

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN:
“FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD EN PACIENTES POST
APENDICECTOMIZADOS EN LA UNIDAD DE EMERGENCIA DEL
HOSPITAL NACIONAL ROSALES EN EL PERIODO DE ENERO A ABRIL
DEL 2018”

Presentado Por:

Dr. Cesar Daniel Duarte Sosa

Dra. Jennifer Marcela López Hernández

Para Optar al Título de:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

Asesor de tesis:

Dra. María Virginia Rodríguez Funes, FACS, MSP

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, MAYO 2019.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
EPIDEMIOLOGIA.....	4
ETIOPATOGENIA	4
MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	5
<i>Escalas de predicción de apendicitis aguda.....</i>	<i>6</i>
<i>Estudios diagnósticos para apendicitis aguda.....</i>	<i>9</i>
TRATAMIENTO.....	11
<i>Abordajes.....</i>	<i>12</i>
<i>Manejo del muñón apendicular.....</i>	<i>14</i>
<i>Uso de drenos e irrigación</i>	<i>14</i>
COMPLICACIONES POST APENDICECTOMIA	15
MORTALIDAD.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
TIPO DE DISEÑO.....	20
POBLACIÓN DE ESTUDIO	20
<i>Población diana</i>	<i>20</i>
<i>Población de estudio.....</i>	<i>20</i>
<i>Muestra</i>	<i>20</i>
<i>Procedencia de los sujetos.....</i>	<i>21</i>
MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	21
VARIABLES.....	22
ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS	27
ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	27
RESULTADOS.....	30
TASA DE MORBILIDAD Y SU CLASIFICACIÓN.	30
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL.	31
<i>Descripción del manejo quirúrgico</i>	<i>33</i>
FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD	36
EVOLUCIÓN Y DESENLACE DE LA MORBILIDAD PRESENTADA.....	38
<i>Reintervenciones</i>	<i>38</i>
<i>Estancia hospitalaria</i>	<i>38</i>
<i>Mortalidad.....</i>	<i>38</i>
DISCUSION	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

RESUMEN

La apendicitis aguda es la inflamación aguda del apéndice cecal. Es la urgencia abdominal quirúrgica más importante a nivel mundial, contabilizándose 200 millones de apendicectomías por día, que continúa siendo el estándar de oro del tratamiento. La tasa de complicaciones de la cirugía se han reportado del 5 al 19 % en apendicitis no complicada y hasta 30% en complicadas.

El objetivo primario de este estudio es el de conocer los factores relacionados a la presentación de complicaciones locales y sistémicas en los pacientes intervenidos por cuadro de apendicitis aguda en la Unidad de Emergencia del Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero a abril 2018.

Materiales y Métodos: Se utilizó un diseño observacional analítico de casos y controles no apareados, a partir de la cohorte de sujetos apendicectomizados de urgencia por cuadro de apendicitis aguda en cualquiera de sus estadios en el periodo mencionado, utilizando fuentes documentales.

Resultados: Se identificaron 287 expedientes de pacientes apendicectomizados, de estos 63 presentaron morbilidad dando una tasa de morbilidad global del 22%. Los factores identificados como relacionados a la presentación de complicaciones fueron: edad media, tiempo de intervención quirúrgica, nivel académico del cirujano, tipo de incisión, fase de la apendicitis aguda. El 66.7% de las complicaciones fueron Clavien Dindo I. 8 pacientes requirieron reintervención quirúrgica y 4 de ellos en más de una ocasión. Se presentó una mortalidad del 0.3%.

Conclusión: En el Hospital Nacional Rosales en el periodo de estudio se encontró una tasa de morbilidad del 22%.

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es como se denomina a la inflamación del apéndice cecal (1).

Epidemiología

Es la urgencia abdominal quirúrgica más importante en los servicios de urgencias de los hospitales a nivel mundial, contabilizándose un aproximado de 200 millones de procedimientos quirúrgicos por día (2), lo que significa que cada uno de 10 individuos tendrá un cuadro de apendicitis aguda a lo largo de su vida (3). Afecta igualmente a países desarrollados y no desarrollados (2) .

Se ha observado que la apendicitis tiene un ligero predominio masculino y se presenta con mayor frecuencia durante la segunda y tercera décadas de la vida, aunque se reportan variaciones de incidencia debido a la etnia, sexo, obesidad y estación del año (4).

Se ha reportado que del 5 al 28% de los pacientes, pueden desarrollar una complicación por la misma enfermedad (3).

A pesar de los avances tecnológicos, en los adultos mayores con apendicitis aguda se presenta un alto riesgo de morbilidad y mortalidad de hasta un 70% versus 1% en la población no adulto mayor. (5)

La muerte posterior a una apendicetomía es un evento raro, reportándose una tasa de muerte en las ultimas 3 décadas de 4 muertes por un millón de pobladores (6).

Etiopatogenia

El factor etiológico desencadenante de la apendicitis aguda es la obstrucción de la luz del apéndice cecal, el cual puede ser por: fecalitos, hiperplasia de los folículos linfoides, cuerpos extraños, parásitos, tumores, etc. (7).

La capacidad del lumen del apéndice normal es de 0.1 ml. La obstrucción proximal de su luz provoca efecto de asa cerrada junto con la continua secreción normal de la mucosa apendicular dando lugar a una rápida distensión que sobrepasa dicha capacidad del lumen. Esta distensión aumenta por la continua

secreción de la mucosa y la multiplicación rápida de las bacterias que residen en el apéndice. Su efecto clínico es la presentación de náuseas, vómitos y dolor visceral. Debido al progreso de la distensión se afecta el retorno venoso, luego el flujo de entrada arteriolar, produciéndose infartos elipsoidales en el borde anti mesentérico. Esto, junto con la invasión bacteriana produce la perforación. Por lo general la perforación tiene lugar distal al punto de obstrucción. Los principales microorganismos aislados en apendicitis aguda y apendicitis perforada son *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*. (7)

Es un proceso evolutivo, por ello, existe diversas manifestaciones clínicas y anatomopatológicas que dependerán del momento o fase de la enfermedad en que es abordado el paciente. Los fenómenos que siguen a la obstrucción determinan la fase o etapa del proceso inflamatorio del apéndice, siendo la apendicitis en fase inflamatoria la primera etapa, seguida de la supurativa, la gangrenosa y por último la perforada (7).

Manifestación Clínica y métodos diagnósticos

Se ha descrito que en el 95% de casos, el síntoma inicial es anorexia, aunque el dolor es el principal síntoma de la apendicitis aguda. El dolor abdominal a su inicio se presenta de forma difusa en el epigastrio bajo o en el área umbilical y en un periodo de 4 a 6h, se localiza en el cuadrante inferior derecho. El cuadro se acompaña de escasas variaciones en los signos vitales, reportándose una leve elevación de la temperatura y raramente a más de 1°C (7).

Al examen clínico siempre hay que considerar la probabilidad de existencia de variaciones anatómicas de la posición del apéndice inflamado, ya que dan lugar a datos físicos inusuales. En un apéndice retrocecal, los datos en el abdomen anterior son menos notables y la hipersensibilidad puede ser más intensa en los flancos. Si es de localización hacia la pelvis, es posible que no existan datos abdominales y se pase por alto el diagnóstico, a menos que se realice tacto rectal (7).

Para apoyo al examen físico, contamos con exámenes de laboratorio. Se ha mostrado que el examen que otorga mayor precisión es la proteína C reactiva con un área bajo la curva de 0.75% (IC 95% 0.71-0.78), seguido por la leucocitosis 0.72 (IC 95 % 0.68–0.76) (4). Esta leucocitosis varía de 10 000 a 18 000 células/mm³ en los sujetos con cuadro no complicado y muchas veces se acompaña de un predominio moderado de polimorfonucleares. Un recuento de leucocitos mayor de 18 000 células/mm³ en un cuadro de apendicitis aguda despiertan la posibilidad de que ya exista un apéndice perforado con o sin absceso (7).

Escalas de predicción de apendicitis aguda

a. Escala de Alvarado

La precisión en el diagnóstico puede ser mejorada con el uso de escalas como la escala de Alvarado (ver tabla 1), y de imágenes de la siguiente manera:

Tabla 1. Escala de Alvarado (8)

Síntomas	Valor
Migración de dolor a Fosa Iliaca Derecha	1
Anorexia	1
Nausea o vomito	1
Signos	Valor
Dolor en cuadrante inferior derecho	2
Signo de Blumberg (rebote)	1
Fiebre	1
Estudios de laboratorio	Valor
Leucocitosis $\geq 10,000/\text{mm}^3$	2
Neutrofilia $\geq 70\%$	1
Total de puntuación	10

La escala de Alvarado tiene una buena aceptación, con una sensibilidad del 68-82% y especificidad del 75-87.9%. Utiliza datos clínicos y de laboratorio a los que se les asigna un valor numérico que al sumarlo predice la probabilidad de padecer

apendicitis al clasificar a los pacientes con dolor en la fosa iliaca derecha en 3 grupos:

- a) riesgo bajo (0-4 puntos, probabilidad de apendicitis 7.7%);
- b) riesgo intermedio (5-7 puntos, probabilidad de apendicitis 57.6%); y
- c) riesgo alto (8-10 puntos, probabilidad de apendicitis 90.6%.

