



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Factores pronósticos asociados a parto  
pretérmino en mujeres embarazadas  
llevadas a colecistectomía o apendicectomía  
en el sistema contributivo en Colombia entre  
los años 2013 y 2015, un estudio de  
cohortes**

**Factores pronósticos asociados a parto  
pretérmino en mujeres llevadas a  
apendicectomía durante el embarazo en un  
país de medianos ingresos**

**Kennedy Mawreny del Pilar Arévalo Pereira**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Unidad de Cirugía General  
Bogotá D.C., Colombia

2020



**Factores pronósticos asociados a parto pretérmino en mujeres embarazadas llevadas a colecistectomía o apendicectomía en el sistema contributivo en Colombia entre los años 2013 y 2015, un estudio de cohortes**

**Factores pronósticos asociados a parto pretérmino en mujeres llevadas a apendicectomía durante el embarazo en un país de medianos ingresos**

**Kenndy Mawreny del Pilar Arévalo Pereira**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Cirugía General**

Director:

Rubén Ernesto Caycedo Beltrán M.D.  
Especialista en Cirugía General

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Unidad de Cirugía General  
Bogotá D.C., Colombia

2020



*A mi familia por su amor y apoyo en todo momento*



## **Agradecimientos**

Al doctor Giancarlo Buitrago, asesor metodológico, por su dedicación, colaboración, compromiso y valiosos aportes que hicieron posible el estudio, su reconocimiento y su publicación.

Al doctor Rubén Caycedo por su apoyo en todas las etapas de la investigación.

Al Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones de Colombia por permitirnos hacer uso de las bases de datos necesarias para cumplir los objetivos del estudio.

A la Universidad Nacional de Colombia, por facilitarme gran parte de los recursos con los que se dio cuerpo a este proyecto.



## Resumen

**Introducción.** El objetivo del estudio fue estimar los factores pronósticos asociados con el parto pretérmino y otros resultados clínicos en mujeres embarazadas llevadas a apendicectomía en Colombia. **Métodos.** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte a partir de las bases de datos administrativas, que incluyó mujeres embarazadas afiliadas al sistema de salud contributivo en Colombia y a quienes se realizó apendicectomía, entre enero de 2013 y noviembre de 2016. Se estimaron la tasa de parto pretérmino, la tasa de mortalidad materna a los 30 días, el ingreso materno a la unidad de cuidados intensivos a 30 días, el reingreso de la madre a los 30 días y el bajo peso al nacer. Se utilizaron regresiones logísticas multivariadas para identificar estos tres factores pronósticos. **Resultados.** Se incluyeron 1.589 mujeres en el estudio. La edad media fue de  $26,43 \pm 5,79$  años, el 17,94 % de las apendicectomías se practicaron en el tercer trimestre, el 6,10 % fueron apendicectomías laparoscópicas y el 22,03 % requirió drenaje de peritonitis. Las tasas de parto pretérmino, mortalidad a 30 días, ingreso a la unidad de cuidados intensivos a 30 días, reingreso a los 30 días y bajo peso al nacer, fueron 12,08 %, 0,13 %, 9,75 %, 16,93 % y 3,34 %, respectivamente. La edad menor de 18 años, la apendicectomía en el tercer trimestre y el drenaje de peritonitis se asociaron con un mayor riesgo de parto pretérmino. El índice de comorbilidad obstétrico, la apendicectomía en el tercer trimestre y el drenaje por peritonitis, se asociaron con un mayor ingreso materno a la unidad de cuidados intensivos. **Conclusiones.** La apendicectomía en el tercer trimestre y la apendicitis complicada, son factores pronóstico asociados a parto pretérmino en mujeres colombianas embarazadas sometidas a apendicectomía.

**Palabras clave:** embarazo; tercer trimestre del embarazo; trabajo de parto prematuro; apendicitis; apendicectomía; factores de riesgo.

## Abstract

**Introduction:** The objective of the study was to estimate the prognostic factors associated with premature delivery and other clinical outcomes in pregnant women undergoing appendectomy in Colombia. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted from the administrative healthcare records, which included pregnant women affiliated with the contributory health system in Colombia and undergoing appendectomy, between January 2013 and November 2016. The birth rate was estimated, premature delivery rate, the 30-day mortality rate, 30-day maternal admission to Intensive Care Unit (30-ICU), 30-day readmission (30-R-Adm), and low birth weight (LBW). Multivariate logistic regressions were used to identify these three prognostic factors. **Results:** 1589 women were included in the study. Mean age was  $26.43 \pm 5.79$ , 17.94% of the appendectomies were performed in the third trimester, 6.10% were laparoscopic appendectomies and 22% required peritonitis drainage. The Rates of premature delivery, 30-day mortality, 30-ICU, 30-R-Adm and LBW were 12%, 0.13%, 9.75%, 16.93% and 3.34%, respectively. Age under 18 years, appendectomy in the third trimester and peritonitis drainage were associated with an increased risk of premature delivery. Obstetric comorbidities index, appendectomy in the third trimester and peritonitis drainage were associated with an increased maternal admission to ICU. **Conclusions:** Appendectomy in the third trimester and complicated appendicitis are prognostic factors associated with premature delivery in Colombian pregnant women undergoing to appendectomy.

**Keywords:** pregnancy; pregnancy trimester, third; obstetric labor, premature; appendicitis; appendectomy; risk factors.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Marco teórico</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Justificación</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>10</b>
3.1 Generales .....	10
3.2 Específicos .....	10
<b>4. Metodología</b> .....	<b>12</b>
4.1 Tipo de estudio .....	12
4.2 Población .....	12
4.2.1 Criterios de inclusión .....	12
4.2.2 Criterios de exclusión .....	12
4.2.3 Tamaño de la muestra .....	12
4.3 Fuentes de información y mediciones .....	13
4.4 Variables .....	13
4.4.1 Variables del estudio .....	13
4.4.2 Variables de desenlace .....	14
4.4.3 Variables de control .....	14
4.5 Recolección de la información .....	14
4.6 Análisis de la información.....	15
<b>5. Consideraciones éticas</b> .....	<b>17</b>
<b>6. Logística del estudio</b> .....	<b>18</b>
6.1 Investigadores .....	18
6.2 Cronograma.....	19
6.3 Presupuesto .....	19
<b>7. Resultados</b> .....	<b>21</b>
7.1 Análisis descriptivo .....	21
7.2 Análisis univariado.....	22

