



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TÍTULO

**“IMPACTO DE LA BILIRRUBINA SÉRICA TOTAL SOBRE ESTANCIA  
HOSPITALARIA Y MORTALIDAD EN SU USO COMO BIOMARCADOR  
PREDICTIVO PREQUIRÚRGICO DE PERFORACIÓN APENDICULAR.”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL.

PRESENTA:

DIANA CECILIA RAMOS ARMENGOL.

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN CARLOS RIVERA MARTÍNEZ.

CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.**

---

DR. JESÚS ARENAS OSUNA  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

DR. JUAN CARLOS RIVERA MARTÍNEZ  
ASESOR DE TESIS.

---

DRA. DIANA CECILIA RAMOS ARMENGOL  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGÍA GENERAL

NÚMERO DE REGISTRO: R:2023-3501-052.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi asesor de tesis, Dr. Juan Carlos Rivera Martínez, por todo su tiempo y apoyo brindado para la realización de esta tesis.

A todos los profesores que tuve a lo largo de la residencia médica, por brindar sus conocimientos en el campo de la Cirugía General de forma desinteresada para mi desarrollo profesional.

## **DEDICATORIAS.**

A mis padres, Norma Cecilia Armengol Kelly y Melesio Eloy Ramos Viazcán, que a lo largo de mi vida me han brindado su apoyo incondicional, sin el cual no habría sido posible lograr esta meta. No hay palabras para expresar toda la gratitud que siento. Este logro es de ustedes. Los llevo en mi corazón.

A mi hermano, Eduardo Eloy Ramos Armengol, por siempre creer en mi y darme la fortaleza necesaria para finalizar esta meta. Agradezco tu apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida. Te llevo en mi corazón.

## **CONTENIDO.**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
Introducción.....	9
Anatomía.....	9
Etiopatogenia.....	9
Clasificación.....	10
Manifestaciones clínicas.....	10
Diagnóstico.....	11
Tratamiento.....	12
Biomarcadores.....	12
Fisiología de la bilirrubina. Antecedentes.....	13
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
Objetivos generales.....	18
Objetivos específicos.....	18
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>19</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
Criterios de selección.....	20
Cálculo del tamaño muestral.....	21
<b>DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES...22</b>	
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>25</b>
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL.....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>41</b>

<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>42</b>
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>49</b>
<b>Instrumento de recolección de datos.....</b>	<b>49</b>
<b>Carta de autorización.....</b>	<b>50</b>
<b>Carta de confidencialidad de datos.....</b>	<b>51</b>
<b>Carta de no conflicto de interés.....</b>	<b>53</b>
<b>Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado.....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>56</b>

## **RESUMEN.**

**Título:** Impacto de la bilirrubina sérica total sobre estancia hospitalaria y mortalidad en su uso como biomarcador predictivo prequirúrgico de perforación apendicular.

**Material y métodos:** Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda posoperados de apendicectomía convencional o laparoscópica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo del 01 enero 2018 al 01 enero 2023. Se realizó un análisis estadístico descriptivo con pruebas chi cuadrada para variables cualitativas y T student para grupos independientes o U Mann Whitney para variables cuantitativas. Se realizó curvas de supervivencia con prueba de Log Rank. Se empleó el análisis multivariable de regresión de Cox para las variables de estancia intrahospitalaria y mortalidad.

**Resultados:** La bilirrubina sérica total con punto de corte de 1.3 mg/dl tiene un valor predictivo positivo del 94.6% para perforación apendicular. La mortalidad en pacientes con apendicitis complicada es del 2% y del 0% en pacientes con apendicitis no complicada. La estancia hospitalaria es de 5 días en pacientes con apendicitis complicada y de 2 días en pacientes con apendicitis no complicada.

**Conclusiones:** Se propone integrar la valoración de los niveles séricos de bilirrubina en la atención de los pacientes con cuadros sospechosos de apendicitis para determinar preoperatoriamente cuáles de ellos podrían desarrollar cuadros de apendicitis complicada priorizando su tratamiento con el fin de optimizar los recursos, tanto materiales como financieros, destinados a la atención de estos pacientes.

**Palabras clave:** bilirrubina total sérica, perforación apendicular, mortalidad, estancia hospitalaria.

## **ABSTRACT.**

**Title:** Impact of total serum bilirubin on hospital stay and mortality in its use as a pre-surgical predictive biomarker of appendiceal perforation.

**Material and methods:** Cross-sectional, observational, retrospective, and analytical study. Patients diagnosed with acute appendicitis postoperative conventional or laparoscopic appendectomy at Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza were included during the period from January 1, 2018 to January 1, 2023. A descriptive statistical analysis was performed with chi-square tests for qualitative variables and T student for independent groups or U Mann Whitney for quantitative variables. Survival curves with Log Rank test were performed; as well as the multivariate Cox regression analysis was used for the variables of hospital stay and mortality.

**Results:** Total serum bilirubin with a cut-off point of 1.3 mg/dl has a positive predictive value of 94.6% for appendiceal perforation. Mortality in patients with complicated appendicitis is 2% and 0% in patients with uncomplicated appendicitis. The hospital stay is 5 days in patients with complicated appendicitis and 2 days in patients with uncomplicated appendicitis.

**Conclusions:** It is proposed to integrate the assessment of serum bilirubin levels in the care of patients with suspected appendicitis to determine preoperatively which of them could develop complicated appendicitis, prioritizing their treatment to optimize resources, both material and funds, earmarked for the care of these patients.

**Keywords:** total serum bilirubin, appendiceal perforation, mortality, hospital stay.

## **MARCO TEÓRICO.**

### ***Introducción.***

La apendicitis aguda es definida por la Asociación Mexicana de Cirugía General, como la infiltración de leucocitos a la membrana basal del apéndice cecal (17). Se trata de la entidad patológica abdominal no traumática más frecuente que requiere resolución quirúrgica a nivel mundial; ocurre con más frecuencia entre la segunda y tercera década de la vida, siendo el riesgo general de por vida de desarrollarla del 8.6% para hombres y 6.7% para mujeres; observándose una relación hombre: mujer del 1.4:1 (1). Presenta una incidencia de 1.5 a 1.9 casos por cada 1000 habitantes a nivel mundial. En México se ha reportado que una de cada 15-20 personas presentará apendicitis aguda en algún momento de su vida (17).

### ***Anatomía.***

El apéndice vermiforme es un divertículo verdadero localizado en la pared posteromedial del ciego, a 1.7 cm de la válvula ileocecal, sitio de convergencia de las tenias colónicas; su longitud promedio es de 91.2 y 80.3 mm en hombres y mujeres, respectivamente. Se relaciona anatómicamente de forma posterior, con el músculo iliopsoas y el plexo lumbar; de forma anterior, con la pared abdominal. Su irrigación está dada por la arteria apendicular, rama terminal de la arteria ileocólica. La punta del apéndice puede dirigirse hacia diferentes localizaciones, debido a la variabilidad de movilidad otorgada por el mesoapéndice; reportándose las siguientes: retrocecal (41%), pélvica (28%), subcecal (11%), postileal (9%), paracecal (7%) y preileal (4%). (17).

### ***Etiopatogenia.***

El apéndice cecal funciona como reservorio de microbiota anaeróbica, siendo *E. coli* y *Bacteroides spp* las bacterias más frecuentes.

El evento patogénico central de la apendicitis aguda es la obstrucción de la luz apendicular, la cual puede ser secundaria a fecalitos, hiperplasia linfoide, cuerpos extraños, parásitos y tumores. La inflamación de la pared apendicular ocasiona

congestión vascular, isquemia y perforación con el subsecuente desarrollo de abscesos localizados o peritonitis generalizada. La perforación apendicular se ha correlacionado con un cuadro evolutivo mayor a 48 horas (2).

### ***Clasificación.***

La apendicitis aguda se clasifica como no complicada y complicada.