Según los hallazgos de examen clínico, estudios de gabinete e imágenes se puede manejar el cuadro de apendicitis aguda siguiendo el siguiente flujograma (9)

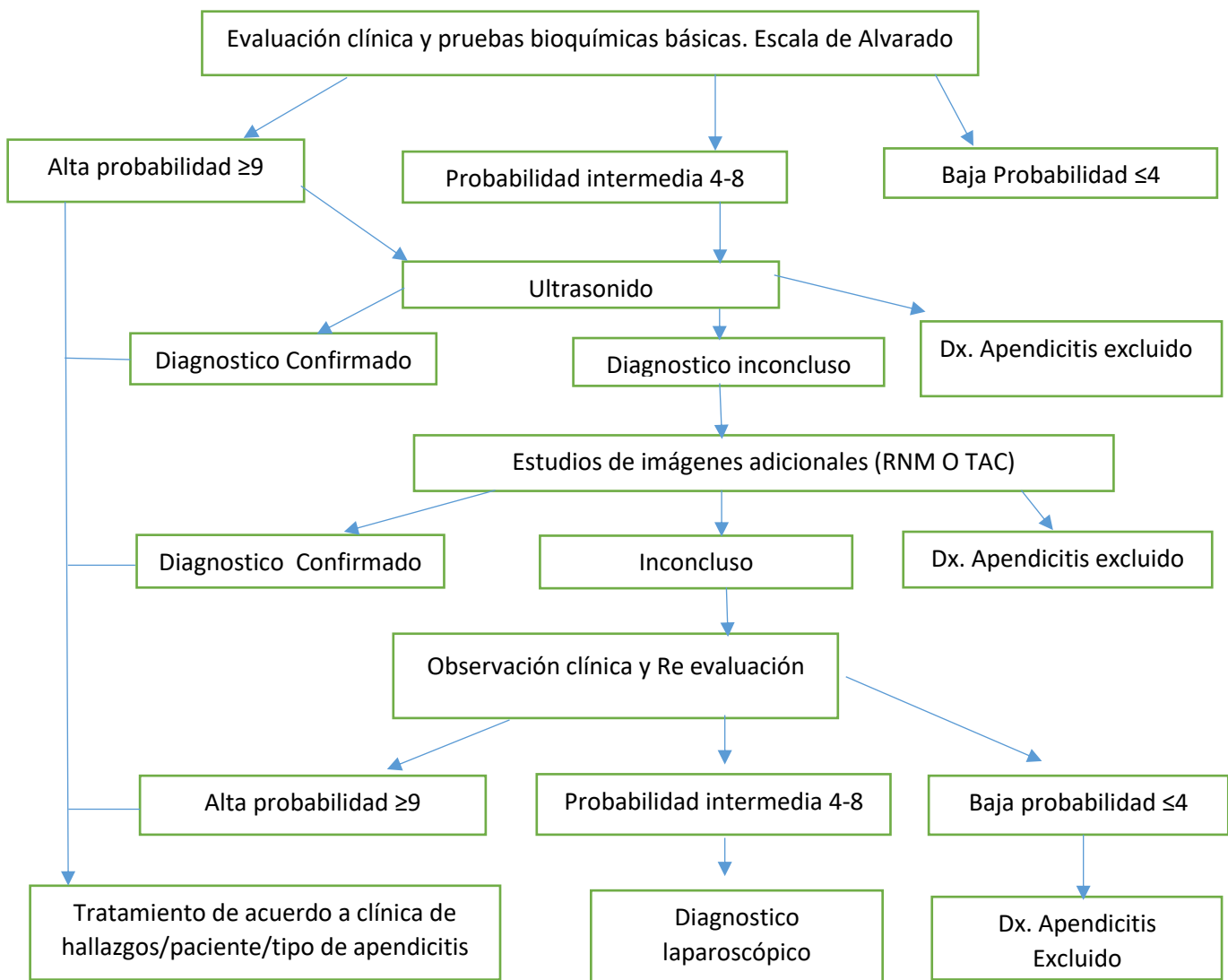


Grafico 1. Flujograma de abordaje diagnóstico y terapéutico frente a dolor en FID (10).

b. Escala RIPASA

También se cuenta con la escala *The Raja Isteri Pengiran Anak Saleha appendicitis* (RIPASA) que fue elaborada en 2010, la cual tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 83%. Los parámetros de dicha escala se describen en la Tabla 2. La interpretación de la escala de acuerdo al puntaje sugiere 4 grupos de manejo:

- a) < 5 puntos (improbable, observación del paciente);
- b) 5-7 puntos (baja probabilidad, observación en urgencias, realizar ultrasonido abdominal);
- c) 7.5-11.5 puntos (alta probabilidad, valoración por cirujano y preparar para apendicectomía); y
- d) > 12 puntos (diagnóstico de apendicitis, apendicectomía). (8)

Tabla 2. Escala RIPASA

	Puntuación
<i>Hombre</i>	1
<i>Mujer</i>	0.5
<i>≤39.9 años</i>	1
<i>≥40 años</i>	0.5
<i>Extranjeros</i>	1
<i>Síntomas</i>	
Dolor en fosa iliaca derecha	0.5
Náuseas/ vómitos	1
Dolor migratorio	0.5
Anorexia	1
Síntomas ≤48 horas	1
Síntomas ≥48 horas	0.5
<i>Signos</i>	
Hipersensibilidad en FID	1
Resistencia muscular voluntaria	2
Rebote	1
Rovsing	2
Fiebre ≥37°C ≤39°C	1
<i>Estudios de laboratorio</i>	2

Leucocitosis	1
Examen general de orina negativo	16
Total de puntuación	
FID: Fosa iliaca derecha	

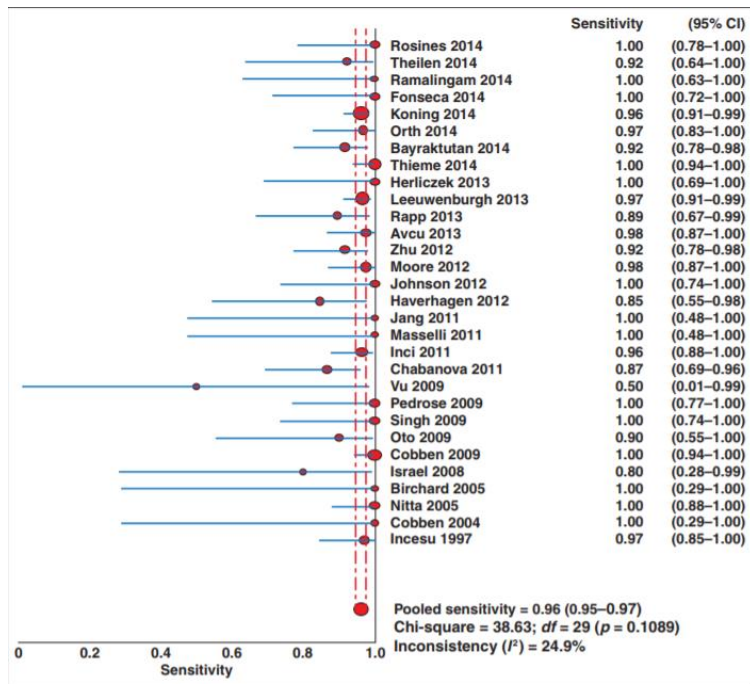
Estudios diagnósticos por imágenes para apendicitis aguda

Se han continuado realizando investigaciones sobre pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha clínica de apendicitis aguda con el fin de reducir la tasa reportada del 15% de apendicectomías no terapéuticas.

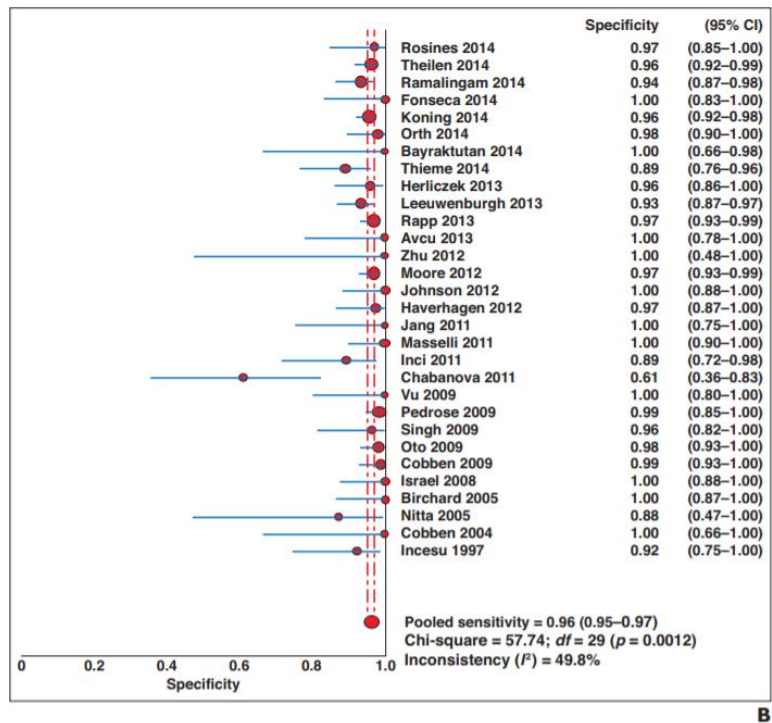
Entre las pruebas diagnósticas evaluadas se encuentra: Ultrasonografía, Tomografía Computarizada (TC) abdominal, y Resonancia magnética (RM).

- a. La ultrasonografía es un estudio no invasivo, no requiere radiación, pero es técnico dependiente. La sensibilidad reportada es del 69% (IC 95% del 59 al 78%) y especificidad del 81% (IC 95% 73-88%), probabilidad pretest con una media del 76% y probabilidad post test para test positivo del 92% y para test negativo del 55% (11). Por lo que se menciona que es confiable para comprobar la presencia de apendicitis pero poco confiable para excluir un cuadro de apendicitis, dado que la ultrasonografía es operador dependiente. Se está introduciendo una nueva modalidad de realizar la ultrasonografía conocida como Point of Care Ultrasound (POCUS), la cual ha mostrado sensibilidad y especificidad superior al 90% pero los autores recomiendan hacer estudios más grandes al respecto. (12)
- b. La tomografía computarizada con dosis estándar de contraste está siendo utilizado más frecuentemente para la evaluación de pacientes con sospecha de apendicitis ya que reporta una sensibilidad y especificidad de 91-98.5% y 90-98% respectivamente (13).

c. En cuanto a la resonancia magnética como estudio de imagen para diagnóstico de apendicitis aguda se tiene una sensibilidad y especificidad del 96% (14), ver grafica 2.