7.3 Análisis multivariado .....	24
<b>8. Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>9. Conclusiones .....</b>	<b>30</b>
<b>10. Referencias .....</b>	<b>31</b>

## Lista de tablas y figuras

	Pág.
<b>Figura 4-4-1:</b> Variables del estudio.....	13
<b>Figura 4-6:</b> Flujograma para la selección de las pacientes incluidas en el estudio. ....	15
<b>Figura 6-2:</b> Cronograma de actividades .....	19
<b>Figura 6-3:</b> Presupuesto. ....	19
<b>Tabla 7-1:</b> Características demográficas de las pacientes.....	22
<b>Tabla 7-2:</b> Principales resultados para el embarazo. ....	23
<b>Tabla 7-3:</b> Factores pronósticos para parto pretérmino .....	24
<b>Tabla 7-4:</b> Factores pronósticos para admisión materna a UCI a 30 días.....	25
<b>Tabla 7-4:</b> Factores pronósticos para readmisión materna a 30 días.....	26







## Introducción

El abdomen agudo de causa no obstétrica tiene una incidencia de 1 en cada 500 a 1 en 635 mujeres embarazadas(1) (2), la causa más frecuente de abdomen agudo en el embarazo es la apendicitis aguda con una frecuencia estimada de 1 en 500 a 1 en 2000 embarazadas, seguido de la colecistitis aguda que ocurre en 1 de 1600 a 1 en 10,000 embarazos(3) (4).

En el embarazo, la cirugía de causa no obstétrica aumenta el riesgo de desenlaces desfavorables principalmente en el feto que incluye, trabajo de parto pretérmino, parto pretérmino y muerte fetal (5) (6) (7) (8). El parto pretérmino tiene implicaciones importantes en la morbilidad y mortalidad infantil, se ha relacionado con alto riesgo de alteraciones en el desarrollo y complicaciones clínicas que podrían incluir enfermedad pulmonar crónica, respiratoria aguda o problemas gastrointestinales(9) (10).

El parto pretérmino es un problema global, cerca del 12% de los nacimientos en países de ingresos bajos ocurren tempranamente, en comparación con el 9% en los países de ingresos altos(11). Colombia es un país de mediano ingreso con un sistema de aseguramiento en salud con cobertura para cerca del 97% de la población(12). Actualmente en Colombia no existen publicaciones sobre los desenlaces materno-fetales desfavorables relacionados con la apendicectomía en mujeres embarazadas. El objetivo primario de este estudio fue establecer factores pronósticos asociados a parto pretérmino en población en embarazo y el objetivo secundario fue establecer factores pronósticos para admisión materna a UCI y readmisión materna hospitalaria.



## 1. Marco teórico

El embarazo se asocia con múltiples cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular, pulmonar, inmune, en la coagulación y hábito corporal. Estos cambios generan impacto en el diagnóstico y tratamiento de patologías quirúrgicas. Con una incidencia de abdomen agudo en hasta 1 de cada 500 embarazos, la probabilidad de operar a una paciente embarazada como cirujano general se considera inevitable (6) (7). La apendicectomía y la colecistectomía son las intervenciones no obstétricas más comunes en pacientes embarazadas. La apendicitis aguda reporta la incidencia más alta, estimada en 0.04% al 0.2% de todos los embarazos, representando cerca del 25% de las operaciones no obstétricas realizadas durante el embarazo (3) (4). Otras afecciones que pueden requerir cirugía durante el embarazo incluyen colecistitis aguda, quistes ováricos, masas o torsión de anexos, colelitiasis sintomática, tumores suprarrenales, trastornos esplénicos, hernias sintomáticas, complicaciones de enfermedades inflamatorias del intestino y dolor abdominal de etiología desconocida (1) (2) (3).

La apendicitis es una complicación rara pero emergente del embarazo, la compilación de datos reportados sugiere una ocurrencia más frecuente durante el segundo trimestre comparado con otros trimestres. Las tasas de complicaciones asociadas a este cuadro están en íntima relación con el retraso en su diagnóstico. Se ha demostrado que un retraso de 24 horas en la cirugía después de la presentación, puede llevar a un aumento del 66% en la tasa de perforación, en comparación con las mujeres intervenidas en menos de 24 horas. La apendicitis complicada en el embarazo conlleva riesgos significativos tanto para la madre como para el feto, con una tasa de pérdida fetal reportada de alrededor del 20% en casos de apendicitis perforada y del 35,7% cuando ocurre peritonitis generalizada. Por otro lado, la tasa de pérdida fetal se estima en menos del 5% en casos de apendicitis aguda sin complicaciones (10) (11) (12).

El diagnóstico de la apendicitis se complica por los cambios anatómicos y la leucocitosis asociada con el embarazo. Sin embargo, un artículo reciente ha demostrado que aproximadamente el 83% de las pacientes gravídicas con apendicitis aguda presentan dolor clásico en el cuadrante inferior derecho. Estas altas tasas de apendicectomía negativas pueden deberse a la propensión del cirujano a prevenir la perforación y evitar una morbilidad y mortalidad innecesarias. Lo contrario a un diagnóstico erróneo que resulta en una apendicectomía negativa es un retraso en el diagnóstico y así una apendicitis perforada. Wen y Naylor demostraron que a medida que aumenta la precisión del diagnóstico, la tasa de perforación aumenta (1) (2) (3).

