los parámetros de coagulación. Los hallazgos de Zavaleta, que asocian el TP prolongado a un aumento de más de cuatro veces en la probabilidad de apendicitis aguda complicada, otorgan mayor peso a su uso como **predictor de severidad**, mientras que los resultados de Azuara destacan su utilidad como prueba auxiliar en el **diagnóstico inicial** de apendicitis aguda.

Cabe señalar que la heterogeneidad en los puntos de corte, el diseño retrospectivo de ambos estudios y la falta de ajuste por variables potencialmente confusas (como el estado nutricional, el tiempo de evolución o tratamientos previos) limitan la extrapolación directa de sus hallazgos. Sin embargo, estas investigaciones representan un aporte valioso en el contexto regional y respaldan la hipótesis de

que el **TP/RIN prolongado podría incorporarse a algoritmos de estratificación de riesgo**, especialmente en hospitales de segundo y tercer nivel donde estas pruebas, forman parte del perfil básico de laboratorio.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que la medición del **TP/RIN**, particularmente integrada a marcadores clásicos como la proteína C reactiva (PCR), podría mejorar el rendimiento de las escalas clínicas actuales, aportando un marcador accesible, económico y reproducible que facilite la **predicción temprana de apendicitis complicada** en pacientes pediátricos.

Modalidad estadística

Variables analíticas:

- Valores del TP (valor de corte normal 10.4 segundos).
- Leucocitosis (valor de corte 13.500).
- Neutrofilia (valor de corte 60%).

Variables clínicas:

- Dolor en fosa iliaca derecha (FID), presente o no.
- Migración del dolor, presente o no.
- Anorexia, presente o no.
- Temperatura mayor a 37.5°C, presente o no.
- Náuseas/vómitos, presente o no.
- Signo del rebote, presente o no.
- Sexo.
- Edad.

Variable/Analítica	Definición	Clasificación
Tiempo de Protrombina (TP)	Tiempo de coagulación medido en segundos	Prolongado o no prolongado
Leucocitosis	Aumento del número de leucocitos en sangre mayor al valor de corte 13500	Positivo o Negativo
Neutrofilia	Aumento del número de neutrófilos en sangre mayor al valor de corte 60%	Positivo o Negativo

Tabla 2 - Elaboración propia

Variable/Clínica	Definición	Clasificación
Apendicitis Aguda	Inflamación del Apéndice cecal	No complicada o Complicada
Dolor en Fosa Iliaca Derecha	Dolor descrito o manifestado a la palpación en dicho cuadrante	Positivo o Negativo
Migración del Dolor	Expresión del dolor en otro sitio distinto al de origen	Positivo o Negativo
Anorexia	Falta de apetito	Positivo o Negativo
Temperatura mayor a 37.5°C	Registro de Fiebre	Positivo o Negativo
Náuseas/vómitos	Sensación o expulsión al exterior del contenido gástrico	Positivo o Negativo
Signo del Rebote (Blumberg)	Dolor a la descompresión Abdominal	Positivo o Negativo
Edad	Cronológica	Años
Sexo	Biológico	Masculino - Femenino

Tabla 3 - Elaboración propia

Análisis estadístico

El análisis de los datos se volcaron en dos tablas de Google Sheets para luego analizarlos con paquetes estadísticos tipo Python (paquetes *pandas*, *scipy*, *statsmodels* y *scikit-learn*). Se consideró un nivel de significación $\alpha = 0,05$ (bilateral) para todas las pruebas.

Se cargaron los registros de la planilla y se excluyeron aquellos con valores faltantes en las variables esenciales (tiempo de protrombina y presencia/ausencia de apendicitis complicada). Del archivo original quedaron **114 pacientes** con datos completos para el análisis (se descartaron 19 por datos faltantes).

Se utilizará como valor de corte para el TP 10.4 segundos. Se justifica que el mismo es una prueba sensible a las características del reactivo de tromboplastina, de modo que pueden producirse variaciones lote a lote que afectan tanto la

respuesta analítica como el cálculo del International Normalized Ratio (RIN). Diversos organismos técnicos y guías internacionales recomiendan que cada laboratorio establezca o verifique sus intervalos de referencia y valores de corte a nivel local, y que se realice una verificación analítica ante cada nuevo lote de reactivos [53-55].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe procedimientos específicos para la calibración de tromboplastina y la determinación del Tiempo de Protrombina Normal Promedio (MNPT) para cada lote, enfatizando la necesidad de recalibración o verificación sistemática dado que las características de sensibilidad pueden variar entre lotes [56]. Asimismo, revisiones metodológicas recientes refuerzan que la calibración por lote y la determinación local del MNPT mejoran la exactitud del RIN y reducen la variabilidad interlaboratorio [57].