A



Grafica 2. Globograma de Sensibilidad (A) y especificidad (B) para la Resonancia Magnética (14)

Por lo que las guías de manejo actuales recomiendan introducir como método diagnóstico de imágenes de apoyo en la apendicitis aguda la TC con material de contraste oral a dosis baja y la resonancia magnética para embarazadas y niños. (4)

Tratamiento

La apendicetomía, o remoción del apéndice, continúa siendo el estándar de oro del manejo de la apendicitis aguda desde las fases iniciales. En la última década se intentó demostrar que las fases iniciales sin complicaciones de la apendicitis aguda podía resolver con antibióticos sistémicos, pero ya una revisión sistemática de seguimiento a cinco años del manejo con antibióticos, mostro una tasa de falla del 3.9% (1.7% de falla total y 2.2% de recurrencia a los 30 días). (10)

Abordajes

El abordaje actual puede ser laparoscópico o abierto/convencional.

La evidencia actual nos sugiere que el Gold estándar para el tratamiento quirúrgico de la apendicetomía es la técnica laparoscópica. (15)

1. Apendicetomía abierta

Las técnicas abiertas disponibles son: las transversas (incisión de McBurney (oblicua) o Rockie-Davis (transversal)) en el cuadrante inferior derecho en la que se divide el músculo y la línea media infraumbilical.

a. Acceso por vía de McBurney.

1. “Se sitúa en el punto de McBurney, en la unión del tercio externo con los dos tercios internos de la línea que une el ombligo a la espina ilíaca anterosuperior. Clásicamente, es vertical oblicua. También puede ser horizontal siguiendo el pliegue cutáneo medio en su parte externa. Es manifiestamente más estética”. (7)
2. Posterior a la incisión en piel, se corta la aponeurosis del oblicuo mayor a lo largo de la línea de sus fibras.
3. Se realiza una abertura en los músculos oblicuo menor y transverso del abdomen.
4. Al tener descubierto el peritoneo se levanta y se incide y se separan bordes teniendo acceso a cavidad abdominal.
5. Se identifica apéndice cecal y meso apéndice el cual se pinza, corta y liga.
6. Se pinza, corta apéndice cecal, se realiza transfixión en base apendicular
7. Se invierte muñón apendicular mediante sutura en bolsa de tabaco. (16)

b. Acceso por vía Rockie Davis:

Se refieren básicamente a la ubicación del corte cutáneo, en el punto de Mc Burney transversal con una extensión aproximada de 3,5 cm. El resto de la incisión sobre los planos profundos no difiere de la técnica de Mc Burney (16).

c. Acceso por línea media infraumbilical:

Se refiere al corte cutáneo sobre la línea media infraumbilical, separando los rectos abdominales a través de línea alba, se descubre peritoneo y se incide teniendo acceso a cavidad abdominal. (17)

d. Acceso vía laparotomía exploradora:

Incisión que se practica en la línea media abdominal y se extiende entre los dos músculos rectos del abdomen, alrededor del ombligo y a través de la línea blanca; para intervenciones en la pelvis, la incisión se prolonga hasta pelvis y para operaciones en abdomen alto la incisión se lleva hacia arriba sobre el xifoides. Se profundiza hasta línea blanca hasta peritoneo, el cual se levanta e incide teniendo acceso a cavidad abdominal. (17)

2. Apendicetomía laparoscópica

La apendicectomía laparoscópica se practica bajo anestesia general y por lo regular requiere los siguientes pasos:

1. "Efectúe una incisión umbilical y se insufla CO₂ a cavidad abdominal con aguja de Veress.
2. Coloque 3 trocares de 5mm como sigue: El primero en la región suprapúbica, alrededor de 2 a 4cm cefálico a la sínfisis del pubis; el segundo en el cuadrante superior derecho, abajo del reborde costal, en la línea clavicular superior derecho, abajo del reborde costal, en la línea clavicular media; el tercero en el cuadrante inferior derecho.
3. Observe el contenido intraperitoneal a fin de comprobar que el paciente tiene apendicitis aguda. Después de insertar el trocar en el cuadrante superior derecho, tome con suavidad el ciego mediante pinzas para el intestino y laparoscópicas de Babcock. Aplique tracción suave en sentido cefálico.
4. Tome el apéndice a través del trocar en e cuadrante inferior derecho y haga tracción caudal.

5. Inserte un laparoscopio de 5 mm a través del portillo suprapúbico y coloque el aplicador de grapas a través del portillo umbilical.
6. Pince el mesoapéndice y córtelo.
7. Inserte dos endo-asas a través del trocar en el cuadrante inferior derecho y ligue doblemente la base del apéndice. Coloque una tercera asa más distalmente y a continuación corte el apéndice.
8. Tome el apéndice y extráigalo a través del trocar umbilical. Irrigue según se requiera y cierre todas las incisiones". (16)

Manejo del muñón apendicular

Para el cierre adecuado de la base apendicular tradicionalmente se han propuesto dos formas:

- a. Invaginación del muñón: La sutura de la base apendicular provee un cierre adecuado pero requiere de técnicas más complejas.
- b. No invaginación del muñón: que es la forma que se ha promovido con seguridad y como método estándar (18), siendo todavía más confiable con la gran experiencia de casos realizados posterior a la introducción del abordaje laparoscópico.

En casos de perforación de la base apendicular, los clips y los endoloops no proveen seguridad para el manejo del muñón, por lo que se requieren de uso de engrapadoras mecánicas (4) (19).

Uso de drenos e irrigación

Basado en la evidencia científica ya no se recomienda la irrigación de cavidad abdominal en casos de apendicitis perforada, ya que puede causar contaminación en áreas limpias de la cavidad peritoneal, sobre todo en los casos de apendicitis perforada sin absceso o con pus localizado. (20)

Tampoco se recomienda el uso de drenajes al exterior, ya que puede ocasionar reacción a cuerpo extraño, infecciones del sitio de colocación del drenaje además que el mantener el tubo de drenaje en cavidad peritoneal por periodos prolongados aumenta los días de estancia intrahospitalaria por el líquido que

drena. Más aun la colocación de drenos en una sola localización no provee de beneficios en pacientes con peritonitis generalizadas.

Otra razón para no colocar drenos en cavidad abdominal es que estos exponen a contaminación del medio ambiente con el sistema inmune de la cavidad peritoneal. (20) (21)

Uso de antibióticos en apendicitis aguda

La flora microbacteriana que predomina en los cuadros de apendicitis aguda es: *E. Coli*, *Kleibsiella*, *Proteus* y *Bacteroides*; quienes son responsables de las infecciones post operatorias dependiendo de la fase de apendicitis aguda, la técnica quirúrgica y del tiempo operatorio.

En diversos estudios se ha hecho notar que el uso de antibiótico profilaxis para apendicitis aguda en apendicetomías de emergencia es efectivo en la reducción de complicaciones post quirúrgicas ya sea la admisión del medicamento pre o post quirúrgico. Así como también que no hay diferencia estadística en el uso de dosis única comparado contra el uso de multidosis de antibióticos. (22)

Complicaciones Post apendicectomía

La tasa global de complicaciones postquirúrgica ha sido reportada del 10 al 19% en apendicitis no complicada y de hasta un 30% en casos de apendicitis complicada (23) en la literatura internacional.

Dentro de las complicaciones detectadas posterior a apendicetomía por apendicitis aguda se encuentran: Obstrucción de intestino delgado 0-1.9%, Infección de sitio quirúrgico 1.2-12.0%, Absceso intraabdominal 1.6-8%, Fuga de muñón apendicular de las cuales no se tiene un dato específico pero si se presentan en mayor medida en casos de apendicitis complicada (4) (21) (20).

Actualmente se recomienda que las complicaciones postquirúrgicas se presenten utilizando la clasificación Clavien Dindo la cual está basada en la orientación del tratamiento y en cuatro niveles de severidad, como se ve a continuación en la tabla 3. (24).

Tabla 3. Clasificación Clavien-Dindo para complicaciones postoperatorias (24).

GRADO	DEFINICIÓN
I	<p>Cualquier desviación del postoperatorio normal, que no requiera tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas.</p> <p>Acepta las siguientes intervenciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drogas como antieméticos, antipiréticos, analgésicos y diuréticos. - Corrección hidroelectrolítica. - Kinesioterapia-Fisioterapia <p>También se incluyen infecciones de herida operatoria que pueden ser drenadas y/o tratadas localmente en la cama del paciente.</p>
II	<p>Requiere tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I</p> <p>Incluye transfusiones y nutrición parenteral.</p>
III	<p>Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica</p> <p>IIIa No requiere anestesia general</p> <p>IIIb Requiere anestesia general.</p>
IV	<p>Complicaciones que amenazan la vida del paciente (Incluye complicaciones del SNC) * y requiere tratamiento en unidades de cuidados intensivos.</p> <p>IVa Disfunción de un órgano (incluyendo diálisis).</p> <p>IVb Falla multi orgánica</p>
V	<p>Muerte del paciente</p>
Sufijo " D"	<p>Indica discapacidad. Corresponde a cualquier complicación que persista al momento del alta del paciente.</p> <p>Se añade el sufijo "d" al respectivo grado de complicación.</p> <p>Indica la necesidad de seguimiento para una evaluación completa de la complicación.</p>
<p>*Hemorragia cerebral, infarto isquémico, hemorragia subaracnoidea, se excluyen eventos isquémicos transitorios. SNC: Sistema nervioso central.</p>	

Entre las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes post apendicectomias se encuentran las infecciones de sitio operatorio, las cuales han sido definidas y clasificadas por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos conocido como CDC, y son los términos actualmente reconocidos como estándares internacionales de concepción de esta complicación.

Ellos definen la infección de sitio quirúrgico u operatorio (ISO) como “la infección que ocurre después de una cirugía, en la parte del cuerpo donde tuvo lugar la cirugía” (25).