La apendicitis aguda no complicada puede ser catarral, la cual se caracteriza por infiltración de leucocitos polimorfonucleares y ulceraciones en la mucosa; o flemonosa, caracterizada por infiltración edematosa que abarca toda la pared apendicular. Mortalidad reportada del 0.1% al 0.5% (4).

La apendicitis aguda complicada se clasifica en: gangrenosa o perforada. Es probable que la perforación sea la consecuencia de una gangrena localizada de la pared apendicular. En adultos la incidencia de perforación apendicular es del 13-37%; con una mortalidad reportada del 3% al 15% (4).

### ***Manifestaciones clínicas.***

El cuadro clínico de la apendicitis aguda se caracteriza por dolor abdominal periumbilical y epigástrico el cual migra hacia el cuadrante inferior derecho (50 a 60% de los pacientes); posteriormente se agrega náuseas y vómito, así como fiebre. A la exploración física el punto máximo de dolor abdominal corresponde al punto de McBurney (localizado a dos tercios del ombligo en una línea trazada del ombligo a la espina iliaca anterosuperior derecha). Se han reportado en 40 % de los pacientes con apendicitis aguda otros signos clínicos, como son: Blumberg (dolor ante la descompresión brusca en la fosa iliaca derecha), Rovsing (palpación en la fosa iliaca izquierda con dolor referido a la fosa contralateral), psoas (dolor en fosa iliaca derecha por la extensión de la cadera derecha) y obturador (dolor en la fosa iliaca derecha tras la flexión y rotación interna de la cadera derecha) (2).

## ***Diagnóstico.***

La eficacia diagnóstica mediante la exploración física es del 75 y 90%; por lo que se han elaborado sistemas de puntuación diagnóstica que combinan los signos clínicos con marcadores séricos de inflamación (2).

A nivel global se han establecido los siguientes sistemas de puntuación: puntaje de Alvarado, puntaje AIR (Appendicitis Inflammatory Response), puntaje AAS (Adult Appendicitis Score), puntaje RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha), puntaje Ohmann, puntaje Lintula, puntaje Tzanakis, puntaje Fenyo-Lindberg, puntaje modificado de Alvarado y puntaje de Christian (9).

El puntaje de Alvarado es ampliamente citado y adoptado en la atención clínica de rutina. Sin embargo, la puntuación de Alvarado carece de especificidad. El RIPASA se desarrolló explícitamente para población asiática. El metaanálisis de Frountzas et. al. (17) compara RIPASA con Alvarado observándose una mayor precisión para la puntuación de RIPASA. En un ensayo realizado por Andersson et al, reporta que la puntuación AIR tiene una alta sensibilidad para la apendicitis complicada.

De los otros sistemas de puntuación mencionados previamente, sus estudios de validación son pocos, por lo que su utilidad en la práctica clínica se ve limitada (9).

La guía internacional WSES (World Society of Emergency Surgery) 2020 establece un algoritmo en el cual se emplea la puntuación Alvarado, AIR o AAS para clasificar a los pacientes que cursan con dolor abdominal, en riesgo bajo, moderado y alto de padecer apendicitis aguda. Los pacientes con riesgo bajo deberán ser estudiados para descartar otras causas de dolor abdominal. A los pacientes con riesgo moderado se recomienda la realización de ultrasonido abdominal, si éste resulta inconcluso se procede a la tomografía computada o a la resonancia magnética. Un metaanálisis de 14 estudios realizado por Karul M, reporta que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía es del 86 y el 81%, respectivamente, con menor precisión diagnóstica que la tomografía computada (sensibilidad 91% y especificidad 90%) (20). Los pacientes con riesgo alto deberán de someterse a intervención quirúrgica sin realización previa de estudios de imagen (9).

### ***Tratamiento.***

De manera universal el manejo estándar de la apendicitis aguda es quirúrgico (17).

Metaanálisis y revisiones sistemáticas recientes han concluido que la mayoría de los pacientes que cursan con un cuadro apendicular no complicado pueden ser tratados con antibioticoterapia. El tratamiento consiste en la administración intravenosa de antibióticos con posterior ingesta oral de los mismos por 7-10 días. Los regímenes antibióticos recomendados son: amoxicilina/clavulanato 1.2-2.2 g cada 6 horas o ceftriaxona 2 gr cada 24 horas+ metronidazol 500 mg cada 6 horas o cefotaxima 2 gr cada 8 horas + metronidazol 500 mg cada 6 horas . El éxito del manejo no quirúrgico requiere de una adecuada selección y exclusión de pacientes con apendicitis aguda gangrenosa, abscesos intraabdominales y peritonitis difusa (22). El metaanálisis realizado por Harnoss reporta una recurrencia sintomática a un año del 27.4% posterior al tratamiento antibiótico (21).

El tratamiento quirúrgico puede ser realizado por técnica laparoscópica o técnica convencional. El manejo laparoscópico se asocia a mayor tiempo quirúrgico y mayor costo operativo; sin embargo, los pacientes cursan con menor dolor postoperatorio, menos tiempo de hospitalización, así como reinicio de actividades laborales de forma temprana.

En la actualidad, se recomienda el abordaje laparoscópico en lugar del convencional, tanto para casos de apendicitis aguda no complicada como complicada. (22).

### ***Biomarcadores.***

En la práctica clínica es de importancia definir si el paciente cursa con un cuadro de apendicitis aguda complicado, ya que esto eleva la morbimortalidad perioperatoria, así como los costos hospitalarios debido a estancia prolongada (17).

Por lo anterior, se han investigado biomarcadores para el diagnóstico preoperatorio de cuadros de apendicitis aguda complicados (1,12). Dentro de los biomarcadores estudiados, se ha analizado la elevación de la cuenta leucocitaria y la proteína C reactiva; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estas pruebas de laboratorio

para el diagnóstico de apendicitis aguda se encuentran reportadas de 62 a 75% y 57 a 87% respectivamente. Por lo anterior se han propuesto otros, como la bilirrubina (2).

### ***Fisiología de la bilirrubina.***

La bilirrubina es un producto del catabolismo del hemo, contenido principalmente en la hemoglobina de los eritrocitos. La bilirrubina es lipófila; por lo que se encuentra ligada a la albúmina, lo que le permite ser capturada por los hepatocitos en su polo sinusoidal por difusión pasiva. Se conjuga en el retículo endoplásmico con el ácido glucurónico para formar mono y diglucuronidos gracias a la UDP-glucoroniltransferasa. La bilirrubina conjugada es hidrosoluble. Una pequeña parte de la bilirrubina conjugada es captada en la membrana sinusoidal por la proteína ABCC3 y liberada en la sangre; la bilirrubina conjugada puede ser recaptada por el hepatocito utilizando polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP B1/B3). La mayor parte de la bilirrubina conjugada es secretada hacia el canalículo biliar por una proteína de membrana, ABCC2 o MRP 2. La conjugación y el transporte canalicular están regulados positivamente por dos factores de transcripción, el receptor de pregnano X (PXR) y el receptor constitutivo de androstano (CAR) (23).

### ***Antecedentes.***

La bilirrubina se ha sugerido como un posible marcador de apendicitis aguda complicada, ya que su elevación ocurre comúnmente en pacientes con condición séptica (3).

Se ha propuesto que la elevación sérica de bilirrubina puede ser debida a la traslocación de bacterias gram negativas (*E. coli* y *Bacteroides fragilis*) del apéndice cecal al sistema portal hepático, lo que condiciona una sobrecarga en la capacidad fagocítica de las células de Kupffer con el consecuente daño de los hepatocitos (4). Por otra parte, se ha observado que las endotoxinas producidas por los bacilos gram negativos causan inhibición, mediada por citocinas (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral), de los mecanismos de transporte de las sales biliares llevando a

colestasis (7). Además, la hemólisis inducida por sepsis es un factor mayor que contribuye a la elevación de bilirrubina sérica (12).