Una vez que se ha tomado la decisión de operar, el abordaje quirúrgico (laparotomía versus laparoscopia) debe determinarse según las habilidades del cirujano, así como la disponibilidad del personal y el equipo adecuados. La laparoscopia ha mejorado dramáticamente desde su aparición, lo que ha provocado cambios en el tratamiento quirúrgico de la apendicitis, colecistitis y la colelitiasis sintomática. Si bien, una vez se consideró que el embarazo era una contraindicación absoluta para la cirugía laparoscópica, ahora se realiza en todos los trimestres con mayor frecuencia. Las primeras preocupaciones sobre el desempeño de la cirugía laparoscópica realizada en pacientes embarazadas se centraron en el riesgo potencial para el feto debido a la inserción del trocar, la insuflación con CO<sub>2</sub>, la capacidad técnica para obtener una exposición quirúrgica adecuada con un útero grávido y los riesgos para la madre que incluían alteraciones en la fisiología del neumoperitoneo y disminución del retorno venoso al corazón (2) (5). Durante el embarazo, la apendicectomía es altamente recomendada en comparación con la observación clínica debido a su menor incidencia de eventos adversos; el tratamiento conservador se ha asociado con tasas significativamente más altas de sepsis, shock séptico y peritonitis en comparación con el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, el enfoque quirúrgico preferido durante el embarazo sigue sin definirse (2).

El primer caso descrito de apendicectomía laparoscópica durante el embarazo se realizó durante la octava semana de gestación, seguido posteriormente de una serie de casos en el año 1990 de seis pacientes con un promedio de 16.3 semanas de gestación; ningún caso tuvo complicaciones reportadas. En cuanto a los aspectos técnicos de la laparoscopia, la colocación de la paciente en una posición reclinada lateral izquierda desplazará el útero de la vena cava, mejorando el retorno venoso y el gasto cardíaco. El acceso inicial se puede realizar de manera segura con la técnica abierta (Hassan), Verres o trocar óptico si la ubicación se ajusta de acuerdo con la altura del fondo, las incisiones previas y la experiencia del cirujano. La insuflación de CO<sub>2</sub> de 10–15 mmHg se puede utilizar de forma segura para la laparoscopia en la paciente embarazada (3) (2).

Una revisión sistemática y un metanálisis de los estudios que compararon la apendicectomía laparoscópica y abierta que incluyó 11 estudios desde 1990 hasta 2011, con un total de 3415 mujeres (599 en laparoscopia y 2816 en el grupo abierto), sugirió que la apendicectomía laparoscópica en el embarazo da como resultado un riesgo mayor de pérdida fetal en comparación con la apendicectomía abierta. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a parto pretérmino, peso al nacer, puntuación de APGAR, infección de la herida después de la cirugía o la duración de la operación. Sin embargo, este hallazgo estuvo predominantemente dominado por el estudio de McGory, que tenía el mayor tamaño de muestra y el mayor poder para detectar una asociación. Después de la exclusión de este estudio del análisis agrupado, no hubo efecto de la apendicectomía laparoscópica en la pérdida fetal, similares resultados se encontraron en un metaanálisis que incluyó 20 estudios hasta mayo de 2017, agrupando ensayos prospectivos y retrospectivos. La metodología y los resultados de McGory fueron criticados por otros autores, la crítica se basó en problemas con el sistema utilizado para el sesgo de identificación y selección de los pacientes (13) (14).

Corneille et al. informaron en otro estudio una incidencia de parto pretérmino de 11% y 13% en los grupos de laparoscopia y cirugía abierta respectivamente; con una tasa de pérdida fetal del 25% (3 de 12 casos) en el grupo de apendicectomía abierta y ninguna en el grupo de apendicectomía laparoscópica. Los autores consideraron que la alta tasa de pérdida fetal en el grupo de cirugía abierta se debía a las comorbilidades maternas preexistentes y a la gravedad de la apendicitis (15).

Otros dos estudios retrospectivos también informaron una alta tasa de parto pretérmino en el grupo de apendicectomía abierta, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sadot et al. realizó un estudio retrospectivo en un hospital que incluyó a 65 pacientes que se sometieron a una apendicectomía, 48 fueron laparoscópicas y 17 abiertas, no se mostró diferencias en cuanto a pérdida fetal, puntuación APGAR, peso al nacer y tasa de parto pretérmino, sugiriendo que era probable que no fuera el abordaje quirúrgico sino el diagnóstico subyacente combinado con factores maternos que podrían haber determinado el riesgo de complicaciones del embarazo. El beneficio adicional de la laparoscopia fue la capacidad diagnóstica de identificar otra patología intraabdominal que pudiera simular apendicitis y albergar riesgos durante la gestación (15) (16).





## 2. Justificación

Es la apendicitis aguda una de las indicaciones más frecuentes de cirugía no obstétrica durante el embarazo, múltiples estudios a lo largo de los años han agrupado las experiencias de muchos centros en el mundo para mostrar sus resultados e impacto en morbilidad y mortalidad materna y fetal, tanto de intervenciones abiertas como laparoscópicas para esta patología.

El presente estudio permitió establecer la incidencia de desenlaces desfavorables y factores pronósticos relacionados para parto pretérmino posterior a la realización de apendicectomía en una muestra significativa de mujeres gestantes colombianas. En nuestro país no existen estudios similares que permitan contrastar nuestras estadísticas con lo descrito en la literatura.





## **3. Objetivos**

### **3.1 General**

- Determinar factores asociados a parto pretérmino en pacientes gestantes llevadas a apendicectomía en el régimen contributivo en Colombia durante los años 2013 a 2016.

### **3.2 Específicos**

- Determinar la incidencia de parto pretérmino en pacientes gestantes llevadas a apendicectomía pertenecientes al régimen contributivo de salud en Colombia durante los años 2013 a 2016.
- Describir las características demográficas y clínicas de mujeres llevadas a apendicectomía durante la gestación y pertenecientes al régimen contributivo de salud en Colombia durante los años 2013 a 2016.
- Estimar la incidencia de mortalidad materna, admisión materna a UCI y readmisión materna a 30 días en pacientes llevadas a apendicectomía durante el embarazo pertenecientes al régimen contributivo en Colombia durante los años 2013 a 2016.
- Determinar la incidencia de bajo peso al nacer en casos donde la madre fue intervenida con apendicectomía durante el embarazo, en población perteneciente al régimen contributivo en Colombia durante los años 2013 a 2016.
- Determinar la incidencia de apendicectomías abiertas y laparoscópicas en pacientes gestantes pertenecientes al régimen contributivo de salud en Colombia durante los años 2013 a 2016.