Dividen la ISO en tres grupos dependiendo de su localización anatómica: superficial, profunda y órgano/espacio, como se detalla a continuación:

Infección superficial del sitio quirúrgico

Infección superficial del sitio quirúrgico debe cumplir con los siguientes criterios: Debe presentarse en los primeros 30 días después de la cirugía siendo día N°1 el día de la cirugía y debe incluir piel y el tejido celular subcutáneo de la incisión. El paciente debe cumplir por lo menos uno de los siguientes:

- Drenaje purulento superficial del sitio de incisión.
- Microorganismo identificado de una muestra obtenida asépticamente de la superficie de la incisión o tejido celular subcutáneo.
- Incisión superficial que es abierta deliberadamente por el cirujano y/o médico tratante que toma una muestra.

El paciente debe presentar por lo menos uno de los siguientes síntomas o signos: Dolor local o sensibilidad, inflamación local, eritema o calor.

Hay dos tipos específicos de infección superficial de sitio quirúrgico:

1. Incisión superficial primaria – Una infección superficial de sitio quirúrgico que es identificada en la incisión primaria de un paciente que ha sido sometido a una cirugía con una o más incisiones.
2. Incisión superficial secundaria- Una infección superficial de sitio quirúrgico que se identifica en la incisión secundaria de una paciente que ha sido sometido una cirugía que involucra más de dos incisiones.

Infección profunda del sitio quirúrgico

Este tipo de infección debe cumplir los siguientes criterios:

Debe presentarse en los primeros 30 a 90 días después de la cirugía siendo el día N°1 el día de la cirugía.

Debe involucrar tejidos blandos profundos del sitio quirúrgico (por ejemplo, fascia y tejido muscular).

Los pacientes deben presentar uno de los siguientes:

Drenaje purulento de la incisión.

Dehiscencia espontánea de una incisión profunda o que es abierta deliberadamente por el cirujano o médico tratante.

Identificación de microorganismo de muestra tomada de tejidos profundos de sitio quirúrgico.

El paciente debe presentar por lo menos uno de los siguientes síntomas o signos:

- Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

- Dolor o sensibilidad local

- Absceso u otra infección que involucre incisiones profundas o detectadas por anatomía macroscópica o histopatología, o estudios de imagen.

Infección de sitio quirúrgico que involucra un órgano o espacio

Este tipo de infección debe cumplir con los siguientes criterios:

Debe presentarse en los primeros 30 a 90 días después de la cirugía siendo día N°1 el día de la cirugía.

Involucra infección por debajo de fascia o tejido muscular que ha sido abierta o manipulada durante el procedimiento quirúrgico.

El paciente debe presentar por lo menos uno de los siguientes:

A. Drenaje purulento de un dreno colocado en un órgano o espacio intraabdominal (por ejemplo: Sistema cerrado de succión, drenos, tubos "T", drenaje guiado por TAC)

B. Microorganismo identificado de fluido o tejido de un órgano o espacio intraabdominal.

C. Un absceso o evidencia de infección que involucre órgano o espacio intraabdominal identificado por anatomía, histopatología o estudio de imagen".

Mortalidad

La muerte posterior a apendicetomía es un evento raro a nivel mundial pero se reportan en un rango de 0.07% a 0.25%. La muerte a los 30 días posterior a cirugía depende de la edad de 10-29 \leq 0.1% y en mayores de 40 años 16% (26) (6).

Las causas de muerte posterior a apendicetomía pueden por problemas cardiovasculares 46%, sepsis 32% y otras causas 22% (6).

La apendicetomía tanto laparoscópica como el abordaje abierto tienen similar mortalidad. Y se ha identificado que al presentarse cuadros de apendicitis aguda en adultos mayores, pacientes con diferentes comorbilidades asociadas, retraso en el diagnóstico o diagnósticos errados incrementan el riesgo de complicaciones así como también la mortalidad post quirúrgica. (26)

Siendo el Hospital Nacional Rosales un hospital de tercer nivel, centro de referencia y de formación universitaria, es importante conocer cuáles son los resultados postquirúrgicos de la apendicectomía, por lo tanto realizamos el presente estudio con el objetivo primario de conocer los factores relacionados a la presentación de complicaciones locales y sistémicas en los pacientes intervenidos por cuadro de apendicitis aguda en la Unidad de Emergencia del Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero a abril 2018. Y como objetivos secundarios:

1. Conocer la tasa de morbilidad (complicaciones) postoperatoria de apendicitis aguda en un periodo específico de tiempo
2. Conocer las características demográficas de los pacientes sometidos a apendicectomía por apendicitis aguda en el periodo de estudio.
3. Conocer las características clínicas de los pacientes sometidos a apendicectomía por apendicitis aguda en el periodo de estudio.
4. Conocer los tipos de complicaciones presentada en esta serie de casos.
5. Conocer la evolución y desenlace de la morbilidad presentada en cohorte de pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño

Se utilizó un diseño observacional de casos y controles no apareado anidado en la cohorte de sujetos apendicectomizados de urgencia por cuadro de apendicitis aguda en cualquiera de sus estadios, en el periodo de enero a abril del año 2018 en el HNR, utilizando fuentes documentales.

Casos: Fueron todos aquellos sujetos apendicectomizados de urgencia por cuadro de apendicitis aguda en cualquiera de sus estadios, en el periodo de enero a abril del año 2018 en el HNR, que presentaron complicaciones posteriores a la apendicectomía.

Controles: Fueron todos aquellos sujetos apendicectomizados de urgencia por cuadro de apendicitis aguda en cualquiera de sus estadios en el periodo de enero a abril del año 2018 en el HNR, que no presentaron complicaciones posteriores a la apendicectomía.

Población de estudio

Población diana:

Pacientes con cuadros de apendicitis aguda a quienes se les haya realizado apendicectomía abierta o laparoscópica de urgencia.

Población de estudio

Pacientes con cuadros de apendicitis aguda a quienes se les haya realizado apendicectomía abierta o laparoscópica de urgencia en la Unidad de Emergencia del Hospital Nacional Rosales

Muestra

Pacientes con cuadros de apendicitis aguda a quienes se les haya realizado apendicectomía abierta o laparoscópica de urgencia en la Unidad de Emergencia del Hospital Nacional Rosales en el periodo del 1ero de enero al 30 de abril del año 2018.

Criterio de inclusión

1. Pacientes apendicectomizados por cuadro de apendicitis aguda en contexto de emergencia en cualquiera de sus fases.
2. Paciente apendicectomizado en la Unidad de Emergencia del Hospital Nacional Rosales.
3. Paciente apendicectomizado en el periodo de enero a abril de 2018.

Criterios de exclusión

1. Pacientes a quienes se les realice apendicectomía de forma electiva secundaria a plastrón apendicular.
2. Expedientes extraviados o incompletos
3. Que hayan sido trasladados a otra institución antes del desarrollo de una complicación

Métodos de muestreo: Se realizó muestreo de casos consecutivos

Tamaño de la muestra: Se ajustó al periodo de estudio, ya que se incluirán a todos aquellos que cumplan criterios de inclusión.

Procedencia de los sujetos

Unidad de Emergencia de Hospital Nacional Rosales

Método de recogida de datos

1. Identificación de pacientes: Los pacientes fueron captados durante el periodo de Enero a abril de 2018, según el registro de apendicectomías realizadas llevadas por la jefatura de residencia de cirugía del año 2018.
2. A partir de los números de este registro se solicitó a Estadísticas y Archivos Médicos (ESDOMED) los expedientes de dichos pacientes. Se buscaron los expedientes en ESDOMED y se revisaron primero para verificar los criterios de inclusión y luego la extracción de los datos necesarios.

Variables

Variable	Definición	Medida	Interpretación
Edad	Tiempo en años desde el nacimiento hasta el momento quirúrgico.	En años	Variable cuantitativa continua
Sexo	Determinación biológica del género al nacer	Femenino: 1 Masculino: 2	Variable cualitativa dicotómica
Índice de masa corporal (IMC)	Índice de masa corporal para determinar el grado de obesidad. Se obtiene al dividir kg/metro cuadrado	Normo peso: 18.5-24.9 25-29.9: sobrepeso 30-34.9: obesidad grado I 35-39.9: obesidad grado II ≥40: obesidad grado III o mórbida	Variable cualitativa ordinal
ASA	Sistema de clasificación del riesgo elaborado por la Asociación Americana de Anestesiología	Según evaluación anestésica preoperatoria I: Paciente saludable no sometido a cirugía electiva II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención. III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.	Variable cualitativa ordinal

		VI: Paciente declarado con muerte cerebral cuyos órganos están siendo eliminados para fines de donación.	
Patologías agregadas	Presencia de comorbilidades benignas o malignas identificadas en el paciente con apendicitis aguda	Identificadas en el expediente en antecedentes al ingreso	Variable categórica dicotómica Si No
Cual patología agregada	Cual comorbilidad se encuentra presente en el paciente con apendicitis aguda	Comorbilidad reportada en el expediente	Cual como variable categórica abierta
Método diagnóstico de apoyo	Se utilizó algún método de imágenes u otro (escalas) para el diagnóstico	Explicado o indicado en el expediente	Variable categórica dicotómica Si No
Cual método diagnóstico de apoyo se utilizó	Si se utilizó algún método, cual fue el que se utilizó, puede ser de imágenes o escala	Del expediente que señale la indicación y cumplimiento de un método diagnóstico	Variable categórica nominal abierta
Abordaje para la apendicetomía	Tipo de abordaje utilizado para la apendicetomía	Abierto: con incisión Laparoscópico: mínima invasión	Variable categórica nominal
Tipo de incisión para la apendicetomía	Tipo de incisión (apertura en la piel) por donde se realizó la apendicetomía	Se obtendrá del reporte operatorio Mc Burney Rockie Davis Línea media infraumbilical Laparotomía exploradora Como ya se describió previo	Variable categórica nominal
Clasificación de la herida	Clasificación para determinar el grado de probabilidad de infección	Se obtendrá del reporte operatorio: Herida limpia contaminada: Se refiere a las heridas operatorias que entran en	Variable cualitativa ordinal.