Ramasamy Ramu T, en el año 2018, realizó un estudio prospectivo con el fin de identificar si la elevación de bilirrubina sérica tiene un potencial predictivo en la perforación apendicular. Se estudió un total de 378 pacientes, de los cuales el 18% cursó con perforación apendicular. Del total de 67 perforaciones existentes, el 90% presentó hiperbilirrubinemia. La bilirrubina sérica total con punto de corte  $>1.3$  mg para perforación apendicular tuvo una sensibilidad del 80%, especificidad del 89%, valor predictivo positivo del 93% y valor predictivo negativo del 96%. Por lo anterior, se concluye que los niveles de bilirrubina podrían ser predictivos de perforación apendicular (14).

En el año 2020, Zosimas Dimitrios realizó un estudio cuyo objetivo fue evaluar el papel de los parámetros bioquímicos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Se revisaron todos los casos durante un año en un sólo hospital; los valores de la mediana de glóbulos blancos, proteína C reactiva y bilirrubina sérica total al ingreso se asociaron con el reporte histopatológico final; la bilirrubina sérica tuvo una especificidad del 88% y una precisión diagnóstica del 40%(15).

En el estudio realizado por Sabyasachi Bakshi se describe que del total de los sujetos incluidos, el 37.2% presentaban apendicitis aguda y elevación de bilirrubina. De 35 pacientes con diagnóstico de apendicitis complicada el 91.4% presentaron elevación de bilirrubina total. La sensibilidad de la bilirrubina sérica total en la predicción de apendicitis complicada se encontró un 91,43% (IC95%; 76,94 a 98,19), mientras que la especificidad de esta prueba fue de 88,00% (IC95%;78,43 a 94,36). El estudio concluye que la estimación de niveles séricos de bilirrubina es un método simple, barato y disponible en los hospitales para usarse como predictor de apendicitis aguda complicada(4).

## JUSTIFICACIÓN.

La apendicitis aguda puede presentarse con manifestaciones clínicas vagas, dificultando su diagnóstico oportuno; lo que conlleva a un incremento en los días de estancia hospitalaria y de mortalidad; con el subsecuente aumento de costos hospitalarios. Se ha demostrado que el costo de la apendicectomía, sin importar si es abierta o laparoscópica incrementa a un 263.5% más cuando existen complicaciones. Aunado a ello, los días de estancia hospitalaria incrementan de un promedio general de 2.8 días a 9.18 días en aquellas apendicitis complicadas (27). La tasa de mortalidad en pacientes con apendicitis no complicada es de 0.3%, sin embargo, aumenta a 6% en pacientes con una presentación complicada (4). A pesar de que existen diferentes sistemas de puntuación para determinar el riesgo de padecer apendicitis aguda; en la actualidad no existe alguna escala que prediga si se cursa con un cuadro apendicular complicado. Existen distintos biomarcadores, como el conteo de células blancas, que son predictores de apendicitis aguda; no obstante, estos marcadores no diferencian entre un cuadro no complicado y complicado. Se ha propuesto a la bilirrubina sérica total como un probable biomarcador de perforación apendicular. La bilirrubina sérica es un biomarcador de bajo costo, que se solicita de rutina. En México muchos de los hospitales carecen de biomarcadores más costosos como lo son la Proteína C reactiva, procalcitonina o estudios de imagen; por lo cual, el uso de un biomarcador sérico, sencillo y de bajo costo podría ser de utilidad para determinar manejo conservador o quirúrgico, en casos de apendicitis aguda no complicada y complicada, respectivamente. Lo anterior, podría llevar a un menor tiempo de estancia hospitalaria y disminución de mortalidad de los pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica no traumática más frecuente a nivel mundial. El diagnóstico incorrecto o tardío aumenta el riesgo de complicaciones como infección de herida quirúrgica (8 a 15%), perforación (5-40%), abscesos (2-6%), sepsis y muerte (0.5-5%) (17). Existen estudios en los cuales el manejo conservador con el empleo de antibióticos y postergar la apendicectomía con un cuadro clínico más estable es mejor que el manejo quirúrgico. No obstante, aún no se puede clasificar de una mejor manera a qué pacientes les va mejor con el manejo conservador vs quirúrgico y esto es debido a la falta de estudios que diferencien oportunamente a aquellos pacientes con un cuadro agudo complicado vs no complicado. Por lo anterior, durante las últimas décadas se han realizado diversas investigaciones para identificar biomarcadores que podrían diferenciar entre un cuadro de apendicitis aguda no complicada de una complicada. Se ha propuesto la elevación de la bilirrubina sérica total como un marcador sugestivo de perforación apendicular. Sin embargo, se ha observado una heterogeneidad con respecto a los estudios sobre la bilirrubina sérica, por lo cual es necesario realizar más investigaciones centradas en este problema con el objetivo de implementar la bilirrubina sérica total como un biomarcador que oriente en la decisión de intervención quirúrgica oportuna y en la valoración de la severidad de la enfermedad, con la finalidad de reducir la estancia hospitalaria y mortalidad de los pacientes.

**PREGUNTAS:**

- 1. ¿Tendrá la bilirrubina sérica total, con punto de corte de 1.3 mg/dl, un valor predictivo positivo mayor del 93% para perforación apendicular?**
- 2. ¿Incrementará la mortalidad al 3% en pacientes con perforación apendicular en comparación con la reportada de 0.1% en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada?**
- 3. ¿Será la estancia hospitalaria mayor a 9 días en pacientes que cursen con perforación apendicular en comparación con aquella reportada de 2 días en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada?**

## **OBJETIVOS.**

### ***Objetivos generales:***

- Evaluar si la bilirrubina sérica total con punto de corte de 1.3 mg/dl tiene un valor predictivo positivo mayor del 93% para perforación apendicular.
- Determinar si la mortalidad es mayor al 3% en pacientes con perforación apendicular en comparación con aquella reportada del 0.1% en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.
- Determinar si la estancia hospitalaria es mayor a 9 días en pacientes que cursen con perforación apendicular en comparación con aquella reportada de 2 días en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.

### ***Objetivos específicos:***

- Identificar los valores séricos de la bilirrubina sérica total en los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en el periodo enero 2018 a enero 2023.
- Evaluar la frecuencia de pacientes con perforación apendicular en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en el periodo enero 2018 a enero 2023.
- Determinar el punto de corte del valor de bilirrubina sérica total con mayor valor predictivo positivo para perforación apendicular en pacientes adultos, hombres y mujeres, con diagnóstico de apendicitis aguda.
- Determinar los días de estancia hospitalaria de los pacientes adultos, hombre y mujeres, con diagnóstico transquirúrgico de perforación apendicular.
- Determinar la mortalidad de pacientes adultos, hombres y mujeres, que cursen con el diagnóstico de perforación apendicular.

## **HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.**

1. La bilirrubina sérica total, con punto de corte de 1.3 mg/dl, tendrá un valor predictivo positivo mayor del 93% para perforación apendicular.
2. La mortalidad será mayor al 3% en pacientes con perforación apendicular en comparación con aquella reportada del 0.1% en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.
3. La estancia hospitalaria será mayor a 9 días en pacientes que cursen con perforación apendicular en comparación con aquella reportada de 2 días en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.

## **Hipótesis nula.**

1. La bilirrubina sérica total con punto de corte de 1.3 mg/dl no tendrá un valor predictivo positivo mayor del 93% para perforación apendicular.
2. La mortalidad no será mayor al 3% en pacientes con perforación apendicular en comparación con aquella reportada del 0.1% en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.
3. La estancia hospitalaria no será mayor a 9 días en pacientes que cursen con perforación apendicular en comparación con aquella reportada de 2 días en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico; en el cual se incluyó a pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda que se sometieron a tratamiento quirúrgico de urgencia, ya sea con técnica convencional o laparoscópica, en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza; en un periodo comprendido entre enero del 2018 a enero 2023.

### **Criterios de selección.**

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, sometidos a intervención quirúrgica por diagnóstico de apendicitis aguda en el periodo de enero 2018 a enero 2023 en el Hospital de Especialidades CMN La Raza.