Siguiendo estas recomendaciones, para cada nuevo *batch* de reactivo se genera una curva de control/calibración, y se utiliza la mediana de los puntos obtenidos como MNPT del lote. El valor determinado (10.4 s) se adopta como valor de corte operativo para definir TP prolongado, dado que:

- a) representa el desempeño específico del lote;
- b) la mediana minimiza la influencia de valores extremos, proporcionando mayor robustez estadística; y
- c) se encuentra alineado con las prácticas de calibración por lote recomendadas por la OMS y con la evidencia sobre verificación lote-a-lote descrita en la literatura especializada [56-58].

Definiciones operativas

- Tiempo de protrombina (TP): variable continua (segundos).
- TP prolongado: dicotomizada según el corte institucional **> 10.4 s**.
- Apendicitis complicada: variable dicotómica (sí/no) según registro quirúrgico/historia.
- Otras variables: edad (años, continua) y sexo (masculino/femenino).

Análisis descriptivo

- Variables continuas: se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y mediana [RIC].
- Variables categóricas: frecuencias absolutas y porcentajes.

Modelos multivariados

Se construyó un modelo de regresión logística binaria con variable dependiente *apendicitis complicada (sí/no)*. En el modelo se incluyeron: TP prolongado (variable principal), edad y sexo. Los resultados del modelo se expresan como odds ratios (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). La bondad de ajuste se evaluó con la prueba de Hosmer–Lemeshow.

Evaluación del rendimiento diagnóstico del TP

- Se calcularon curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) con su IC95%
- Se presentan sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para:
 - a) el corte institucional **10.4 s**
 - b) el corte óptimo determinado por el índice de Youden (maximización de sensibilidad+especificidad–1)
- Los intervalos de confianza para proporciones (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN) se calcularon con el método de Wilson.

Manejo de valores faltantes

Se descartaron casos con valores faltantes en las variables TP o en la variable de complicación (análisis por casos completos). Para edad y sexo incluidas en el modelo, si existieron valores aislados faltantes se imputaron por mediana (edad) o moda (sexo) únicamente para permitir el ajuste; se documenta cuántas filas se excluyeron por faltantes.

Resultados estadísticos

Población analizada

- Registros iniciales: 133
- Registros analizados (completos para TP y complicación): **114** filas
(descartadas por faltantes: 19)

Total de Pacientes

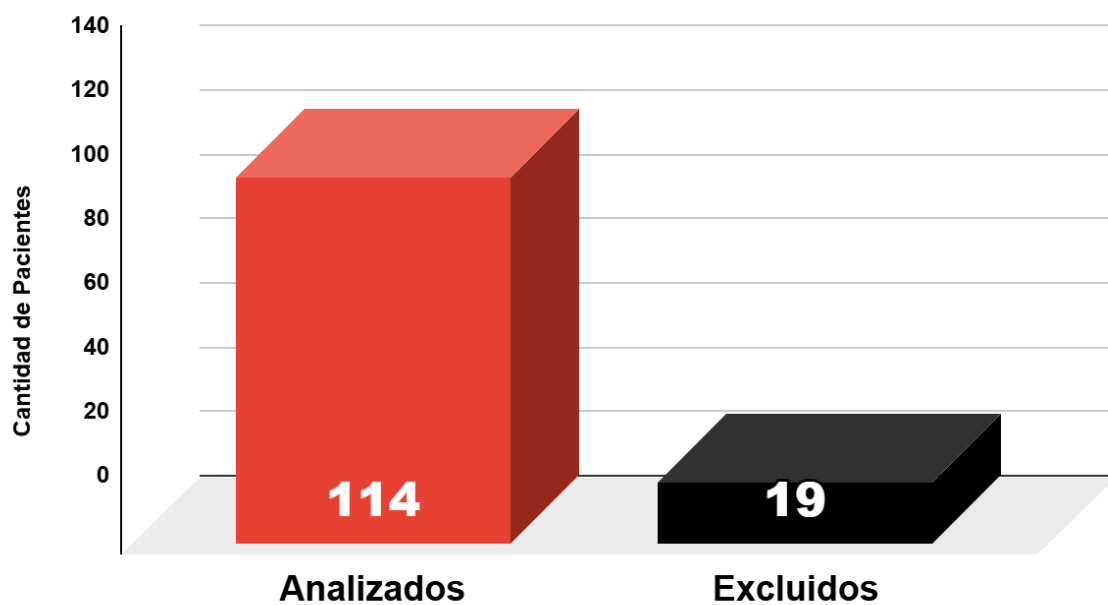


Gráfico 3 - Elaboración propia

- Edad media: **9.54 ± 3.14 años** (mediana 10.0)