		<p>contacto de forma controlada o no usual con contenido alimentario, genital, del aparato respiratorio. En esta categoría se incluyen siempre y cuando no se encuentre evidencia de ruptura de la técnica.</p> <p>Herida contaminada: Se refiere a heridas abiertas, frescas y accidentales. En adición, cirugías con ruptura de en la técnica estéril</p> <p>Herida sucia: Incluye heridas traumáticas antiguas con tejido desvitalizado retenido y en la que existe infección clínica o perforación de víscera.</p>	
Fase observada trans quirúrgica en la que se encuentra el apéndice cecal	Fase de evolución del cuadro de apendicitis aguda	<p>Registro de reporte operatorio</p> <p>Edematosa</p> <p>Supurativa/fibrinopurulenta</p> <p>Gangrenosa</p> <p>Perforada</p> <p>Peritonitis</p>	Variable cualitativa ordinal.
Fase observada por el patólogo en la que se encuentra el apéndice cecal	Fase de evolución del cuadro de apendicitis aguda	<p>Resultado de biopsia</p> <p>Edematosa</p> <p>Supurativa/fibrinopurulenta</p> <p>Gangrenosa</p> <p>Perforada</p> <p>Peritonitis</p>	Variable cualitativa ordinal.
Nivel académico del cirujano	Estado de formación del cirujano operador	<p>Residente primer año</p> <p>Residente segundo año</p> <p>Residente tercer año</p>	Variable categórica ordinal

		Staff (cirujano egresado y/o graduado)	
Momento operatorio	Tiempo durante el día en que se realiza la cirugía	Hora exacta en que se realizó la cirugía	Variable cuantitativa que se categorizara según turnos laborales.
Tiempo de espera al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde que se le dio hoja de urgencia hasta la indicación de la cirugía	Tiempo en minutos tomado a partir de la elaboración de la hoja de urgencia, hasta la hora que se indica la cirugía	Variable cuantitativa continua
Tiempo de espera de la cirugía	Tiempo transcurrido desde la indicación de cirugía y el inicio de la cirugía	Tiempo en minutos tomado en la hoja donde se indica la cirugía hasta el momento de inicio según reporte operatorio	Variable cuantitativa continua
Longitud de la herida	Largo de la incisión en centímetros	Según reporte operatorio	Variable cuantitativa continua
Tiempo operatorio	Tiempo transcurrido desde el momento de la incisión, hasta el momento del cierre de la misma	Según reporte operatorio y de anestesia en minutos	Variable cuantitativa continua
Presencia de complicaciones postquirúrgicas	Que haya presentado alguna de las complicaciones descritas en el expediente hasta 30 días post cirugía	Reportado en el expediente por el cirujano tratante o del servicio donde se recupera el paciente	Variable categórica dicotómica Si No
Cual complicación presentó el paciente	Complicaciones presentadas por los pacientes en el postquirúrgico	Reportadas en el expediente	Variable categórica abierta
Complicación según Clavien Dindo	Es la clasificación de las complicaciones quirúrgicas según su probabilidad de mortalidad	Grado I. Grado II Grado III	Variable categórica ordinal

		Ya descrito previo	
Día postquirúrgico o que presento la complicación	Día exacto contando como día 1 el día de la cirugía, cuando se presentó la complicación	Reportado en el expediente	Variable cuantitativa
Infección del sitio operatorio	Son infecciones (ISO) que ocurren en la incisión u órgano o espacio después de la cirugía	Reportado en el expediente: Presencia de pus o rubor y calor con salida de secreción, o dehiscencia espontánea de la herida de piel, según criterios Centro de Control de Enfermedades (CDC)	Variable dicotómica cualitativa: Si No
Cual tipo de infección de sitio operatorio presento	Según la definición del CDC: Superficial Profunda Órgano/espacio. Ya descrito previo	Según reportado en el expediente	Variable categórica nominal
Evisceración	Disrupción de la herida operatoria hasta la aponeurosis con salida del contenido abdominal	Reportado en el expediente	Variable dicotómica cualitativa: Si no
Dehiscencia /Fuga de muñón apendicular	Presencia de fuga del muñón apendicular en los primeros 72horas post quirúrgicas	A través de expediente clínico, reporte operatorio de re intervención.	Variable dicotómica cualitativa: Si No
Re intervención	Paciente que es sometido a procedimiento quirúrgico abdominal posterior a apendicetomía	Revisión de expediente clínico y reporte operatorio	Variable dicotómica cualitativa: Si no
Mortalidad	Paciente que fallece posterior a	Expediente clínico	Variable dicotómica cualitativa: Si

	apendicetomía hasta 15 días post quirúrgico		no
--	---	--	----

Entrada y gestión informática de los datos

Los datos fueron tomados a partir del expediente y pasados a hoja de recolección de datos por cada paciente. Luego estos datos fueron transcritos a la tabla de Excel® elaborada para tal propósito y luego se exportaron al software estadístico, SPSS® versión 24, para su análisis en la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina UES.

Estrategia de análisis

Los datos fueron procesados en:

1. Estadística descriptiva:

Lo primero se obtuvo la tasa de complicaciones globales postquirúrgicas, de la siguiente manera:

$$\text{Tasa de complicación} = \frac{\text{Numero de complicaciones presentadas}}{\text{Numero de apendicetomías realizadas}} \times 100$$

Todas las variables fueron procesadas y presentadas de la siguiente manera:

En frecuencias y porcentajes, las variables categóricas

En medidas de tendencia central y su respectiva dispersión, las variables cuantitativas, a partir de su pertenencia a cada grupo, ya sea de casos o de controles.

Se presentan en tablas solo aquellas variables que su complejidad lo requiera. Se realizó tabla comparativa de características basales de los sujetos entre casos y controles para encontrar diferencias que sean confusoras en el análisis posterior de los factores de riesgo.

Además se hizo una relación de acuerdos entre los diagnósticos trans quirúrgicos, hecho por el cirujano y el diagnóstico definitivo hecho por el

patólogo en dos formas: por el estadio y por agrupación en complicado y no complicado, utilizando kappa. El valor de kappa obtenido se interpretó de la siguiente forma:

Valor de kappa	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21- 0.40	Débil
0.41-0.60	Moderada
0.61-0.80	Buena
0.81-1.00	Muy buena

E interpretando el valor de p como >0.05 , kappa=0

2. Estadística inferencial:

Por ser un estudio analítico nos permite hacer un sistema de hipótesis estadística. Nuestro estudio partió de la hipótesis nula:

Ho= tener factores de riesgo (demográficos o clínicos o dependientes del cirujano) o no tener factores de riesgo (Demográficos o clínicos o dependientes del cirujano) **es igual** para la presencia de complicaciones postoperatorias.

Y su alterna

Ha= tener factores de riesgo (Demográficos o clínicos o dependientes del cirujano) o no tener factores de riesgo (Demográficos o clínicos o dependientes del cirujano) **no es igual** para la presencia de complicaciones postoperatorias.

Se tomó como nivel de significancia estadística un valor de $p \leq 0.05$ para la aceptación o rechazo de la hipótesis nula para cada uno de los componentes de los distintos factores de riesgo.

Primero se hizo un test de comprobación de hipótesis univariado con chi cuadrado para las variables categóricas como sexo, obesidad, presencia de condiciones concomitantes, nivel académico del cirujano, fase de

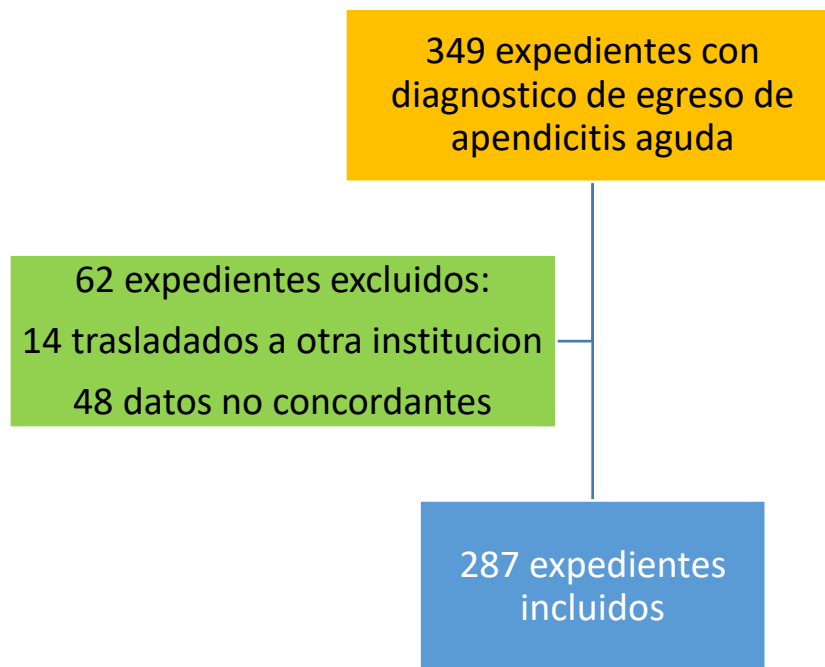
evolución de la apendicitis aguda, la incisión. Las variables que obtuvieron un valor igual o menor al valor de significancia estadística previamente establecida fueron introducidas al modelo multivariado que se analizó con regresión lineal y manteniendo el mismo nivel de significancia estadística. Se calculó OR (odds ratio) con su respectivo intervalo de confianza del 95% solo para las variables dicotómicas correspondientes a los factores de riesgo sospechado.

Las variables cuantitativas fueron sometidas a análisis de diferencia de medias de variables independientes, tomando el valor de significancia estadística para varianzas no iguales y luego por ANOVA, siempre manteniendo el nivel de significancia estadística en menor o igual a 0.05

El protocolo fue evaluado por el comité de ética del HNR previo su desarrollo.

RESULTADOS

En el periodo de enero a abril de 2018 se identificaron un total de 349 cuadros de apendicitis aguda, de los cuales 62 expedientes fueron excluidos: 14 debido a que los pacientes fueron trasladados a otras instituciones hospitalarias y no se pudo conocer la evolución de ellos y 48 expedientes en los cuales los datos no concordaban o no fueron encontrados. Por lo que al final se incluyeron 287 expedientes que cumplían criterios de inclusión.



Grafica 3. Flujograma de expedientes encontrados, y evaluados para su inclusión según criterios establecidos.