## **3. Metodología**

### **4.1 Tipo de estudio**

Se trató de un estudio de cohorte retrospectivo usando registros administrativos en salud

### **4.2 Población**

El estudio incluyó a todas las mujeres pertenecientes al sistema contributivo en Colombia que fueron llevadas a apendicectomía de urgencia durante el embarazo en el periodo comprendido entre enero de 2013 y noviembre de 2016 y que tenían registro de un nacimiento vivo durante el mismo periodo del estudio.

#### **4.2.1 Criterios de inclusión**

- Ser mujer gestante sin importar la edad.
- Haber sido intervenida con una apendicectomía durante la gestación entre enero de 2013 y noviembre de 2016.
- Pertenecer al régimen contributivo de salud colombiano.
- Tener registro de nacido vivo.

#### **4.2.2 Criterios de exclusión**

- Mujeres llevadas a apendicectomía antes o después de la gestación.
- Mujeres en quienes no se encontró registro de nacido vivo.

#### **4.2.3 Tamaño de la muestra**

Se incluyeron 1589 mujeres en la cohorte.

## 4.3 Fuentes de información y mediciones

La cohorte se construyó a partir de la base de datos de la UPC (Unidad de pago por capitación) de Colombia, proveniente del Sistema Integrado de Información de Protección Social de Colombia [SISPRO], dicha base provee información de los servicios de salud consumidos por la población del sistema contributivo y que son reportados por las aseguradoras con el fin de realizar el pago de estos servicios por parte del sistema de salud y a partir de la base de datos de estadísticas vitales del DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística), por medio del Registro Único de Afiliados al Sistema de Protección Social (RUAF) de donde se obtuvo el certificado de nacido vivo y el certificado de defunción para determinar las muertes maternas (18).

## 4.4 Variables

### 4.4.1 Variables del estudio

Variable	Descripción	Naturaleza	Valores
Edad	Edad del paciente en el momento de la cirugía, determinada a partir de la fecha de nacimiento declarada en la historia clínica	Categórica, ordinal	< 18 años 18-35 años >35 años
Trimestre de gestación	Trimestre de la gestación al momento de la apendicectomía, determinada a partir del registro de nacido vivo	Categórica, nominal	Primer trimestre Segundo trimestre Tercer trimestre
Apendicectomía por abordaje laparoscópico	Si la apendicetomía se realizó vía abierta o laparoscópica	Categórica, nominal	Si No
Mortalidad materna	Mortalidad materna conforme a certificado de defunción para la madre	Categórica, nominal	Si No
Región geográfica	Departamento del país donde se registró la apendicectomía	Categórica, nominal	Bogotá, Antioquia, Atlántico, Bolívar, Boyacá, Cesar, Cundinamarca, Meta, Santander, Tolima, Valle del Cauca, Otros
Drenaje de peritonitis	Si la Apendicectomía se realizó con drenaje de peritonitis	Categórica, nominal	Si No
Índice de comorbilidad obstétrico	Índice de comorbilidad calculado para la madre	Categórica, ordinal	0 1-2 ≥3

#### **4.4.2 Variables de desenlace**

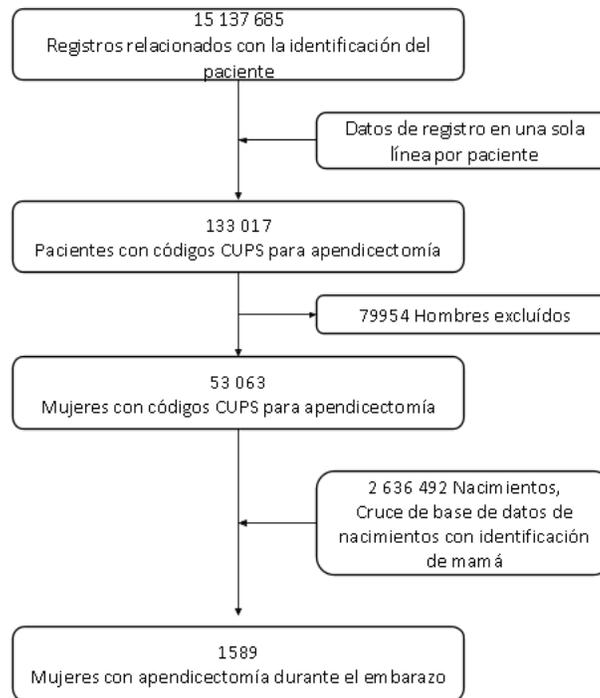
- Parto pretérmino
- Admisión materna a UCI a 30 días
- Readmisión materna hospitalaria a 30 días

#### **4.4.3 Variables de control**

- Edad de la madre
- Trimestre de gestación
- Apendicectomía con drenaje de peritonitis
- Apendicectomía vía laparoscópica
- Región geográfica donde se realizó la cirugía

### **4.6 Recolección de la información**

Fue de la base de datos de la UPC de Colombia, de donde se extrajo la totalidad de registros relacionados con una identificación asignada al paciente, se seleccionaron las líneas que correspondían a pacientes a quienes se les había ejecutado uno de los cuatro códigos CUPS (Clasificación Única de Procedimientos en Salud) seleccionados (471100, 471110, 471200, 471300), de esta totalidad se descartaron los registros para hombres. Finalmente el registro de mujeres con código CUPS para apendicectomía se cruzó con la base de datos de estadísticas vitales del DANE por medio del RUAF, obteniendo el número final de mujeres con apendicectomías durante el embarazo en el periodo de estudio. El RUAF contiene el certificado de nacido vivo, que suministra la información de todo nacido vivo en Colombia, este da identificación de la madre, el peso al nacer, y la edad gestacional. La información disponible también se cruzó con el certificado de defunción del mismo sistema de registro mencionado anteriormente, con el fin identificar las muertes maternas (18).

**Figura 4-6:** Flujograma para la selección de las pacientes incluidas en el estudio

## 4.7 Análisis de la información

Las características basales de la cohorte fueron descritas a través de frecuencias relativas para las variables categóricas, las variables continuas se describieron por la media y su desviación estándar ( $\pm$  SD). Los principales desenlaces fueron estimados en tasas por cada 100 cirugías para toda la cohorte. Los desenlaces fueron comparados con el test de Chi-cuadrado entre tener o no el desenlace acorde a la edad, trimestre, región, abordaje quirúrgico y el índice de comorbilidad obstétrico(19) (20).