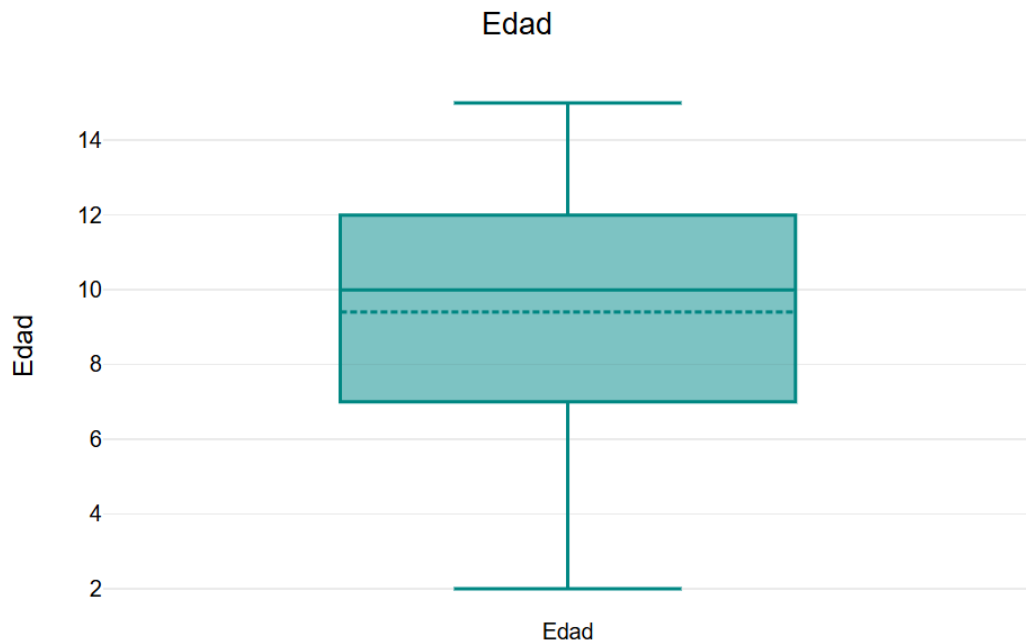


Gráfico 4 - Elaboración propia

- Sexo masculino: **82/114 (71.9%)**
- Sexo femenino: **32/114 (28.1%)** TP > 10.4 s (prolongado): **107/114 (93.9%)**