Tasa de morbilidad y su clasificación.

De las 287 apendicectomias encontradas, se encontró una tasa global de morbilidad del 22% (63 casos), distribuido de la siguiente manera:

Tabla 4. Tasa de morbilidad específica, global y tasa de ISO según estado del apéndice cecal.

Tipo de apéndice	No. cirugías	Casos complicados	Tasa morbilidad específica	Tasa morbilidad global	Numero ISO y tasa
Apéndice sano	22	6	27.3%	2.09%	4 (18.2%)
Apendicitis no complicada	201	24	11.9%	8.39%	11 (5.5%)
Apendicitis complicada	63	31	49.2%	10.84%	20 (31.7%)
Cáncer	1	1	100%	0.35%	0
Total	287	63		22%	35 (12.24%)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la ocurrencia de ISO según la fase de la apendicitis. El 66.7% de las complicaciones fueron clasificadas como Clavien Dindo I, seguidas en frecuencia por la II, ver tabla 5

Tabla 5. Distribución de la frecuencia de complicaciones según Clavien Dindo

Clavien Dindo	Frecuencia	Porcentaje
I	42	66.7
II	11	17.5
IIIb	8	12.7
IVa	1	1.6
V	1	1.6
Total	63	100.0

El 90.5% de las complicaciones fueron complicaciones locales (57 casos), de los cuales 8 requirieron re intervención quirúrgica.

[Características demográficas y clínicas de los pacientes según la definición de caso y control.](#)

Se encontraron 63 sujetos que fueron catalogados como “casos” para la presente investigación y 224 como “controles”, quedando en una relación de 3.5 controles por 1 caso.

Observando las características demográficas entre casos y controles se encontraron diferencias entre grupos con: la edad, siendo más jóvenes los

controles, el ASA, la presencia de condición concomitante y el método diagnóstico, lo cual se puede observar en la tabla 6. La edad, el ASA y la presencia de condición concomitante son retomados como probables factores de riesgo de morbilidad.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los pacientes según caso y control.

Características demográficas y clínicas	Casos	Controles	P
Sexo			
Masculino	32	111	0.887
Femenino	31	113	
Edad media	33.14 años	27.42	0.040*
Desviación estándar	DS \pm 20.271	DS \pm 14.906	
Mediana	25	22.50	
Rangos	12 a 85 años	12 a 98 años	
IMC			
No se puede calcular	62	219	0.746
Normal		2	
Sobrepeso	1	3	
ASA			
I	35	189	0.000*
II E	25	31	
III	3	4	
Referido			
Si	59	215	0.492
No	4	9	
Condición concomitante			
Si	19	29	0.002*
No	44	194	
Métodos diagnósticos			
Clínico	41	186	0.013*
Ultrasonografía	18	28	
Clínico + USG	4	9	
Rx + USG	0	1	

Las condiciones concomitantes más frecuentes encontradas en los pacientes incluidos fueron Hipertensión arterial más diabetes mellitus en 10 pacientes (3.48%), seguido de hipertensión arterial sola, ver tabla 7.

Hubo 12 casos de pacientes embarazadas que tenían un tiempo de gestación medio de 20.75 semanas, desviación estándar de ± 9.583 , con mediana de 20 semanas con rangos mínimo de 6 a 35 semanas.

Tabla 7. Condiciones concomitantes distribuidas por Ser caso o control

Condición concomitante	COMPLICACIÓN POSTQCO		Total
	Caso	Control	
Ninguna	44 (69.84%)	193 (86.16%)	237
HTA	3	4	7
Diabetes mellitus	3	2	5
HTA mas diabetes	5 (7.94%)	5 (2.23%)	10
Hipotiroidismo	1	3	4
Embarazo	5 (7.94%)	7 (3.13%)	12
Cardiopatía	0	3	3
Asma	0	1	1
Leucemia	1	0	1
TPI	1	0	1
Situs inversus	0	1	1
Sind. convulsivo	0	1	1
Diabetes mellitus más leucemia	0	1	1
IVU	0	1	1
Puerperio	0	1	1
Tabaquismo	0	1	1
Total	63	224	287

Descripción del manejo quirúrgico

El tiempo medio de espera desde la llegada al hospital hasta que pasa a Sala de operaciones fue de 530.70 minutos (9 horas 24 minutos) Desviación estándar ± 446.912 , con mediana de 385 minutos (rangos 10 a 3185 minutos), no encontrando diferencias entre las que fueron diagnosticadas como complicadas y no complicadas por biopsia, ($p=0.749$), ver tabla 8.

Tabla 8. Tiempo medio de espera entre la llegada al hospital y la realización de la cirugía.

Fase de la apendicitis	N	Media	Desviación estándar	Media de Error Estándar
apendicitis no complicada	201	521.01	442.630	31.221
apendicitis complicada	63	540.81	422.124	53.183

El tipo de incisión más frecuentemente realizado fue la incisión transversa tipo Rockie Davis, la cual se observó independiente del tipo de fase de la apendicitis en que se encontraba: hubo 31 casos de apendicectomías por apendicitis complicada con incisión lateral tipo Rockie Davis y 24 no complicadas con incisión infraumbilical media, y 3 no complicadas con incisión supra infraumbilical media, ver tabla 9.

Tabla 9. Tipo de Incisión en relación a la fase de la apendicitis aguda

INCISIÓN	Fase de la apendicitis				Total
	no apendicitis	apendicitis no complicada	apendicitis complicada	cáncer	
Rockie Davis	16	172	31	1	220
Mc Burney	0	2	0	0	2
Infraumbilical media	3	24	21	0	48
Supra infraumbilical media	3	3	11	0	17
Total	22	201	63	1	287

El tiempo trans quirúrgico medio fue de 74.51 minutos ($DS \pm 46.998$), con mediana de 60 minutos (rangos de 10 a 385 minutos). Encontrando diferencias en el tiempo según si era complicada o no con una diferencia de media de 33.351 minutos más para las complicadas ($p=0.000$). Ver tabla 10.

Tabla 10. Medias de tiempo quirúrgico según la fase de la apendicitis aguda.

Fases de la apendicitis	N	Media	Desviación Estándar	Estándar medio del error
Apéndice sana	22	105.91	88.515	18.871
apendicitis no complicada	201	64.03	36.724	2.590
apendicitis complicada	63	97.38	44.020	5.546
cáncer	1	50.00		

Midiendo el acuerdo entre el diagnóstico trans quirúrgico escrito en el reporte operatorio por el cirujano y el diagnóstico por biopsia realizado por el patólogo, se encontró un valor de kappa de 0.584 que indica un moderado acuerdo, con una $p=0.000$, que también nos confirma que kappa no es igual a 0. Ver tabla 11.

Tabla 11. Medición del acuerdo entre el diagnóstico por estadio de la apendicitis en el trans quirúrgico y el diagnóstico por biopsia.

Diagnóstico por biopsia	Diagnóstico trans quirúrgico				Total
	edematosa	fibrinopurulenta	gangrenosa	perforada	
sana	17	2	1	0	20
edematosa	95	24	0	1	120
fibrinopurulenta	11	53	13	5	82
gangrenosa	0	0	13	5	18
perforada	1	1	2	42	46
otro	0	1	0	0	1
Total	124	81	29	53	287

Al hacer el mismo ejercicio pero viendo el detalle entre el diagnóstico de apendicitis complicada (gangrenosa y perforada) y el diagnóstico de apendicitis no complicada, observamos que en este caso hubo acuerdo/concordancia bueno entre ambos diagnósticos, con kappa de 0.638, con $p=0.000$ que confirma que K no es igual a 0, ver tabla 12.

Tabla 12. Medición del acuerdo entre el diagnóstico por la fase de complicado o no complicado en el trans quirúrgico y el diagnóstico por biopsia

Diagnostico por biopsia	Diagnostico trans quirúrgico		Total
	apendicitis no complicada	apendicitis complicada	
no apendicitis	21	1	22
apendicitis no complicada	182	19	201
apendicitis complicada	3	60	63
cáncer	1	0	1
Total	207	80	287

Factores de riesgo de morbilidad

En el análisis univariado de las variables categóricas para elaborar el modelo multivariado en la identificación de los factores de riesgo de morbilidad, se identificaron: clasificación ASA, presentar condición concomitante, el nivel académico del cirujano, tipo de incisión quirúrgica, y fase de la apendicitis aguda al momento de la cirugía (utilizando el valor de la biopsia).

En el modelo para el análisis multivariado, los factores que salieron relacionados fueron: el nivel académico del cirujano, el tipo de incisión quirúrgica y la fase de la apendicitis aguda.

Las variables cuantitativas que resultaron relacionados con morbilidad postquirúrgica fueron: la edad de los sujetos y el tiempo quirúrgico, ver tabla 13.

Tabla 13. Análisis univariado y multivariado de los factores relacionados a la presencia de morbilidad postoperatoria en apendicetomías por apendicitis aguda

Factor	Casos	Controles	Análisis univariado	OR o Diferencia de medias	Análisis multivariado
Edad media	33.14 (20.271)	27.42 (14.906)	0.040*	DM 5.728	0.014*
Media tiempo de espera a cirugía (min)	641.38 (544.393)	655.89 (570.727)	0.854	DM	
Tiempo quirúrgico (min) Media Desviación Estándar	107.48 (63.799)	65.24 (36.165)	0.000*	DM 42.235	0.000*
ASA I II III	35 25 3	189 31 4	0.000*		0.069
Condición concomitante Si No	19 44	29 195	0.002*	OR 2.904 (1.494-5.644)	0.967
Cirujano R2 R3 Jefe de residentes Staff cirugía Staff/R2 Staff/R3 Staff/jefe de R	35 19 1 1 7 0 0	179 37 1 3 1 2 1	0.000*		0.006*
Incisión Rockie Davis MacBourney Infraumbilical media Suprainfraumbilical media	30 2 18 13	190 0 30 4	0.000*		0.000*

Muñón					
Invaginado	61	222	0.123		NA
Ligadura simple	2	1			
Fase de la apendicitis					
No apendicitis	6	16	0.000*		0.000*
No complicada	24	177			
Complicada	32	31			
Cáncer	1	0			

Al analizar embarazo como condición aislada de ser factor de riesgo de complicaciones, no se obtuvo relación ($p= 0.145$).