En orden de establecer y controlar la confusión de los factores pronósticos, se usó un modelo de regresión logística multivariado, modelo que fue presentado con odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%(21), la significancia estadística usada fue de  $p < 0.05$ . Los factores incluidos en el modelo fueron escogidos de

acuerdo a la literatura y el criterio de los investigadores. Todos los análisis fueron realizados en Stata 15.



## **4. Consideraciones éticas**

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio clasifica como investigación sin riesgo.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Se desconocen los datos de identificación de las pacientes incluidas en el estudio. Cada línea de registro en la base de datos de la UPC se corresponde con un número asignado por el sistema que no está relacionado con el documento de identidad del sujeto. Este mismo sistema de codificación es empleado en los registros de los certificados de nacido vivo y defunción.



## 6. Logística del estudio

### 6.1 Investigadores

**Kenny Mawreny Arévalo Pereira.** Médico. Residente de IV año de especialidad en Cirugía General. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

**Giancarlo Buitrago Gutiérrez.** Médico. Magister en Epidemiología Clínica. Magister en Economía. PhD en Economía. Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia

**Rubén Ernesto Caycedo Beltrán.** Médico. Especialista en Cirugía General. Jefe de Clínicas Quirúrgicas, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Jefe del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

**Juan Sebastián Moyano Guacaneme.** Médico. Universidad Nacional de Colombia.

## 6.2 Cronograma

**Tabla 6-2:** Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	MES DEL AÑO 2019				2020	2020
	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	ENERO	JULIO
Preparación del protocolo						
Presentación al comité de ética						
Recolección y manejo de la información						
Análisis estadístico						
Documento Final						
Preparación de artículo						
Publicación del artículo en la revista de la Asociación Colombiana de Cirugía (ACC)						
Presentación del estudio ante el grupo de Cirugía General de la Universidad Nacional de Colombia						

## 6.3 Presupuesto

**Tabla 6-3:** Presupuesto

Investigadores	Costo unitario hora	Hrs/semana	No. semanas	Total
Giancarlo Buitrago	\$ 70.000	2	16	\$ 2.240.000
Kenndy Arevalo	\$ 50.000	2	16	\$ 1.600.000
Recurso Humano total	\$ 120.000	4	16	\$ 3.840.000
Software, equipos y papelería	\$ 5.000.000	1	1	\$ 5.000.000
Corrección de estilo y traducción	\$ 5.000.000	1	1	\$ 5.000.000
Total				\$ 13.840.000



## 7. Resultados

### 7.1 Análisis descriptivo

En total, 1.589 mujeres embarazadas afiliadas al sistema contributivo de Colombia, se sometieron a apendicectomía entre 2012 y 2016. Las características sociodemográficas consideradas fueron: edad, trimestre del embarazo, abordaje quirúrgico, índice obstétrico de comorbilidad y región donde se realizó la apendicectomía.

La mayoría de las mujeres embarazadas estaba entre los 18 y los 35 años de edad, con una media de  $26,43 \pm 5,79$  años; la edad gestacional al momento del parto fue de  $38,01 \pm 2,23$  semanas; el 22,03 % requirió drenaje por peritonitis; el abordaje quirúrgico abierto fue el más frecuente; la mayoría de las mujeres gestantes se operaron durante el segundo trimestre del embarazo; el índice obstétrico de comorbilidad más frecuente (76,63 %) fue 0, y Bogotá fue donde se presentó la mayor tasa de cirugías. (Tabla 7-1).

La media de peso al nacer en toda la muestra fue de  $3.042 \pm 561,76$  g. La más baja ( $2.879 \pm 73,77$  g) se presentó en las menores de 18 años; en el grupo de 18 a 35 años fue de  $3.050 \pm 15,05$  g y, en las mayores de 35 años, de  $3.058 \pm 46,29$  g. Por otra parte, según el trimestre de embarazo en que se practicó la apendicectomía, la media de peso al nacer más baja ( $2.959 \pm 35,99$  g) se encontró en el tercero; en el primero fue de  $3.082 \pm 21,68$  g y, en el segundo, de  $3.044 \pm 21,08$  g. Entre las diferentes entidades territoriales, Bogotá tuvo la media más baja de peso al nacer,  $2.923 \pm 29,05$  g.

**Tabla 7-1:** Características demográficas de las pacientes

Característica	N=1.589
Edad (años)	26,44 ± 5,79
<18	74 (4,66 %)
18-35	1.336 (85,97 %)
>35	149 (9,38 %)
<b>Trimestre</b>	
Primero	555 (34,93 %)
Segundo	749 (47,14 %)
Tercero	285 (17,94 %)
<b>Abordaje</b>	
Abierto	1.492 (93,9 %)
Laparoscópico	97 (6,10 %)
Drenaje por peritonitis	350 (22,03 %)
<b>Índice obstétrico de comorbilidad</b>	
0	1.170 (76,63 %)
1-2	354 (22,28 %)
≥3	65 (4,09 %)
<b>Región</b>	
Atlántico	264 (16,61 %)
Bogotá	442 (27,82 %)
Central	302 (19,01 %)
Oriental	372 (23,41 %)
Pacífica	170 (10,7 %)
Otros departamentos	39 (2,45 %)

## 7.2 Análisis univariado

Las tasas de parto prematuro, de admisión materna a unidad de cuidados intensivos, de rehospitalización materna, de bajo peso al nacer y de mortalidad materna a los 30 días, fueron de 12,08 %, 9,75 %, 16,93 %, 3,34 % y 0,13 %, respectivamente.

En la tabla 7- 2 se muestran los principales resultados con respecto a las variables posiblemente predictoras. En la tabla se puede observar que el parto pretérmino es más frecuente en menores de 18 años, en el tercer trimestre, con un índice de comorbilidad de 3 o más y en Bogotá. En lo que respecta a la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos a 30 días, fue más frecuente en menores de 18 años, en el tercer trimestre, con un índice de comorbilidad de 3 o más y en la región Atlántica. Por último, la tasa de rehospitalización a 30 días fue mayor en mayores de 35 años, en el tercer trimestre, con un índice de comorbilidad de 3 o más y en los otros departamentos. La necesidad de drenaje por peritonitis mostró diferencias estadísticamente significativas para todos los resultados.