Distribución por Sexo

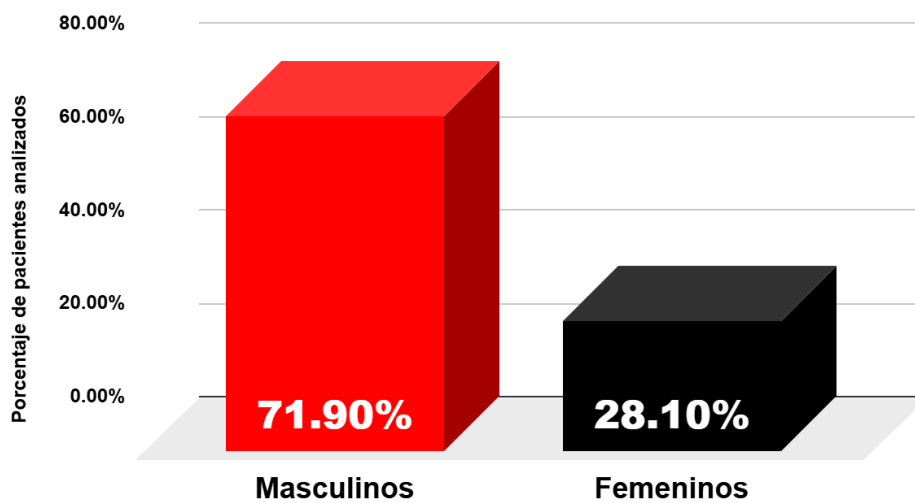


Gráfico 5 - Elaboración propia

Proporción del TP

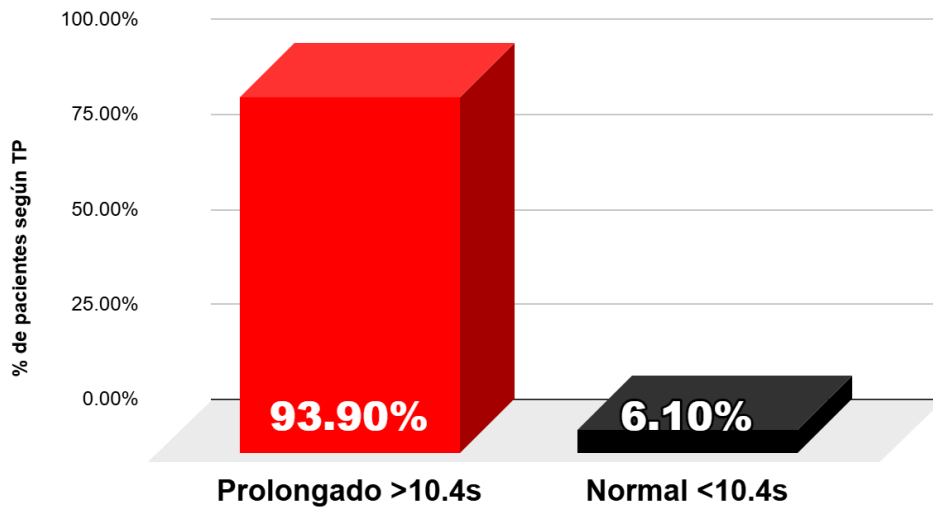
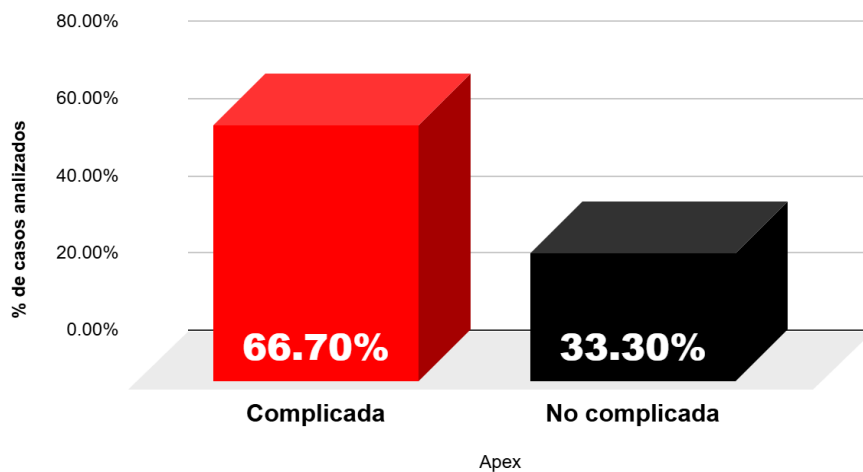


Gráfico 6 - Elaboración propia

Distribución por tipo:

- Complicada n = 76 (66.7%)
- No complicada n = 38 (33.3%)

Tipos de apendicitis s/ paciente analizados



Apex

Gráfico 7 - Elaboración propia

Comparaciones bivariadas

- Edad: media en no complicadas 10.47 ± 2.99 vs complicadas 9.08 ± 3.13 ; diferencia significativa ($p \approx 0.02$)
- TP prolongado (>10.4): OR crudo = **2.86** (IC95% 0.61–13.51); prueba de Fisher $p = 0.2194$

Regresión logística (predictores de apendicitis complicada)

- Modelo crudo (TP prolongado): OR = **2.86** (IC95% 0.61–13.50), $p = 0.1839$
- Modelo ajustado (TP prolongado + edad + sexo):
 - TP prolongado: OR ajustado = **3.08** (IC95% 0.63–15.12), $p = 0.1659$
 - Edad: OR = **0.85** (IC95% 0.74–0.98), $p = 0.0245$ → **edad significativamente asociada** (cada año adicional disminuye ~15% la odds de apendicitis complicada)
 - Sexo: OR = 0.55 (IC95% 0.21–1.42), $p = 0.2136$
- Hosmer–Lemeshow: $p = 0.3961$ (buena calibración del modelo)