Evolución y desenlace de la morbilidad presentada

Reintervenciones

8 pacientes complicados necesitaron ser reintervenidos quirúrgicamente, y de estos, 4 requirieron varias reintervenciones (mediana de 3 reintervenciones). Ver tabla 14. No hubo mortalidad en estos pacientes reintervenidos.

Estancia hospitalaria

El tiempo medio de estancia hospitalaria de los pacientes que presentaron morbilidad fue de 5.14 días ($DS \pm 2.558$), con mediana de 5 días, rangos mínimos de 3 días a 15 días, comparado contra los no complicados que tuvieron un tiempo medio de estancia de 3.30 días ($DS \pm 0.760$), con mediana de 3 días y tiempos mínimos de 3 días y máximo de 7 días, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.000$).

Mortalidad

Con una tasa de mortalidad global de 0.3% (1 paciente), y de 1.6% de los que presentaron morbilidad postquirúrgica. Fue una paciente de 72 años con diagnóstico por biopsia de apéndice cecal sano, hipertensa, operada en la madrugada con una incisión supra umbilical media, que presentó ISO superficial más sepsis de origen indeterminada.

Tabla 14. Tipo de complicación y necesidad de reintervención quirúrgica

Tipo complicación	REINTERVENCIÓN		Total
	Si	no	
ISO superficial	0	17	17
evisceración	1	0	1
fuga muñón	1	0	1
íleo	0	25	25
ISO profunda	0	5	5
ISO órgano espacio	4	0	4
neumonía + iso superficial	0	1	1
fiebre sin diagnostico	0	4	4
ISO profunda + evisceración	1	0	1
íleo + fiebre sin diagnostico	0	1	1
ISO órgano espacio + evisceración	1	0	1
inicio trabajo de parto	0	1	1
ISO superficial + sepsis	0	1	1
Total	8	55	63

Se encontró un caso de complicación tardía en paciente masculino de 98 años de edad a quien se le realizó una apendicetomía línea media infraumbilical, fase de apendicitis edematosa y presentó una infección superficial de sitio quirúrgico y posteriormente en control subsecuente se evidencio hernia incisional la cual fue operada 9 meses después de la intervención inicial.

DISCUSION

Los autores consideramos que los objetivos del estudio se cumplieron ya que se pudo conocer los factores relacionados a la presentación de complicaciones locales y sistémicas en los pacientes intervenidos por cuadro de apendicitis aguda en la Unidad de Emergencia del Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero a abril 2018 y la tasa de complicaciones así como el tipo de ellas.

Encontramos una tasa global de complicaciones del 22%, de las cuales el 66.7% de los casos fueron clasificadas como Clavien Dindo I. Este dato global está ligeramente elevado en comparación a los datos reportados en la literatura del 10 al 19% en apendicitis no complicada y de hasta un 30% en casos de apendicitis complicada (23). Pero cuando observamos la complicación ISO aislada, observamos que las prevalencias según apendicitis complicada y no complicada, de 31.7% y 5.5% respectivamente son similares a las reportadas en la literatura, con la prevalencia para las no complicadas menores a las reportadas en una revisión sistemática de la prevalencia de ISO para apendicectomias en países de bajo desarrollo de 10.5 (IC 95% 0- 23.9) (27). Lo que no podemos explicar son esos pacientes que presentaron ISO con apéndice sano, entre los cuales está el paciente que presento mortalidad.

Dentro de los factores relacionados a complicaciones se encontraron 5 los cuales son: La edad, el tiempo quirúrgico, el nivel académico del cirujano, el tipo de incisión y la fase de la apendicitis aguda.

Nuestro estudio encuentra lo ya descrito por la literatura, que la apendicitis aguda es una enfermedad de la segunda y tercera década de la vida, teniendo nuestros pacientes una mediana de edad de 25 años. Encontramos que hubo diferencias en la media de edad de los pacientes que presentaron complicación o no, siendo la media de los complicados mayor que los otros infiriendo que a mayor edad de necesitar una apendicectomía es un factor de riesgo de complicaciones (26), (6). Este evento también fue descrito por el grupo de Lasek en su serie de apendicectomias por laparoscopia, que a medida que aumenta la edad, aumenta

la probabilidad de complicaciones de la siguiente forma: en menores de 40 años había una probabilidad de complicaciones de 20.97% en 40 a 64 años de 37.50%, de 65 a 74 años de 43.93% y mayores de 75 años de 56.84% (28). Igualmente Moreira, en una serie de apendicectomías abiertas y laparoscópicas, tomo como punto de corte en edad 38.5 años, mostro diferencias con presencia de complicaciones y no solo en la incidencia de complicaciones sino también en la severidad de las mismas ($p=0.0001$) (29), aunque las edades medias en nuestra serie fueron menores de 38.5 años.

El tiempo quirúrgico medio para los pacientes que presentaron complicaciones post quirúrgicas fue de 107.48 minutos (2 horas con 18 minutos) con una desviación estándar de 63.799 minutos. Así como lo demuestra la literatura al tener un mayor tiempo quirúrgico también ha mostrado una relación con un mayor riesgo de complicaciones e igualmente, con la severidad de las complicaciones encontrando que más de 88.4 minutos se relacionan con complicaciones Clavien-Dindo 4 ($p<0.0001$) (28), (29). Igualmente en nuestra serie pudimos encontrar que el tiempo quirúrgico estaba relacionado a la fase, que las apendicectomías por apendicitis complicadas duraban una media de 33.351 minutos más ($p=0.000$), y las fases de la apendicitis, también estaban relacionadas a presencia de complicaciones. Esto también se explica al hecho que las apendicitis no complicadas todavía mantienen el estatus de herida limpia contaminada, mientras que las complicadas ya caen dentro del estatus de herida contaminada. El nivel académico del cirujano se encontró también como un factor de riesgo, el cual se puede explicar por la curva de aprendizaje del residente, ya que el Hospital Nacional Rosales es un hospital escuela para las especialidades médicas de posgrado, incluida la residencia de cirugía general, que consta de 3 años académicos. El sistema público nacional ni la Universidad de El Salvador han contado ahora ni históricamente con la capacidad de contratar cirujanos de forma tal que presenten cobertura presencial en todo momento en las salas de operaciones, por lo que los residentes han sido y actualmente todavía se ven

encargados por si solos de realizar procedimientos quirúrgicos de menor riesgo como las apendicectomías, a veces acompañados por otro residente de mayor jerarquía y solo en los casos que hay un incidente trans quirúrgico o se previene una cirugía mayor es que el staff de cirugía acompaña al residente desde un inicio. Es importante resaltar la necesidad del acompañamiento por cirujanos ya formados/ tutores quirúrgicos a los residentes en formación para la adquisición de las habilidades sin ir aprendiendo del error, y así prevenir complicaciones trans y post , además de aprender a incorporar los conocimientos teóricos como prácticos acompañados por su tutor.

Con respecto a tipo de incisión llamo la atención ver que si bien tradicionalmente se ha promovido que las apendicitis catalogadas como complicadas sean abordadas por línea media infraumbilical, observamos que no hubo coherencia entre ese diagnóstico y la decisión de la incisión, no encontrando un patrón de decisión. El tipo de incisión fue encontrado como un factor de riesgo de complicaciones, hallazgo que no es acompañado por ninguna teoría previa publicada al momento.

Es importante resaltar que la fase de apendicitis aguda que con mayor frecuencia se encontró fue la fase edematosa, sobre todo tomando en cuenta dado que el HNR es considerado el hospital de 3er nivel de la red del Ministerio de Salud, y que se están realizando apendicetomías en la primera fase de evolución que bien podrían ser manejadas en hospitales de 2do nivel de atención, consumiendo recursos que están destinados a la atención de otro tipo de patología. Las fases de la apendicitis fueron encontradas como factor de riesgo de complicaciones (23), sobre todo las relacionadas a ISO, por lo ya explicado previamente en el cambio de las complicadas a mayor probabilidad de infección. Este hallazgo es también sostenido por literatura previa con respecto a complicaciones donde se reporta una tasa de ISO de 10.5% para las no complicadas y de 24.9% para las complicadas (28), (29), (27).

En nuestro estudio se encontró que el cuadro de apendicitis aguda se presenta de forma similar en hombres como en mujeres, esto también ha sido encontrado en otros estudios como el de Moreira (29), y al contrario, otros estudios si han mostrado que ser del sexo femenino podría ser un factor de riesgo de complicaciones (28).

Otros hallazgos del estudio que pueden aportar en mejoras del manejo en el HNR fueron:

- a. Métodos diagnósticos: Si bien es cierto el cuadro de apendicitis aguda es un diagnóstico clínico dado que, realizar una buena historia clínica y un examen físico completo nos da prácticamente el 80% del diagnóstico también se pueden utilizar métodos diagnósticos como Escalas diagnosticas (Alvarado y/o RIPASA), ultrasonografía abdominal, tomografía computarizada o Resonancia Magnética para sustentar el diagnóstico y disminuir los falsos positivos; con la realización del estudio se pudo identificar que no se utiliza una forma estandarizada para el diagnóstico de apendicitis aguda sin embargo continua siendo clínico y se utiliza como ayuda diagnostica la ultrasonografía abdominal la cual es un estudio no invasivo, no requiere radiación, técnico dependiente y tiene una sensibilidad reportada es del 69% (IC 95% del 59 al 78%) y especificidad del 81% (IC 95% 73-88%), probabilidad pretest con una media del 76% y probabilidad post test para test positivo del 92% y para test negativo del 55% (11). Por lo que se menciona que es confiable para comprobar la presencia de apendicitis pero poco confiable para excluir un cuadro de apendicitis, dado que la ultrasonografía es operador dependiente y puede dar falsos positivos.
- b. Encontramos un porcentaje relativamente alto para el estrato de edad de pacientes con apendicitis y condiciones concomitantes, que si bien no mostraron un aumento del riesgo de complicación post quirúrgica, es importante siempre tener en cuenta su presencia para el manejo integral

adecuado del paciente. Nuestra serie mostro HTA más Diabetes (7.93%) y embarazo (7.93%). Intentamos analizar embarazo como condición en si relacionada a complicación, no encontrado relación, pero en este caso consideramos que este no relación puede haberse presentado por la introducción de error beta ya que solo fueron 12 pacientes en nuestra serie en distintas edades gestacionales.