**Tabla 7-2:** Principales resultados para el embarazo

Característica	PP/Total (tasa por 100 cirugías)	p	Admisión en UCI a 30 días/Total (tasa por 100 cirugías)	p	Readmisión a 30 días/Total (tasa por 100 cirugías)	p
<b>Edad (años)</b>						
<18	16/74 (21,62)		10/74 (13,51)		3/74 (17,57)	
18-35	159/1336 (11,64)		130/1366 (9,52)		227/1366 (16,62)	
>35	17/149 (11,41)	0,04	15/149 (10,07)	0,52	29/149 (19,46)	0,67
<b>Trimestre</b>						
Primero	56/555(10,09)		39/555 (7,03)		99/555 (17,84)	
Segundo	82/749 (10,95)		72/749 (9,61)		112/749 (14,95)	
Tercero	54/285 (18,95)	0,00	44/285 (15,44)	0,00	58/285 (20,35)	0,09
<b>Drenaje de peritonitis</b>	53/350 (15,14)	0,05	69/350 (19,71)	0,00	81/350 (23,14)	0,00
<b>Índice obstétrico de comorbilidad</b>						
0	135/1,170 (11,54)		92/1,170 (7,86)		190/1,170 (16,24)	
1-2	43/354 (12,15)		44/354 (12,43)		61/354 (17,23)	
≥3	14/65 (21,54)	0,06	19/65 (29,23)	0,00	18/65 (27,69)	0,06
<b>Región</b>						
Atlántico	26/264 (9,85)		44/264 (16,67)		60/264 (22,73)	
Bogotá	74/442 (16,74)		50/442 (11,31)		100/442 (22,62)	
Central	30/302 (9,93)		21/302 (6,95)		26/302 (8,61)	
Oriental	40/372 (10,75)		25/372 (6,72)		55/372 (14,78)	
Pacífica	19/170 (11,18)		13/170 (7,65)		18/170 (10,59)	
Otros departamentos	3/39 (7,69)	0,02	2/39 (9,75)	0,00	10/39 (25,64)	0,00
<b>Total</b>	192/1.589 (12,08)		155/1.589 (9,75)		269/1.589 (16,93)	

PP: parto prematuro; UCI: unidad de cuidados intensivos

### 7.3 Análisis multivariado

En la tabla 7-3 se muestra el modelo de regresión logística multivariado para el parto prematuro; se encontró aumento del riesgo en mujeres menores de 18 años en comparación con las de 18 a 35 años. La mayor razón de momios (*Odds Ratio*, OR) fue estadísticamente significativa ( $p$  menor de 0,05) al comparar las mujeres gestantes sometidas al procedimiento en el tercer trimestre de embarazo con aquellas en el primer trimestre, cuando hubo necesidad de drenaje peritoneal, y con un índice de comorbilidad mayor de 3 en comparación a las que tenían un puntaje de 0; además, el riesgo de parto pretérmino fue menor en otras entidades territoriales de Colombia en comparación con el de Bogotá.

**Tabla 7-3:** Factores pronósticos para parto pretérmino

Característica	OR	IC 95%	p
<b>Edad (años)</b>			
<18	1,00		
18-35	0,47	[0,26 - 0,85]	0,01
>35	0,35	[0,15 - 0,81]	0,01
<b>Trimestre</b>			
Primero	1,00		
Segundo	1,13	[0,78 - 1,62]	0,53
Tercero	2,05	[1,35 - 3,13]	0,00
<b>Abordaje</b>			
Laparoscópico	0,70	[0,34 - 1,46]	0,35
Drenaje por peritonitis	1,43	[1,00 - 2,05]	0,05
<b>Índice obstétrico de comorbilidad</b>			
0	1,00		
1-2	1,25	[0,81 - 1,93]	0,32
≥3	2,36	[1,20 - 4,62]	0,01
<b>Entidad territorial</b>			
Bogotá	1,00		
Antioquia	0,35	[0,18 - 0,66]	0,00
Atlántico	0,30	[0,13 - 0,70]	0,01
Bolívar	0,83	[0,35 - 1,98]	0,68
Boyacá	0,49	[0,17 - 1,43]	0,19
Cesar	0,25	[0,08 - 0,72]	0,01
Cundinamarca	0,49	[0,24 - 0,99]	0,05
Meta	0,58	[0,20 - 1,48]	0,18
Santander	0,66	[0,35 - 1,21]	0,18
Tolima	0,55	[0,20 - 1,48]	0,23
Valle del Cauca	0,54	[0,30 - 1,00]	0,05
Otros	0,64	[0,40 - 1,01]	0,06

En la tabla 7-4 se encuentra el modelo de regresión logística multivariado para la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos; se encontró un aumento del riesgo en mujeres menores de 18 años en comparación con aquellas de 18 a 35 años, con drenaje por peritonitis y con aumento del índice de comorbilidad comparado con aquellas con puntaje de 0. Además, nuevamente se encontraron diferencias entre otras entidades territoriales y Bogotá. En la tabla 7-5 se muestra el modelo para rehospitalización a 30 días; solamente se encontró asociación estadística entre el drenaje peritoneal y un índice de comorbilidad de 3 o más.

**Tabla 7-4:** Factores pronósticos para admisión materna a UCI a 30 días

Característica	OR	IC 95 %	p
<b>Edad (años)</b>			
<18	1,00		
18-35	0,60	[0,28 - 1,26]	0,18
>35	0,35	[0,13 - 0,94]	0,04
<b>Trimestre</b>			
Primero	1,00		
Segundo	1,31	[0,85 - 2,01]	0,22
Tercero	2,07	[1,26 - 3,40]	0,00
<b>Abordaje</b>			
Laparoscópico	1,62	[0,76 - 3,48]	0,21
Drenaje por peritonitis	3,63	[2,47 - 5,31]	0,00
<b>Índice obstétrico de comorbilidad</b>			
0			
1-2	2,12	[1,35 - 3,32]	0,00
≥3	6,02	[3,07 - 11,81]	0,00
<b>Entidad territorial</b>			
Bogotá	1,00		
Antioquia	0,25	[0,10 - 0,62]	0,00
Atlántico	0,98	[0,51 - 1,88]	0,96
Bolívar	3,85	[1,79 - 8,27]	0,00
Boyacá	NA	NA	NA
Cesar	0,47	[0,17 - 1,30]	0,14
Cundinamarca	0,38	[0,15 - 1,00]	0,05
Meta	0,79	[0,33 - 1,88]	0,59
Santander	0,92	[0,46 - 1,85]	0,82
Tolima	1,32	[0,53 - 3,29]	0,55
Valle del Cauca	0,36	[0,16 - 0,79]	0,01
Otros	0,65	[0,37 - 1,13]	0,13