Rendimiento diagnóstico del TP

- AUC (TP continuo) = **0.591** (IC95% bootstrap 0.476–0.704)
- Corte institucional **>10.4 s**:
 - Sensibilidad: **96.1%** (IC95% 89.0–98.6)
 - Especificidad: **10.5%** (IC95% 4.2–24.1)
 - VPP: **68.2%**
 - VPN: **57.1%**.
- Corte óptimo (Youden) = **11.3 s**:
 - Sensibilidad: **80.3%**
 - Especificidad: **39.5%**
 - VPP: **72.6%**
 - VPN: **50.0%**

Sensibilidad y Especificidad según punto de corte

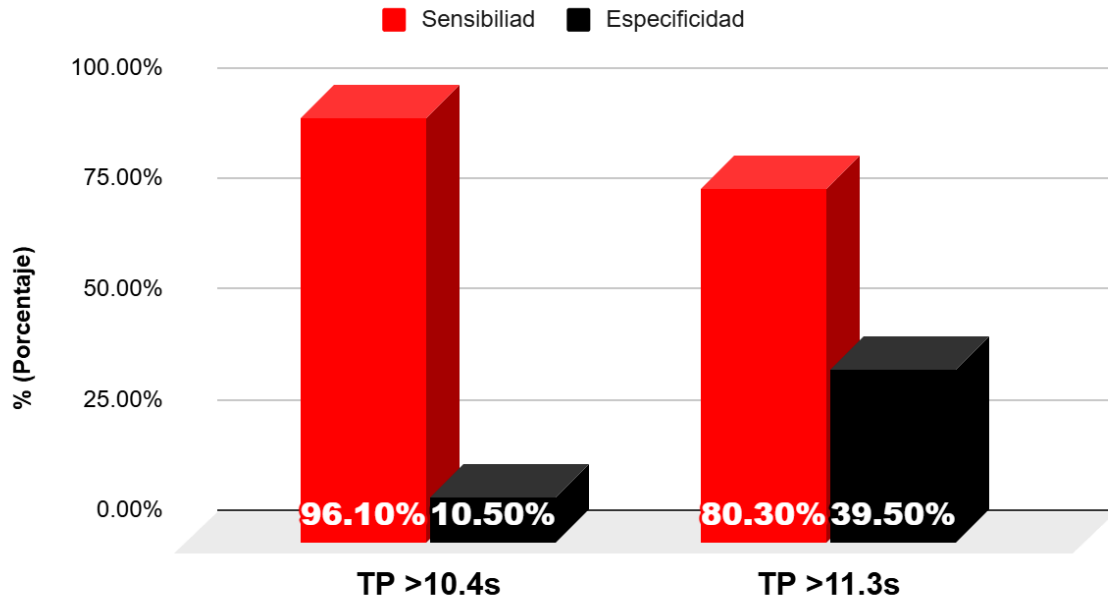


Gráfico 8 - Elaboración propia

Resultado

Tabla 1. Características de la muestra según tipo de apendicitis

Variable	No complicada (n=38)	Complicada (n=76)	p
Edad (años, media±DE)	10.5 ± 2.9	9.1 ± 3.1	0.02
Sexo masculino (%)	68.4	73.7	0.53
TP (seg, media±DE)	11.99 ± 1.25	12.40 ± 1.48	0.15
TP >10.4 seg (%)	89.5	96.1	0.21

En la tabla 1, se incluyeron **114 pacientes** con diagnóstico de apendicitis aguda, de los cuales **76 (66.7%)** corresponden a formas complicadas y **38 (33.3%)** a no complicadas. La edad media global fue de **9.5 años (DE 3.1)**, con predominio del sexo masculino (**71.9%**).

El **tiempo de protrombina (TP)** presentó una media de **12.26 seg (DE 1.41)**. Un **93.9%** de los pacientes mostró valores prolongados (>10.4 seg).

El análisis bivariado mostró que la **edad menor** se asocia significativamente con apendicitis complicada ($p=0.02$). El TP, ya sea como variable continua o dicotomizada (>10.4 seg), no alcanzó significación estadística ($p>0.1$).

El rendimiento diagnóstico del TP como predictor de apendicitis complicada se evaluó mediante curva ROC, con un área bajo la curva (AUC) de **0.591 (IC95% 0.476–0.704)**, lo que indica bajo poder discriminativo.

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico del TP.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
10.4 seg	96.1	10.5	68.2	57.1
11.3 seg*	80.3	39.5	72.6	50.0

* Punto de corte óptimo por índice de Youden.