Criterios de exclusión:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, con diagnóstico de infección aguda por virus de hepatitis A, infección crónica por virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis B; enfermedad crónica hepática diagnosticada, alcoholismo crónico, litiasis vesicular; coledocolitiasis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, enfermedad de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar I, síndrome de Cliger-Najjar II; hipertiroidismo, anemia hemolítica, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Dubin Johnson; síndrome de Rotor, enfermedad de Wilson, insuficiencia cardíaca descompensada y neoplasias biliopancreáticas.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, en tratamiento con corticoesteroides.
- Mujeres embarazadas.

Criterios de eliminación:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, que no cuenten con los laboratorios necesarios para el análisis (pruebas de función hepática a su ingreso).
- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, con expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, que no cuenten con los datos de las variables de importancia para completar el instrumento de recolección de datos.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años), hombres y mujeres, que se trasladen a otra institución para su atención o soliciten alta voluntaria.

### **Cálculo del tamaño muestral.**

Se realizó un muestreo no aleatorio de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de selección para ser estudiados.

Al tratarse de un estudio que requiere de análisis multivariado, para el tamaño de muestra se estima el número de repeticiones para regresión logística múltiple con la siguiente fórmula:

$$N= (Sgl*EVP)/pm$$

Donde N es igual al número mínimo de repeticiones; Sgl a la suma de los grados de libertad de las variables para estar incluidas en el modelo final; EVP al número de eventos por variable y pm a la probabilidad menor.

En este estudio, se tomó un gl de 1 y un EVP de 20; así como, una probabilidad menor de perforación apendicular reportada en la literatura del 13%(4).

$$N= (1*20)/0.13$$

Obteniendo una N= 153.84, la cual es redondeada a 154.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE.	DEFICIÓN CONCEPTUAL.	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	TIPO DE VARIABLE.	INDICADOR.
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>				
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona hasta el día evaluado.	Se obtuvo la información de los expedientes clínicos. Se trabajó en años.	Cuantitativa discreta.	Años cumplidos.
Sexo.	Condición orgánica de una persona que determina hombre o mujer independientemente de su preferencia sexual.	Se obtuvo por medio del expediente clínico el sexo de cada participante.	Cualitativa nominal.	1.Hombre. 2.Mujer.
Comorbilidades.	Enfermedades crónicas (diabetes mellitus tipo 2 hipertensión arterial sistémica y	Se obtuvo la información del expediente y se cotejará con las notas médicas.	Cualitativa, nominal	1.Presencia. 2.Ausencia.

	sobrepeso (IMC >25) ) diagnosticadas por personal médico.			
Bilirrubina sérica total.	Reporte de laboratorio el cual mide la suma de la bilirrubina directa y de la bilirrubina indirecta.	Se obtuvo por medio del expediente clínico en los resultados de laboratorio de ingreso del paciente.	Cuantitativa continua.	mg/dl.
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de Apendicitis aguda	Se obtuvo del padecimiento actual reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Horas
Automedicación con analgésico.	Selección y uso de medicamentos por los individuos para tratar enfermedades o síntomas auto reconocidos.	Se obtuvo del padecimiento actual reportado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal.	1. Sí. 2. No.
<b>VARIABLES DEPENDIENTES.</b>				
Perforación apendicular.	Apendicitis aguda perforada con y sin absceso localizado	Se obtuvo por la nota	Cualitativa nominal.	1. Sí. 2. No.

	y/o peritonitis purulenta (17).	posquirúrgica de Cirugía General.		
Estancia hospitalaria.	Número de días que permanecen los pacientes internados en el hospital.	Se obtuvo del expediente clínico.	Cuantitativa discreta.	Días de hospitalización
Mortalidad	Muertes sucedidas dentro de una población (pacientes con perforación apendicular).	Se obtuvo el expediente clínico y se tomaron en cuenta aquellos con muerte intrahospitalaria.	Cualitativa nominal.	1. Sí. 2. No.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis univariado de variables cualitativas, las cuales se presentan en frecuencias y proporciones. Respecto a las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central reportándose media y desviación estándar en caso de tener distribución normal; en caso de distribución no normal se obtuvo mediana y RIC por medio de prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Posteriormente, se realizó un análisis multivariado; en caso de variables cualitativas se aplicó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas se aplicaron las pruebas T de Student o U de Mann Whitney con base en la distribución de las variables. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Se obtuvo el valor predictivo positivo de la bilirrubina sérica total obtenida como punto de corte.

Para evaluar la estancia hospitalaria y mortalidad se realizaron curvas de Kaplan Meier con la prueba de logrank para verificar la diferencia entre curvas, así como se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para conocer el impacto de la bilirrubina sérica total con el mejor punto de corte.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL.**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda posoperados de apendicectomía convencional o laparoscópica en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo del 01 enero 2018 al 01 enero 2023. Se buscó el valor de bilirrubina sérica total preoperatoria en pacientes que presentaron, como hallazgo transoperatorio, perforación apendicular, así como el valor de la bilirrubina sérica total preoperatoria en aquellos con hallazgo transoperatorio de apendicitis aguda no complicada. Se obtuvo la cifra de bilirrubina sérica total con valor predictivo positivo para perforación apendicular. De igual forma, se analizó la relación que existe entre el cuadro de perforación apendicular y aumento de estancia intrahospitalaria y mortalidad. Se revisó otros factores que contribuyen a la perforación apendicular; así mismo, se consideró que 5 años es el periodo suficiente para obtener un adecuado número de muestra para reportar la tasa de perforación apendicular por lo que se incluyó todos los casos que cumplan con los criterios de inclusión.

## RESULTADOS.

Se evaluaron un total de 225 expedientes en el periodo de enero 2018 a enero 2023; 25 no cumplieron con los criterios de inclusión (4 pacientes embarazadas, 1 paciente menor de edad, 1 paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmune, y 19 pacientes sin contar con bilirrubina sérica total a su ingreso en el área de urgencias). A continuación, se presentan los resultados del estudio de una población de 200 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Cuadro 1: Características de la población general

		Frecuencia	Porcentaje
		Mediana	(RIQ)
Edad		47	(32-62)
Sexo	Hombre	96	48.0%
	Mujer	104	52.0%
Diagnóstico quirúrgico	Apendicitis aguda no complicada	98	49.0%
	Apendicitis aguda complicada (perforación apendicular)	102	51.0%
Diabetes mellitus tipo 2		38	19.0%
Hipertensión arterial sistémica		38	19.0%
Sobrepeso		57	28.5%
Nivel de bilirrubina		0.99	(0.64-1.39)
Automedicación		83	41.5%
Técnica quirúrgica	Laparoscópica	36	18.0%
	Abierta	164	82.0%
Tiempo de evolución		48	(24-48)
Estancia hospitalaria		3	(2-5)
Mortalidad		2	1.0%

En el Cuadro 1 se presenta un resumen de las características demográficas y clínicas de los pacientes en estudio.

Cuadro 2: Comparativo de características poblacionales por severidad de la apendicitis

		Apendicitis aguda no complicada		Apendicitis aguda complicada (perforada)		Valor p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
		Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
Sexo	Hombre	41	41.8%	55	53.9%	0.087
	Mujer	57	58.2%	47	46.1%	
Edad		39	(28-53)	57	(40-68)	<0.0001
Diabetes mellitus tipo 2		11	11.2%	27	26.5%	0.006
Hipertensión arterial sistémica		13	13.3%	25	24.5%	0.043
Sobrepeso		30	30.6%	27	26.5%	0.517
Nivel de bilirrubina		0.65	(0.52-0.76)	1.37	(1.24-1.49)	<0.0001
Automedicación		25	25.5%	58	56.9%	<0.0001
Técnica quirúrgica	Laparoscópica	32	32.7%	4	3.9%	<0.0001
	Abierta	66	67.3%	98	96.1%	
Tiempo de evolución		24	(24-48)	48	(48-72)	<0.0001
Estancia		2	(2-2)	5	(4-7)	<0.0001
Mortalidad		0	0.0%	2	2.0%	0.164

Los pacientes con apendicitis aguda complicada mostraron significativamente: edad mayor [57 (40-68) vs 39 (28-53),  $p < 0.0001$ ]; diabetes mellitus tipo 2 (26.5% vs 11.2%,  $p = 0.006$ ); hipertensión arterial sistémica (24.5% vs 13.3%,  $p = 0.043$ ); nivel de bilirrubina mayor [1.37 (1.24-1.49) vs 0.65 (0.52-0.76),  $p < 0.0001$ ];

automedicación (56.9% vs 25.5%,  $p<0.0001$ ); técnica quirúrgica abierta (96.1% vs 67.3%,  $p<0.0001$ ); tiempo de evolución mayor [48 (48-72) vs 24 (24-48),  $p<0.0001$ ]; y estancia hospitalaria mayor [5 (4-7) vs 2 (2-2),  $p<0.0001$ ]. (Cuadro 2).