NA: no aplica (sin hospitalizaciones en la unidad de cuidados intensivos)

**Tabla 7-5:** Factores pronósticos para readmisión materna a 30 días

Característica	OR	IC 95%	p
<b>Edad (años)</b>			
<18	1,00		
18-35	0,98	[0,52 - 1,85]	0,96
>35	0,99	[0,44 - 2,22]	0,98
<b>Trimestre</b>			
Primero	1,00		
Segundo	0,83	[0,61 - 1,12]	0,22
Tercero	1,00	[0,68 - 1,47]	0,99
<b>Abordaje</b>			
Laparoscópico	1,01	[0,56 - 1,80]	0,98
Drenaje por peritonitis	1,64	[1,20 - 2,23]	0,00
<b>Índice obstétrico de comorbilidad</b>			
0	1,00		
1-2	1,15	[0,78 - 1,70]	0,49
≥3	2,16	[1,16 - 4,00]	0,02
<b>Entidad territorial</b>			
Bogotá	1,00		
Antioquia	0,18	[0,09 - 0,38]	0,00
Atlántico	0,82	[0,48 - 1,40]	0,46
Bolívar	0,54	[0,22 - 1,33]	0,18
Boyacá	1,04	[0,49 - 2,20]	0,92
Cesar	1,60	[0,85 - 3,00]	0,14
Cundinamarca	0,71	[0,41 - 1,22]	0,21
Meta	0,44	[0,20 - 0,95]	0,04
Santander	0,41	[0,22 - 0,77]	0,01
Tolima	0,91	[0,42 - 1,99]	0,81
Valle del Cauca	0,33	[0,17 - 0,61]	0,00
Otros	0,61	[0,40 - 0,92]	0,02



## 8. Discusión

Este estudio evaluó una muestra representativa nacional de 1589 mujeres embarazadas a quienes se les realizó apendicectomía. Este es el primer estudio que reporta los desenlaces de esta intervención quirúrgica en Colombia y en Latinoamérica para este grupo poblacional. Múltiples estudios se han diseñado con el fin de comparar resultados entre el abordaje abierto y laparoscópico de la apendicectomía(14). En un meta-análisis realizado por Prodromidou et al. publicado recientemente que incluyó 20 estudios de 7 países desarrollados, se concluyó que la literatura actual no permite establecer el abordaje ideal en base a los desenlaces, entre ellos el parto pretérmino (10) (15).

Aunque existen pocos datos poblacionales no sesgados por experiencias específicas, la literatura reporta tasas de parto pretérmino de entre 8.2-11.4 por 100-cirugías (6) (15) (16), en nuestro estudio la tasa estimada fue de 12.06 por 100-cirugías, este incremento puede ser explicado probablemente por el contexto sociodemográfico de un país como Colombia. Igualmente la mayor tasa de apendicectomías se registró en el primer y segundo trimestre de embarazo, lo que está acorde con lo revisado en la literatura(21).

Los datos obtenidos a partir de esta cohorte muestran una asociación entre el trimestre del embarazo en el cual se ejecutó la apendicectomía con el parto pretérmino, información que concuerda con lo encontrado en otros estudios(22) (23) (24). Esto se puede explicar porque con el aumento de la edad gestacional se pierde correlación diagnóstica resultando en una mayor tasa de perforación y por consiguiente de complicaciones que incluye la peritonitis (25) (26). Por otro lado, la evidencia sugiere que la respuesta inflamatoria puede desencadenar los mecanismos de parto, a partir de una desregulación de las vías inflamatorias, riesgo que se aumenta a medida que transcurre el embarazo(27) (28), por consiguiente aunado a la presencia de peritonitis se explica el riesgo para presentar los diferentes desenlace de parto pretérmino, ingreso a UCI y readmisión materna observados en nuestro estudio.

En las mujeres jóvenes embarazadas existe un riesgo acumulado para complicaciones relacionadas con la apendicitis aguda, hecho que se puede explicar por pertenecer al grupo etáreo de mayor incidencia de esta patología(29), y por otra parte por los riesgos inherentes a desarrollar resultados adversos propios de gestantes adolescentes, entre ellos a una mayor frecuencia de parto pretérmino (30) (31) (32). Por otro lado se encontró que el desenlace de peso al nacer tiene los mismos factores que el parto pretérmino, hecho que puede explicarse dado a la prematurez de los recién nacidos.

Nosotros incluimos en nuestro análisis el índice de comorbilidad obstétrico el cual ha servido para predecir lesión terminal de órgano, muerte e ingreso a UCI (33). Al revisar la literatura no encontramos que se haya usado en el contexto de cirugía en el embarazo. En este estudio, el índice de comorbilidad obstétrico fue un predictor individual para parto pretérmino, admisión a uci a 30 días y readmisión materna. Al ser Bogotá la principal ciudad de Colombia, agrupa la mayor cantidad de pacientes de más alta complejidad, incluyendo mujeres embarazadas de alto riesgo obstétrico provenientes de la periferia del país, en donde se cuentan con servicios de salud de menor calidad y recursos limitados, esto puede justificar parte del riesgo calculado para esta ciudad con cada uno de los desenlaces, situación que puede acarrear demoras en la atención y con ello impacto en la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal.

La principal limitación se basa en el hecho de tener como fuente de información datos retrospectivos de un registro de datos administrativos por lo que no se permite controlar diversas variables clínicas que pudieran afectar la asociación con los desenlaces. Para el caso de parto pretérmino otras posibles causas ajenas a la intervención quirúrgica justificaría el resultado en algunos casos(34), sin embargo parece ser que la apendicectomía es un estímulo suficiente para desencadenar parto pretérmino(16) (17). El sistema contributivo en Colombia representa una población con condiciones sociodemográficas superiores al de los habitantes adscritos al régimen subsidiado por lo que se podría asumir que el acceso a servicios de salud se ve influenciado por esta situación y por consiguiente a resultados más desfavorables. Aun así la muestra de este estudio es un

representativo de la población colombiana y por lo tanto da información fiable de los desenlaces evaluados.