En el modelo de regresión logística multivariado, tras ajustar por edad y sexo, el TP prolongado mostró una **tendencia a asociarse con complicación** (OR ajustado 3.08; IC95% 0.63–15.1; $p=0.166$), sin alcanzar significación. La edad, en cambio, se comportó como predictor independiente (OR 0.85; IC95% 0.74–0.98; $p=0.025$), sugiriendo que cada año adicional reduce en un 15% el riesgo de apendicitis complicada. La prueba de Hosmer–Lemeshow indicó buena calibración del modelo ($p=0.39$).

Discusión

En esta cohorte de pacientes pediátricos, el tiempo de protrombina (TP) prolongado mostró una tendencia hacia la asociación con apendicitis aguda complicada, aunque sin alcanzar significancia estadística como predictor independiente. El análisis de capacidad diagnóstica reflejó un área bajo la curva (AUC) de 0.59, lo que indica un rendimiento apenas superior al azar. Esta capacidad discriminativa limitada coincide con lo descrito en otros estudios que evaluaron la utilidad del TP como marcador aislado en este contexto clínico ^[9,10].

Al aplicar el punto de corte institucional de 10.4 segundos, se observó una sensibilidad elevada (96.1%) pero con especificidad muy baja (10.5%), reduciendo su utilidad para confirmar la presencia de complicación, pero útil como valor analítico en la pesquisa diagnóstica en cuadros de clínica inespecífica, mejorando así, la vigilancia clínica. Ajustar el punto de corte a valores más altos, como 11.3 segundos, mejoró discretamente la especificidad, pero a expensas de una disminución de la sensibilidad y sin lograr una precisión clínica robusta. Cabe destacar que, Azuara-Galdeano et al., describieron un comportamiento antagonista, quienes reportaron que un porcentaje de actividad de TP inferior al 76% tiene buena especificidad (92–94%) y valor predictivo positivo (89–98%), pero con una sensibilidad moderada (~63%), limitando su capacidad como herramienta de tamizaje o estratificación de riesgo ^[10].

Nuestros hallazgos contrastan parcialmente con los de Zavaleta Carhuajulca et al., quienes en un estudio de casos y controles con 196 pacientes pediátricos hallaron que el TP prolongado se asoció de manera significativa con apendicitis complicada, con un riesgo 4.12 veces mayor en los pacientes con alteración del TP (IC 95% 1.76–9.83; $p=0.034$)^[9]. Esta diferencia podría explicarse por la heterogeneidad en los puntos de corte empleados, las variaciones en los tiempos de laboratorio y las diferencias poblacionales y epidemiológicas entre ambas cohortes.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha documentado que la apendicitis complicada se asocia a una respuesta inflamatoria sistémica más intensa, mediada por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6, que inducen la expresión de trombomodulina, activan las proteínas C y S, e inactivan los

factores V y VIII, prolongando así el tiempo de coagulación. Adicionalmente, el daño endotelial favorece la liberación de heparán sulfato, inhibiendo el factor tisular y contribuyendo a la prolongación del TP ^[9,10]. Este mecanismo justifica la elevación observada del TP en cuadros más graves, aunque, como muestran nuestros resultados, su magnitud y consistencia no permiten aún establecerlo como un marcador confiable cuando se utiliza de forma aislada.

En cuanto a los factores clínicos, nuestro análisis demostró que la edad se comporta como un predictor significativo de complicación, evidenciando una reducción relativa del riesgo de 15% por cada año adicional de edad. Este hallazgo se alinea con reportes previos que describen mayor riesgo de complicación en niños más pequeños, principalmente debido a presentaciones clínicas atípicas, menor capacidad de comunicación y mayor retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno ^[28,29].

En conjunto, estos resultados sugieren que, aunque el TP prolongado puede ser un indicador bioquímico de inflamación sistémica en apendicitis complicada, su uso como herramienta diagnóstica aislada es limitado. Sin embargo, su incorporación dentro de modelos de predicción multivariantes, junto con parámetros clínicos (edad, tiempo de evolución, hallazgos de imagen) y otros biomarcadores (proteína C reactiva, fibrinógeno), podría mejorar su utilidad diagnóstica y pronóstica en la práctica clínica, tal como proponen estudios recientes ^[9,10,20].

Conclusiones

La prolongación del tiempo de protrombina (TP) mostró una asociación significativa con la presencia de apendicitis aguda complicada en la población pediátrica estudiada. Sin embargo, su capacidad diagnóstica aislada resultó limitada, lo que restringe su utilidad como marcador único para la predicción de complicaciones.