Cuadro 3: Comparativo de características poblacionales por nivel de bilirrubina

		Bilirrubina mayor de 1.3		Bilirrubina menor de 1.3		Valor p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
		Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
Sexo	Hombre	42	56.8%	54	42.9%	0.057
	Mujer	32	43.2%	72	57.1%	
Edad		57	(43-71)	41	(28-56)	<0.0001
Diagnóstico quirúrgico	Apendicitis aguda no complicada	4	5.4%	94	74.6%	<0.0001
	Apendicitis aguda complicada (perforación apendicular)	70	94.6%	32	25.4%	
Diabetes mellitus tipo 2		22	29.7%	16	12.7%	0.003
Hipertensión arterial sistémica		20	27.0%	18	14.3%	0.027
Sobrepeso		21	28.4%	36	28.6%	0.977
Nivel de bilirrubina		1.43	(1.35- 1.54)	0.67	(0.56- 0.90)	<0.0001
Automedicación		42	56.8%	41	32.5%	0.001
Técnica quirúrgica	Laparoscópica	4	5.4%	32	25.4%	<0.0001
	Abierta	70	94.6%	94	74.6%	

Tiempo de evolución	48	(48-72)	24	(24-48)	<0.0001
Estancia	5	(4-7)	2	(2-3)	<0.0001
Mortalidad	2	2.7%	0	0.0%	0.064

Los pacientes con bilirrubina mayor de 1.3 mg/dl mostraron significativamente: edad mayor [57 (43-71) vs 41 (28-56),  $p<0.0001$ ]; apendicitis complicada (94.6% vs 25.4%,  $p<0.0001$ ); diabetes mellitus tipo 2 (29.7% vs 12.7%,  $p=0.003$ ); hipertensión arterial sistémica (27.0% vs 14.3%,  $p=0.027$ ); nivel de bilirrubina mayor [1.43 (1.35-1.54) vs 0.67 (0.56-0.90),  $p<0.0001$ ]; automedicación (56.8% vs 32.5%,  $p=0.001$ ); técnica quirúrgica abierta (94.6% vs 74.6%,  $p<0.0001$ ); tiempo de evolución mayor [48 (48-72) vs 24 (24-48),  $p<0.0001$ ]; estancia hospitalaria mayor [5 (4-7) vs 2 (2-3),  $p<0.0001$ ]. (Cuadro 3)

Cuadro 4: Tabla tetracórica de perforación apendicular\*nivel de bilirrubina mayor de 1.3 mg/dl

		Perforación apendicular			
		Si		No	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Bilirrubina mayor de 1.3	Si	70	68.6%	4	4.1%
	No	32	31.4%	94	95.9%

El rendimiento diagnóstico del nivel de bilirrubina a un punto de corte de 1.3 mg/dl se muestra a continuación:

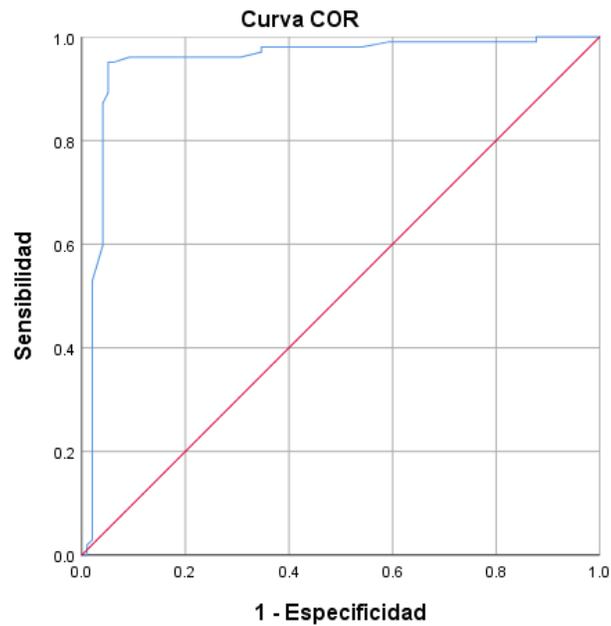
Sensibilidad: 68.6% IC 95%=59.1% a 76.8%

Especificidad: 95.9% IC 95%=90.0% a 98.4%

Valor predictivo positivo: 94.6% IC 95%=86.9% a 97.9%

Valor predictivo negativo: 74.6% IC 95%=66.4% a 81.4%

Gráfica 1: Curva ROC del nivel de bilirrubina a un punto de corte de 1.3 mg/dl



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Cuadro 5: Área bajo la curva del nivel de bilirrubina a un punto de corte de 1.3 mg/dl

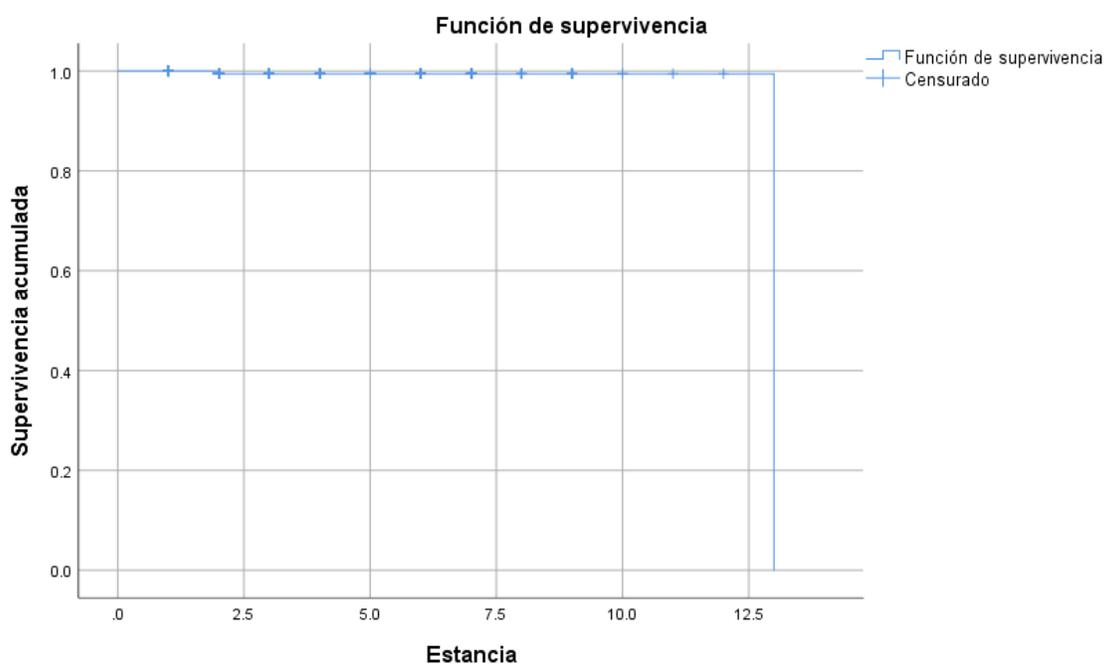
Área	Desv. Error	Significación asintótica	Intervalo de confianza de 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.951	.018	.000	.915	.987

El nivel de bilirrubina se mostró como un predictor excelente de apendicitis aguda complicada (perforación apendicular) al hallarse un área bajo la curva (AUC) de 0.951 (IC 95% 0.915-0.987). (Cuadro 5)