- c. El tiempo medio de espera desde la llegada al hospital hasta que pasa a Sala de operaciones fue largo, de 9 horas 24 minutos, lo cual debería ser monitoreado por los tomadores de decisión administrativa de la unidad de Emergencias para mejorar dichos tiempos, aun si bien no encontramos una relación ni con las fases, ni con la presencia de complicaciones postquirúrgicas.
- d. La no invaginación del muñón ha mostrado con evidencia científica fuerte y a lo largo de la evolución de la técnica laparoscópica, que es la forma segura de manejar el muñón y debería implementarse como método estándar (18), En nuestra serie pudimos observar que a pesar de la evidencia científica, los cirujanos están resistentes a su introducción, encontrando que en el 98.95% de los casos se invagina el muñón apendicular. Se encontraron 3 casos en los que se realizó ligadura simple, de los cuales 2 presentaron complicación post quirúrgica siendo 1 de ellos una dehiscencia del muñón, lo cual demuestra que su no introducción también se acompaña de una mala técnica quirúrgica.
- e. Fue importante realizar el análisis de acuerdos entre diagnósticos dados por el cirujano en el trans quirúrgico y contra la biopsia ya que nos permite ver la capacidad de discriminación diagnostica visual del cirujano en formación. Encontramos que con respecto al estadio se obtuvo un buen acuerdo y con respecto a las fases de apendicitis complicada (gangrenosa y perforada) y no complicada, observamos que también hubo buen acuerdo. Esta habilidad se adquiere también dentro de la curva de

aprendizaje, y se podría mejorar con el acompañamiento del tutor quirúrgico y manteniendo la rotación académica del residente por patología.

- f. El tiempo medio de estancia hospitalaria de los pacientes que presentaron morbilidad fue de 5.14 días (DS \pm 2.558), con mediana de 5 días, rangos mínimos de 3 días a 15 días, comparado contra los no complicados que tuvieron un tiempo medio de estancia de 3.30 días (DS \pm 0.760), con mediana de 3 días y tiempos mínimos de 3 días y máximo de 7 días, encontrando diferencias estadísticamente significativas (p= 0.000).
- g. El 90.5% de las complicaciones fueron locales (57 casos), de los cuales 8 requirieron re intervención quirúrgica y de estos 4 requirieron varias reintervenciones con una media de 3.

Entre las causas de reintervención se encontraron: infección de sitio quirúrgico órgano/ espacio, evisceración y evisceración más infección órgano/espacio.

Se encontró un caso de complicación tardía en paciente masculino de 98 años de edad a quien se le realizó una apendicectomía línea media infraumbilical, fase de apendicitis edematosa y presentó una infección superficial de sitio quirúrgico y posteriormente en control subsecuente se evidencio hernia incisional la cual fue operada 9 meses después de la intervención inicial.

- h. La muerte posterior a una apendicectomía es un raro evento, reportándose una tasa de muerte en las últimas 3 décadas de 4 muertes por un millón de pobladores (6). Con una tasa de mortalidad global de 0.3%, y de 1.6% de los que presentaron morbilidad postquirúrgica. La mortalidad se presentó en un caso de apéndice sano, lo cual concuerda con lo reportado previamente en la literatura por Andersen (26) quien concluía que en su estudio encontró un exceso de mortalidad a corto y largo plazo en las apendicectomías negativas, aun después de ajustarlo por confusores

conocidos, sugiriendo “que hay una asociación con morbilidad subyacente no detectada. Y que esto motiva una mejora en el diagnóstico preoperatorio para evitar trauma adicional de una intervención quirúrgica innecesaria, pero más estudios son necesarios para investigar la causa de la mortalidad si esta puede ser prevenida por una mejora en el seguimiento de los pacientes con apendicectomía negativa” (26).

Con la realización de este estudio se pudo evidenciar que se encontró una tasa de complicaciones globales del 22% y que los factores de riesgo relacionados con la presencia de estas son: la edad mayor, el tiempo transquirúrgico, el nivel académico del cirujano, la incisión utilizada y las fases de la apendicitis aguda. Y que nuestra única mortalidad estuvo asociada a una apendicectomía negativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Cheng Y, Xiong X, Lu J, Wu S, Zhou R, Cheng N. Early versus delayed appendicectomy for appendiceal phlegmon or abscess. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(6): p. CD011670.
2. Sippola S, Grönroos J, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, et al. Economic evaluation of antibiotic therapy versus appendicectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis from the APPAC randomized clinical trial. *BJS*. 2017 Sep; 104(10): p. 1355-1361.
3. Sallinen V, Akl EA, You JJ, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik VO, et al. Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-perforated acute appendicitis. *BJS*. 2016 Mayo; 103(6): p. 656–667.
4. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Slam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc*. 2016 Nov; 30(11): p. 4668-4690.
5. Storm-Dickerson TL, Horattas MC. What have we learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly? *The American Journal of Surgery*. 2003; 185: p. 198-201.
6. Wysocki AP, Allen J, Rey-Conde T, North JB. Mortality from acute appendicitis is associated with complex disease and co-morbidity. *ANZ JSurg*. 2014 July; 85: p. 521-524.
7. Brunicaudi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. *Schwartz's Principios de Cirugía Mexico*: Mc Graw Hill; 2011.
8. Díaz-Barrientos CZ, Aquino-González A, Heredia-Montaña M, Navarro-Tovar F, Pineda-Espinoza MA, Espinosa de Santillana IA. Escala RIPASA para el diagnóstico de apendicitis aguda: comparación con la escala de Alvarado modificada. 2018; 83(2): p. 112-116.
9. Gorter R, Eker H, Gorter-Stam , Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surgical Endoscopy*. 2016 Septiembre; 30.
10. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordstorm P, Aarnio M, et al. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. 2018; 320(12): p. 1259-1265.
11. Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Acute Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2016 Mar; 41(3): p. 693-700.

12. Fields JM, Davis J, Alsup C, Bates A, Au A, Adhikari S, et al. Accuracy of Point-of-care Ultrasonography for Diagnosing Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Physician Affiliate Group of New York (PAGNY)*. 2017 September; 24(9): p. 1124-1136.
13. Yun SJ, Ryu CW, Choi NY, Kim HC, Oh JY, Yang DM. Comparison of Low- and Standard Dose CT for the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Meta-Analysis. *AJR*. 2017 June; 208.
14. Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, Day ZJ, Gilbertson-Dahdal D, Keim SM, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MRI for Evaluation of Acute Appendicitis. *AJR*. 2016 March; 206: p. 508-517.
15. Galli R, Banz V, Fenner H, Metzger J. Laparoscopic approach in perforated appendicitis: increased incidence of surgical site infection? 2013; 27: p. 2928-2933.
16. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Anatomía y Técnica Quirúrgicas*. Segunda Edición ed. Mexico: Mc Graw Hill Interamericana; 2003.
17. Zollinger Sr. R, Zollinger Jr. RM. *Zollinger Atlas de Cirugía*. Octava Edición ed. Mexico: Mc Graw Hill; 2003.
18. Engström L, Fenyö G. Appendectomy: assessment of stump invagination versus simple ligation: a prospective, randomized trial. *Br J Surg*. 1985 Dec; 72(12): p. 971-72.
19. Shaikh FM, Bajwa R, McDonnell CO. Management of Appendiceal Stump in Laparoscopic Appendectomy—Clips or Ligature: A Systematic Review and Meta-analysis. *JOURNAL OF LAPAROENDOSCOPIC & ADVANCED SURGICAL TECHNIQUES*. 2015; 25(1): p. 21-27.
20. Emil S, Elkady S, Shbat L, Youssef F, Baird R, Laberge JM, et al. Determinants of postoperative abscess occurrence and percutaneous drainage in children with perforated appendicitis. 2014 Noviembre; 30: p. 1265-1271.
21. Akkoyun I, Tuna AT. Advantages of abandoning abdominal cavity irrigation and drainage in operations performed on children with perforated appendicitis. 2012; 47: p. 1886-1890.
22. Ristorp Andersen B, Kallehave FL, Keinke Andersen H. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Library*. 2009; 3.
23. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, Ferrara F, Labricciosa FM, Ansoloni L, et al. Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW). *World Journal of Emergency Surgery*. 2018 April; 13: p. 19.

24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery*. 2004; 240(2): p. 205-213.
25. World Health Organization. *Global Guidelines for Surgical Site Infection*. 2nd ed. WHO , editor. Geneva: WHO; 2018.
26. Anderson RE. Short and Long-Term Mortality After Appendectomy in Sweden 1987 to 2006. Influence of Appendectomy Diagnosis, Sex, Age, Co-morbidity, Surgical Method, Hospital Volume, and Time Period. A National Population-Based Cohort Study. *World Journal of Surgery*. 2013; 37: p. 974-981.
27. Foster D, Kethman W, Cai LZ, Weiser TG, Forrester JD. Surgical Site Infections after Appendectomy Performed in Low and Middle Human Development-Index Countries: A Systematic Review. *Surgical Infection*. 2018 Apr; 19(3): p. 237-44.
28. Lasek A, Pedziwiath M, Kenig J, Waledziak M, Wysecki M, Mavrikis J, et al. The significant impact of age on the clinical outcomes of laparoscopic appendectomy. *Medicine*. 2018; 97(50): p. e13621.
29. Moreira LF, Gambin HI, Da-Natividade GR, Silvare BV, Xavier TV. Predicting factors of postoperative complications in appendectomies. *Rev Col Bras Cir*. 2018 Nov 14; 45(5): p. e19.