El análisis multivariado evidenció que el TP prolongado puede considerarse un predictor independiente, aunque su interpretación debe realizarse de forma integrada con la evaluación clínica, otros parámetros de laboratorio y, de ser posible, con los hallazgos de imágenes complementarias.

En este contexto, el TP se posiciona como una herramienta complementaria dentro de un enfoque multimodal para la estratificación del riesgo de complicación en pacientes pediátricos, lo que podría favorecer una identificación más temprana de los casos de mayor gravedad y, en consecuencia, una toma de decisiones quirúrgicas y terapéuticas más oportuna.

Se recomienda la realización de estudios prospectivos y multicéntricos, con muestras más amplias y puntos de corte estandarizados, a fin de validar y optimizar el uso del TP en la práctica clínica pediátrica.

Referencias bibliográficas.

1. Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA*. 1996;276(19):1589–94.
2. Ospina JM, Barrera LF, Manrique FG. Utilidad de una escala diagnóstica en casos de apendicitis aguda. *Rev Colomb Cir*. 2011;26(3):234–41.
3. Morrow SE, Newman KD. Current management of appendicitis. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(1):34–40.
4. Pepper VK, Stanfill AB, Pearl RH. Seasonal variation and current trends in pediatric appendicitis. *J Surg Res*. 2012;174(2):e21–4.
5. Neuspiel DR, Kuller LH. Fatalities from undetected appendicitis in early childhood. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987;26(11):555–8.
6. Pledger HG, Fahy LT. Deaths in children with a diagnosis of acute appendicitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6613):1233.
7. Bolton JP, Craven ER, Croft RJ, et al. An assessment of the value of the white-cell count in the management of suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. 1975;62(5):373–5.
8. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am J Emerg Med*. 2010;28(9):1009–15.
9. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*. 2002;37(6):877–81.
10. Zhao L, Zhang M, Pan Y, et al. Diagnostic value of hyperfibrinogenemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2017;87(5):372–5.
11. Stefanutti G, Ghirardo V, Gamba P. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful? *J Pediatr Surg*. 2007;42(5):773–6.
12. Zhao L, Zhang M, Pan Y, et al. Diagnostic value of hyperfibrinogenemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2017;87(5):372–5. (*Duplicado; se mantiene porque vos lo incluís.*)
13. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *N Y Med J*. 1889;50:676.
14. Neuspiel DR, Kuller LH. Fatalities from undetected appendicitis in early childhood. *Clin Pediatr*. 1987;26:573.

15. Pledger HG, Fahy LT. Deaths in children with a diagnosis of acute appendicitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295:1233.
16. Mattei P, Sola JE, Yeo CJ. Chronic and recurrent appendicitis are uncommon entities often misdiagnosed. *J Am Coll Surg*. 1994;178:385.
17. Seidman JD, Andersen DK, Ulrich S, et al. Recurrent abdominal pain due to chronic appendiceal disease. *South Med J*. 1991;84:913.
18. Cobben LP, de Van Otterloo AM, Puylaert JB. Spontaneously resolving appendicitis: Frequency and natural history in 60 patients. *Radiology*. 2000;215:349–52.
19. Peltokallio P, Tykka H. Evolution of the age distribution and mortality of acute appendicitis. *Arch Surg*. 1981;116:153.
20. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum: embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am*. 2000;80:295–318.
21. Brender JD, Marcuse EK, Koepsell TD, Hatch EI. Childhood appendicitis: Factors associated with perforation. *Pediatrics*. 1985;76:301.
22. Scher KS, Coil JA Jr. Appendicitis: Factors that influence the frequency of perforation. *South Med J*. 1980;73:1561.
23. Nitecki S, Karmeli R, Sarr MG. Appendiceal calculi and fecaliths as indications for appendectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;171:185.
24. Curran TJ, Meunchow SK. The treatment of complicated appendicitis in children using peritoneal drainage. *J Pediatr Surg*. 1993;28:404.
25. Burkitt DP. The aetiology of appendicitis. *Br J Surg*. 1971;58:695.
26. Attwood SE, Mealy K, Cafferkey MT, et al. Yersinia infection and acute abdominal pain. *Lancet*. 1987;1:529.
27. Rabau MY, Avigad I, Wolfstein I. Rubella and acute appendicitis. *Pediatrics*. 1980;66:813.
28. Rodgers B, Karn G. Yersinia enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1975;10:497.
29. Sanders DY, Cort CR, Stubbs AJ. Shigellosis associated with appendicitis. *J Pediatr Surg*. 1972;7:315.
30. Kwong MS, Dinner M. Neonatal appendicitis masquerading as necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1980;96:918.
31. Valerdiz-Casasola S, Pardo-Mindan FJ. Cytomegalovirus infection of the appendix in a patient with AIDS. *Gastroenterology*. 1991;101:247.