Cuadro 6: Medias para el tiempo de supervivencia para mortalidad en la población general

Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
12.940	.084	12.775	13.105

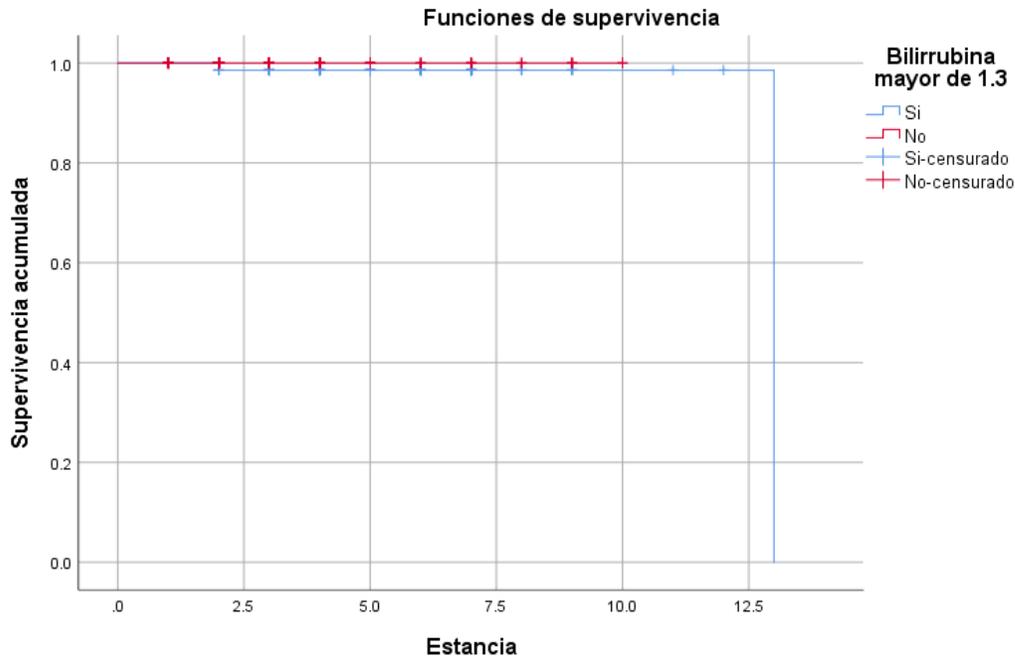
Gráfica 2: Medias para el tiempo de supervivencia en la población general



La supervivencia media para la población general fue de 12.94 días (IC 95% 12.77-13.10). (Cuadro 6 y Gráfica 2).

No fue posible calcular el tiempo de supervivencia por niveles de bilirrubina, ya que en pacientes con nivel de bilirrubina menores de 1.3 mg/dl no se presentaron casos de mortalidad. Por lo que se asumen los valores de supervivencia de la población general. (Gráfica 3)

Gráfica 3: Medias para el tiempo de supervivencia por nivel de bilirrubina



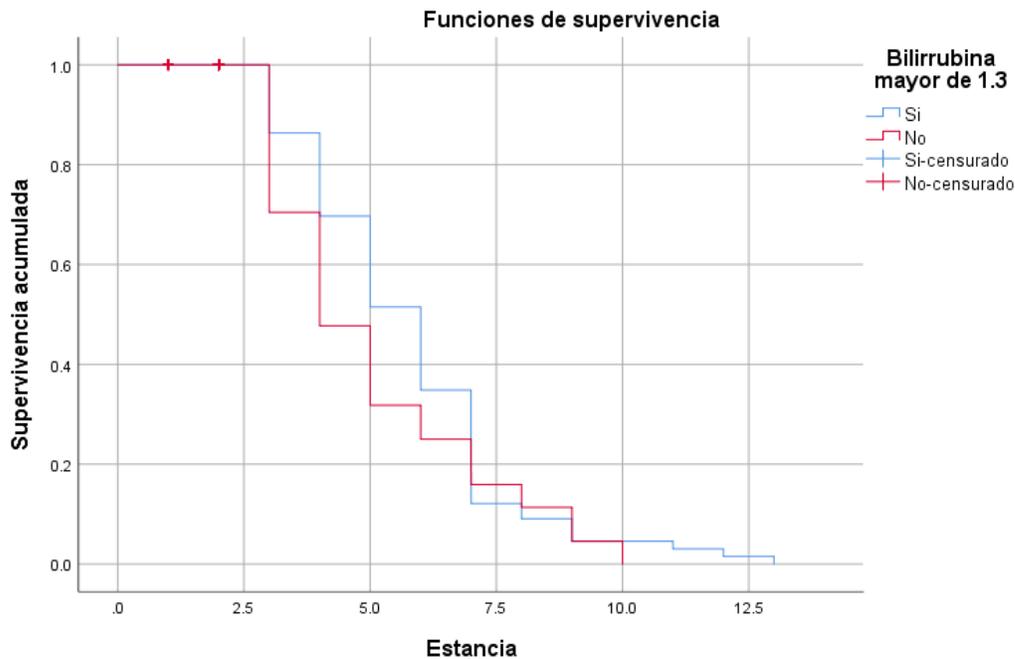
Al analizar las curvas de supervivencia de pacientes con niveles de bilirrubina menores de 1.3 mg/dl y mayores de 1.3 mg/dl con la prueba Log-Rank se obtuvo un valor  $p=0.207$ , lo que indica que ambas curvas no muestran diferencias. El nivel de bilirrubina no mostró efecto sobre la mortalidad.

Cuadro 7: Medias para el tiempo de supervivencia para tiempo de estancia en la población general

Bilirrubina mayor de 1.3	Estimación	Media <sup>a</sup>			Estimación	Mediana		
		Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %			Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Si	5.773	.262	5.260	6.285	6.000	.337	5.340	6.660

No	5.068	.323	4.436	5.700	4.000	.390	3.236	4.764
Global	5.491	.205	5.089	5.893	5.000	.274	4.463	5.537

Gráfica 4: Medias para el tiempo de supervivencia para tiempo de estancia en la población general



La estancia hospitalaria media global fue de 5.49 días (IC 95% 5.08-5.89); para pacientes con bilirrubina mayor de 1.3 mg/dl la supervivencia media fue de 5.77 días (IC 95% 5.26-6.28), y para pacientes con bilirrubina menor de 1.3 mg/dl la supervivencia media fue de 5.06 (IC 95% 4.43-5.70). (Cuadro 7 y Gráfica 4)

Al analizar las curvas de supervivencia de pacientes con niveles de bilirrubina menores de 1.3 mg/dl y mayores de 1.3 mg/dl con la prueba Log Rank se obtuvo un valor  $p=0.129$ , lo que indica que ambas curvas no muestran diferencias. El nivel de bilirrubina no mostró efecto sobre la estancia hospitalaria.

Cuadro 8: Modelo de regresión de Cox para la mortalidad

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para	
							Exp(B)	Exp(B)
							Inferior	Superior
Sexo	.000	2.096	.000	1	1.000	1.000	.016	60.785
Edad	.000	.070	.000	1	1.000	1.000	.873	1.146
Diagnóstico quirúrgico	.000	3.859	.000	1	1.000	1.000	.001	1926.274
Diabetes mellitus tipo 2	.000	3.237	.000	1	1.000	1.000	.002	569.233
Hipertensión arterial sistémica	.000	3.364	.000	1	1.000	1.000	.001	730.275
Sobrepeso	.000	2.299	.000	1	1.000	1.000	.011	90.563
Bilirrubina mayor de 1.3	.000	2.855	.000	1	1.000	1.000	.004	269.236
Automedicación	.000	2.249	.000	1	1.000	1.000	.012	82.179
Técnica quirúrgica	.000	3.243	.000	1	1.000	1.000	.002	576.365
Estancia mayor de 3 días	.000	3.415	.000	1	1.000	1.000	.001	806.233

La regresión de Cox no fue capaz de hallar factores predictores de mortalidad. (Cuadro 8).