## 9. Conclusiones

Este estudio establece los factores pronósticos asociados con el parto pretérmino en mujeres embarazadas a quienes se les practicó apendicectomía. Se encontró que la tasa de parto pretérmino estuvo asociada con una edad menor de 18 años, la cirugía durante el tercer trimestre y un índice de comorbilidad de 3 o más. Además, se encontraron diferencias regionales que sugieren una concentración de los servicios obstétricos en Bogotá.

Este es el primer estudio en Colombia y América Latina que informa los resultados desfavorables asociados con la apendicectomía durante el embarazo.

## 9. Bibliografía

1. Barber-Millet S, Bueno-Lledó J, Granero-Castro P, Gómez- Gavara I, Ballester-Pla N, García-Domínguez R. Update on the management of non-obstetric acute abdomen in pregnant patients. *Cir Esp Engl Ed.* 2016;94:257-65. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.11.001>
2. Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc.* 2011;25:3479. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1927-3>
3. Augustin G, Majerovic M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.07.052>
4. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women. *Surgery.* 2009;146:358-66. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.03.033>
5. Allaert SEG, Carlier SPK, Weyne LPG, Vertommen DJ, Dutré PEI, Desmet MB. First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58:119-23.
6. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005;190:467-73. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.03.033>

7. Balinskaite V, Bottle A, Sodhi V, Rivers A, Bennett PR, Brett SJ, et al. The risk of adverse pregnancy outcomes following nonobstetric surgery during pregnancy: Estimates from a retrospective cohort study of 6.5 million pregnancies. *Ann Surg.* 2017;266:260-6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001976>
8. Aylin P, Bennett P, Bottle A, Brett S, Sodhi V, Rivers A, et al. Estimating the risk of adverse birth outcomes in pregnant women undergoing non-obstetric surgery using routinely collected NHS data: An observational study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016. Fecha de consulta: 24 de marzo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390252/>
9. Behrman RE, Butler AS, editors. Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press (US); 2007 Fecha de consulta: 24 de marzo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/>
10. Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics.* 2000;105:325-31. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.325>
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.* 2012;379:2162-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
12. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). OECD Reviews of Health Systems: Colombia, 2015 Fecha de consulta: Junio de 2019 Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264248908>

13. Sadot E, Telem DA, Arora M, Butala P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopy: a safe approach to appendicitis during pregnancy. *Surg Endosc.* 2010 Feb 1;24(2):383–9.
14. Wilasrusmee C, Sukrat B, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg.* 2012;99:1470-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.8889>
15. Prodromidou A, Machairas N, Kostakis ID, Molmenti E, Spartalis E, Kakkos A, et al. Outcomes after open and laparoscopic appendectomy during pregnancy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:40-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.010>
16. Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T, Ford JB. Appendectomy during pregnancy and the risk of preterm birth: A population data linkage study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59:45-53. <https://doi.org/10.1111/ajo.12807>
17. Wei P-L, Keller JJ, Liang H-H, Lin H-C. Acute appendicitis and adverse pregnancy outcomes: A nationwide population- based study. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1204-11. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1858-x>
18. Cendales R, Pardo C. Quality of death certification in Colombia. *Colomb Médica.* 2018;49:121-127. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3155>
19. Bateman BT, Mhyre JM, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Fischer MA, Creanga AA, et al. Development of a comorbidity index for use in obstetric patients. *Obstet Gynecol.* 2013;122: 957-65. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a603bb>
20. Metcalfe A, Lix L, Johnson J, Currie G, Lyon A, Bernier F, et al. Validation of an obstetric comorbidity index in an external population. *Bjog.* 2015;122:1748-55. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13254>

21. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1373-9. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(96)00236-3)
22. Walsh CA, Tang T, Walsh SR. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: A systematic review. *Int J Surg Lond Engl.* 2008;6:339-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2008.01.006>
23. Kammerer WS. Nonobstetric surgery during pregnancy. *Med Clin North Am.* 1979;63:1157-64. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31633-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31633-9)
24. Yilmaz HG, Akgun Y, Bac B, Celik Y. Acute appendicitis in pregnancy - risk factors associated with principal outcomes: A case control study. *Int J Surg.* 2007;5:192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2006.05.005>
25. Bhandari TR, Shahi S, Acharya S. Acute appendicitis in pregnancy and the developing world. *International Scholarly Research Notices.* 2017. Fecha de consulta: 24 de marzo de 2019. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2017/2636759/>  
<https://doi.org/10.1155/2017/2636759>
26. Davoodabadi A, Davoodabadi H, Akbari H, Janzamani M. Appendicitis in pregnancy: Presentation, management and complications. *Zahedan J Res Med Sci.* 2016;18(7):e7557.. Fecha de consulta: 24 de marzo de 2019. Disponible en: <http://zjrms.com/en/articles/7557.html> <https://doi.org/10.17795/zjrms-7557>
27. Ravanos K, Dagklis T, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: A review. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:679-83. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1076783>

- 
28. Lim R, Barker G, Lappas M. Activation of AMPK in human fetal membranes alleviates infection-induced expression of pro-inflammatory and pro-labour mediators. *Placenta*. 2015;36:454-62. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.01.007>
29. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 2006;333:530-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.38940.664363.AE>
30. Lao TT, Ho LF. The obstetric implications of teenage pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1997;12:2303-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.10.2303>
31. Black AY, Fleming NA, Rome ES. Pregnancy in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*. 2012;23:123-38, xi.
32. Kumar A, Singh T, Basu S, Pandey S, Bhargava V. Outcome of teenage pregnancy. *Indian J Pediatr*. 2007;74:927- <https://doi.org/10.1007/s12098-007-0171-2>
33. Bateman BT, Gagne JJ. The Obstetric Comorbidity Index predicts severe maternal morbidity. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122:1756-1756. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13297>
34. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:68-73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>