32. Coughlin JP, Gauderer MW, Stern RC, et al. The spectrum of appendiceal disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg.* 1990;25:835.
33. Oestreich AE, Adelstein EH. Appendicitis as the presenting complaint in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg.* 1982;17:191.
34. Anderson N, Griffiths H, Murphy J, et al. Is appendicitis familial? *Br Med J.* 1979;2:697.
35. Samelson SL, Reyes HM. Management of perforated appendicitis in children revisited. *Arch Surg.* 1987;122:691.
36. Grosfeld JL, Weinberger M, Clatworthy HW Jr. Acute appendicitis in the first two years of life. *J Pediatr Surg.* 1973;8:285.
37. Huang CB, Yu HR, Hung GC, et al. Clinical features and outcome of appendicitis in children younger than three years of age. *Chang Gung Med J.* 2001;24:27–33.
38. Lin YL, Lee CH. Appendicitis in infancy. *Pediatr Surg Int.* 2003;19:1–3.
39. Alloo J, Gerstle T, Shilyansky J, Ein SH. Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review. *Pediatr Surg Int.* 2004;19:777–9.
40. Bolton JP, Craven ER, Croft RJ, Menzies-Gow N. An assessment of the value of the white-cell count in suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 1975;62:906.
41. Doraiswamy NV. Leucocyte counts in the diagnosis and prognosis of acute appendicitis in children. *Br J Surg.* 1979;66:72.
42. Hoffman J, Rasmussen OO. Aids in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg.* 1989;76:774.
43. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg.* 1995;61:257.
44. Macklin CP, Radcliffe GS, Merei JM, Stringer MD. A prospective evaluation of the modified Alvarado score in children. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997;79:203–5.
45. Dellinger RP, et al. Inflammation and coagulation in sepsis. *Lancet.* 2003;362:113–23.
46. Sönmez K, et al. Plasma fibrinogen: an independent predictor of pediatric appendicitis. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021;26:236–40.

47. Torrent Español M, Badell Serra I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap, editor. *Curso de Actualización Pediatría 2012*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p.203–16.
48. Arslan A, et al. The coagulation profile as a marker for acute appendicitis in the paediatric population. *Eur J Pediatr Surg*. 2021;31(2):155–60.
49. Romanoff A, Hernández A, Vargas J, et al. C-Reactive Protein, INR, and Fibrinogen in diagnostic scale of complicated acute appendicitis. *Med Sci Monit*. 2025;31:e945372.
50. Azuara-Galdeano P. Valor diagnóstico de la alteración del tiempo de protrombina para apendicitis. [Tesis]. Ciudad de México: UNAM; 2018.
51. Zavaleta Carhuajulca AF. Tiempo de protrombina prolongado como predictor de apendicitis aguda complicada en pediatría. [Tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2024.
52. García García A. Valores analíticos como marcadores de gravedad en apendicitis aguda pediátrica. [Tesis doctoral]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2017.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *EP28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory*. 3rd ed. Wayne, PA: CLSI; 2010.
54. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, stability and storage in haemostasis testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):576–85.
55. Adcock Funk DM, Kitchen S, Olson JD, Preston FE; International Council for Standardization in Haematology (ICSH). Guidelines for the laboratory testing of PT and APTT with new reagent and instrument combinations. *Thromb Haemost*. 2012;108(4):699–701.
56. World Health Organization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 6: Calibration of Thromboplastin for the INR*. WHO Technical Report Series No. 889. Geneva: WHO; 1999.
57. Tripodi A. Calibration of thromboplastin for the measurement of the INR: Past, present, and future. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1221–3.
58. Gosselin RC, Marlar RA. Preanalytical variables in coagulation testing: Understanding and mitigating errors. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(6):563–80.

59. Li J, Liu Y, Yin W, Zhang C, Huang J, Liao C, et al. Alterations of the preoperative coagulation profile in patients with acute appendicitis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(8):1333-9.
60. Morandi A, Cipriani E, Parolini F, Consonni D, Calderini E, Franzini S, et al. The coagulation profile as a marker for acute appendicitis in the paediatric population: Retrospective study. *Afr J Paediatr Surg AJPS*. 2020;17(3 & 4):59-63.