Cuadro 9: Modelo de regresión de Cox para la estancia hospitalaria mayor de 3 días

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para	
							Exp(B)	Exp(B)
							Inferior	Superior
Sexo	-.212	.205	1.062	1	.303	.809	.541	1.210
Edad	-.013	.008	3.057	1	.080	.987	.972	1.002
Diagnóstico quirúrgico	1.704	.393	18.770	1	.000	5.496	2.542	11.879
Diabetes mellitus tipo 2	-.078	.257	.093	1	.760	.925	.559	1.529
Hipertensión arterial sistémica	.428	.304	1.977	1	.160	1.534	.845	2.786
Sobrepeso	.188	.221	.724	1	.395	1.207	.783	1.860
Bilirrubina mayor de 1.3	-.290	.233	1.552	1	.213	.748	.474	1.181
Automedicación	.094	.214	.194	1	.660	1.099	.723	1.670
Técnica quirúrgica	-.823	.665	1.533	1	.216	.439	.119	1.616

Por medio de la regresión de Cox solo se mostró como predictor de estancia mayor de 3 días el diagnóstico quirúrgico de apendicitis complicada (OR=5.49, IC 95% 2.54-11.87,  $p < 0.0001$ ). El nivel de bilirrubina no mostró efecto predictor sobre la estancia hospitalaria. (Cuadro 9).

## **DISCUSIÓN.**

Posterior al análisis de los resultados, se encontró que en el presente estudio la apendicitis aguda complicada (perforación apendicular) se presentó en el 51.0%; este porcentaje se encuentra por encima del reporte de Birben et al. del año 2021 que incluyó a 200 pacientes mayores de 18 años que se sometieron a apendicectomía se halló que la frecuencia de apendicitis complicada fue de 9% (28).

La diferenciación entre un cuadro apendicular no complicado de uno complicado es importante para la elección del tipo de tratamiento. Especialmente en los últimos años, el tratamiento médico se ha popularizado en la apendicitis aguda no complicada. En términos no sólo del tratamiento, sino también de la morbilidad, la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y las complicaciones, también es importante distinguir de manera efectiva entre la apendicitis aguda no complicada y la complicada (28).

El nivel de bilirrubina tuvo una mediana menor para pacientes con apendicitis no complicada [0.65 (IRQ 0.52-0.76) vs 1.37 (IRQ 1.24-1.49),  $p < 0.0001$ ]. Esta diferencia de niveles de bilirrubina es concordante con la descripción de Goudar del año 2020 donde el nivel medio de bilirrubina sérica total en los casos de perforación apendicular fue de  $1.9 \pm 1.1$ , que es superior al  $1 \pm 0.4$  de los casos de apendicitis aguda (29).

También Birben et al. en el año 2021 determinó que la mediana de bilirrubina para apendicitis no complicada fue menor que en apendicitis complicada [0.70 (IRQ 0.50-1.00) vs 1.00 (IRQ 0.80-1.30)] (28).

Finalmente, Naeem et al. en el año 2021, por medio de un estudio transversal que incluyó a 320 pacientes se observó un nivel de bilirrubina sérica  $>20 \mu\text{mol/l}$  (1.17 mg/dl) en 109 pacientes con apendicitis perforada y en 11 pacientes con apendicitis no perforada. Se observó un nivel de bilirrubina sérica  $\leq 20 \mu\text{mol/l}$  en 14 pacientes con apendicitis perforada y en 186 pacientes con apendicitis no perforada (30).

Este incremento en los niveles de bilirrubina en casos de apendicitis complicada se explica por la disfunción hepática como resultado de una infección bacteriana o

sepsis sin invasión directa del hígado. En la apendicitis, la integridad comprometida de la pared del apéndice conduce a la translocación de bacterias y endotoxinas desde la luz del apéndice hacia el sistema portal. Se sabe que la bacteriemia causa endotoxemia que conduce a una excreción alterada de bilirrubina de los canalículos biliares (31).

El nivel de bilirrubina con un punto de corte de 1.3 mg/dl presentó una sensibilidad de 68.6% (IC 95%=59.1% a 76.8%), especificidad de 95.9% (IC 95%=90.0% a 98.4%), valor predictivo positivo de 94.6% (IC 95%=86.9% a 97.9%) y valor predictivo negativo de 74.6% (IC 95%=66.4% a 81.4%), y un AUC de 0.951 (IC 95% 0.915-0.987).

Existen diversos reportes en la literatura médica donde se encuentran valores predictivos positivos concordantes al presente estudio, como lo es el estudio de Naeem et al. del año 2021 donde la sensibilidad y la especificidad para la bilirrubina sérica  $>20 \mu\text{mol/l}$  (1.17 mg/dl) fueron del 88.62 % y del 94.42 %, respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 90.83% y el valor predictivo negativo fue del 93% con una precisión diagnóstica del 92.19% (30).

Sin embargo, en la mayoría de los estudios se han reportado valores predictivos positivos menores a los del presente estudio; entre los que se encuentran el estudio de Chinnapur et al. del año 2019, el cual fue un estudio prospectivo que incluyó a 72 pacientes ingresados con diagnóstico clínico de apendicitis aguda y enviados para cirugía. Se encontró que existe una alta sensibilidad y especificidad para la bilirrubina sérica del 90 % y el 90.47 % respectivamente con un buen valor predictivo positivo del 81.8 % y un alto valor predictivo negativo del 95 % con un valor de  $p$  de 0.003 en caso de apendicitis complicada (31).

Kanlıoz et al. en el año 2019, por medio de un estudio retrospectivo en 269 pacientes con apendicitis aguda, la bilirrubina total mostró una sensibilidad para predecir apendicitis perforada del 20%, especificidad del 14%, valor predictivo positivo del 24% y valor predictivo negativo del 18%. Mientras que la bilirrubina directa mostró una sensibilidad del 14%, especificidad del 8%, valor predictivo positivo del 29% y valor predictivo negativo del 18% (32).

Akturk et al. en el año 2019 encontró que de un total de 218 pacientes de 231 que se sometieron a apendicectomía, se reportó que la bilirrubina indirecta con un punto de corte  $> 0.8$  mg/dl presentó una sensibilidad de 50.00 (IC 95% 29.93 a 70.07); especificidad de 71.35 (IC 95% 64.4 a 77.63); valor predictivo positivo de 19.12 (IC 95% 13.16 a 26.94); y valor predictivo negativo de 91.33 (IC 95% (87.66 a 93.99). La bilirrubina total con un punto de corte  $> 1.2$  mg/dl presentó una sensibilidad de 50.00 (IC 95% 29.93 a 70.07); especificidad de 80.73 (IC 95% 74.43 a 86.05); valor predictivo positivo de 26.00 (IC 95% 17.84 a 36.24); y valor predictivo negativo de 92.26 (IC 95% 88.97 a 94.63). El AUC para la bilirrubina indirecta y la bilirrubina directa fue 0.621 y 0.614 respectivamente. Solo el AUC para el nivel de bilirrubina indirecta fue significativo,  $p=0.044$  (33).

Kassimet al. en el año 2019 en un estudio retrospectivo que incluyó a 245 pacientes sometidos a apendicectomía, reportó que al punto de corte de  $17 \mu\text{mol/L}$  (0.99 mg/dl), la sensibilidad y especificidad para determinar apendicitis complicada fueron 44%, 74.3% con valor predictivo positivo 75% y valor predictivo negativo 35.1% (34).

Finalmente, Giordano et al. realizó metaanálisis de informes sobre hiperbilirrubinemia en apendicitis aguda. La sensibilidad osciló entre 0.32 y 0.80 (media, 0.49; IC del 95 %, 0.45-0.52), y la especificidad entre 0.18 y 0.90 (media, 0.82; IC del 95 %, 0.80-0.83). El valor predictivo positivo fue 2.51 (IC del 95 %, 1.58-4.00), el valor predictivo negativo fue 0.58 (IC del 95 %, 0.44-0.76) (35).

Los valores de bilirrubina no mostraron asociación con la mortalidad, tanto en el análisis bivariado ( $p>0.05$ ), como en el análisis de supervivencia, ni en el análisis de regresión de Cox ( $p>0.05$ ). Este resultado es discordante con las explicaciones que, en primer lugar, un nivel alto de bilirrubina podría ser un reflejo de un mayor estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria crónica, lo que predecía un mal pronóstico. En segundo lugar, los niveles elevados de bilirrubina provocan toxicidad celular y lesiones tisulares. En tercer lugar, la bilirrubina se eleva en las enfermedades hepáticas, lo que contribuye a la asociación con un mayor riesgo de mortalidad. Finalmente, la bilirrubina circulante, como biomarcador sustituto de disfunción cardíaca y perfusión hepática deficiente, podría ejercer un efecto sobre

la presión arterial y otros riesgos cardiovasculares. Sin embargo, estas especulaciones requieren más investigación (36).

Respecto a la estancia hospitalaria, esta fue significativamente mayor para pacientes con apendicitis complicada ( $p < 0.0001$ ); además que el nivel de bilirrubina mayor de 1.3 mg/dl se asoció a una mayor estancia hospitalaria ( $p < 0.0001$ ). Este hallazgo es concordante al de Nevler et al. quien en el año 2018 realizó un estudio prospectivo que incluyó a 100 pacientes con cuadro sugestivo de apendicitis aguda, se encontró que la bilirrubina total y directa se correlacionó significativamente con la duración de la estancia hospitalaria ( $P < 0.01$ ) (37).

Aunque la bilirrubina tuvo un efecto sobre la estancia hospitalaria, debe tenerse en cuenta el reporte de Karatas et al. quien halló que el nivel de bilirrubina directa, que respalda la gravedad de la enfermedad de apendicitis, la presencia de apendicitis complicada y la duración de la estancia hospitalaria, es un parámetro de laboratorio más valioso que el valor de bilirrubina sérica total en el diagnóstico de apendicitis aguda (38).

La validación de tal hallazgo queda fuera de los alcances del presente estudio, por lo que podría ser tema de futuros estudios determinar si los niveles de bilirrubina directa son mejores predictores de apendicitis complicada que el uso de bilirrubina total.

## **CONCLUSIONES.**

Con los resultados obtenidos y la discusión de estos, se puede concluir que:

La bilirrubina sérica total con punto de corte de 1.3 mg/dl tiene un valor predictivo positivo del 94.6% para perforación apendicular.

La mortalidad en pacientes con apendicitis complicada es del 2% y del 0% en pacientes con apendicitis no complicada.

La estancia hospitalaria es de 5 días en pacientes que cursan con perforación apendicular en comparación con 2 días en pacientes que cursan con un cuadro de apendicitis aguda no complicada.

Por ello se propone integrar la valoración de los niveles séricos de bilirrubina en la atención de los pacientes con cuadros sospechosos de apendicitis; esto con el fin de determinar preoperatoriamente cuáles de ellos podrían desarrollar cuadros de apendicitis complicada priorizando su tratamiento con el fin de optimizar los recursos, tanto materiales como financieros, destinados a la atención de estos pacientes.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En la presente tesis, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegó a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

En todo momento se protegió la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de esta, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y la Ley de la Propiedad y la Industria.

Esta investigación, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera sin riesgo, al tratarse de un estudio retrospectivo en el cual se recabaron datos de forma directa del expediente clínico: Investigación sin riesgo. No se requiere emplear técnicas, ni realizar ningún tipo de intervención o modificación de las variables. El estudio únicamente contempló la recolección de los datos para el análisis de las mismas. Este tipo de estudio contempló: cuestionarios, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no es un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

Con base en el artículo 3, fracción III y V, de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud - La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan: A la prevención y control de los problemas de salud; Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.

Todo lo anterior en acuerdo con lo que dictamina NOM-012-SSA3-2012.

Así mismo, el investigador principal se apegó a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud y lo recomendado por la Coordinación Local de Investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

La presente tesis se apega a los lineamientos establecidos en el artículo 100 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, fracción I, donde se establece que todo estudio deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.

La selección de los pacientes se realizó en estricto apego a los lineamientos estipulados dentro de los criterios de selección mencionados.

En materia de investigación en seres humanos y estudios clínicos se contempla lo siguiente: Respetando el Artículo 101 de la Ley General de Salud donde se establece que quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes.

Artículo 102 de la Ley General de Salud, donde se menciona que la Secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

I. Solicitud por escrito; II. Información básica farmacológica y preclínica del producto; III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere; IV. Protocolo de investigación, y V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma. Los interesados podrán presentar con su solicitud, dictamen emitido por tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría de Salud, el cual deberá contener el informe técnico correspondiente, relativo a la seguridad y validez científica del protocolo de investigación de que se trate, de conformidad con las disposiciones aplicables, en cuyo caso, la Secretaría de Salud deberá resolver lo conducente, en un plazo máximo de treinta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la presentación de la solicitud y del dictamen emitido por el tercero autorizado.

Artículo 102 Bis de la Ley General de Salud: La Secretaría de Salud podrá habilitar como terceros autorizados para lo dispuesto en este Capítulo, a instituciones destinadas a la investigación para la salud, que cumplan con los requisitos establecidos en el artículo 391 Bis de esta Ley y las demás disposiciones que establezcan las disposiciones reglamentarias

Artículo 103 de la Ley General de Salud: En el tratamiento de una persona enferma, el médico podrá utilizar recursos terapéuticos o de diagnóstico bajo investigación cuando exista posibilidad fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente, siempre que cuente con el consentimiento informado por escrito de éste, de su representante legal, en su caso, o del familiar más cercano en vínculo, y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determine esta ley y otras disposiciones aplicables.

Sin embargo, la presente tesis al tratarse de un estudio transversal retrospectivo, no son aplicables los artículos respecto a ensayos clínicos o pruebas en seres humanos.

En cuanto al manejo de la confidencialidad de los datos personales, la presente tesis, se rige por medio de los principios de confidencialidad establecidos por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales siendo este la disociación y citando textualmente:

Disociación: Es el procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular, ni permitir por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo. Por lo tanto, apegándonos al Capítulo II, Artículo 10 “De los Principios de Protección de Datos Personales”

En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de los participantes; dicha información se conservó en registro resguardado por el investigador principal, de acuerdo con lo que dicta el artículo 82 de la Ley de la Propiedad y la Industria.

Durante la publicación de los resultados de esta investigación se preservó la exactitud de los resultados obtenidos. Al difundirlos de ninguna manera se expuso información que pudiera ayudar a identificar a los participantes.

Con base en los principios éticos para la investigación en seres humanos que se acordaron por primera vez en la Asamblea Médica Mundial, Helsinki-Finlandia en junio de 1964, y enmendada en la 64ª Asamblea General, Fortaleza-Brasil, en octubre del 2013, la cual estableció dentro de los “Principios Generales en su inciso 6 “El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos)”;

el presente proyecto salvaguarda la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal del paciente derechohabiente.

Se respetaron los lineamientos derivados del Informe Belmont (18 abril 1979); de los cuales se desprenden, a continuación, los siguientes principios éticos en investigación en seres humanos:

El principio de respeto testifica dos convicciones éticas; “1º que toda persona debe de ser tratada como agente autónomo y el 2º que todas las personas con autonomía disminuida deben ser protegidas”. 1º no se anotará el nombre, domicilio particular y teléfono en la hoja de captura de datos y 2º de los resultados que se deriven de esta investigación y se presenten en la publicación final tampoco se mencionarán o darán a conocer.

Referente al principio de beneficencia, hace la notación que: “las personas, pacientes, o participantes en la investigación deben de recibir un trato digno donde se respeten sus decisiones y protegiéndolas del daño, sino también de asegurarse de su bienestar”. La presente tesis tiene como objetivo determinar el valor predictivo prequirúrgico de la bilirrubina sérica total para perforación apendicular; así como el impacto de la perforación apendicular sobre la estancia hospitalaria y la mortalidad; en pacientes adultos, hombres y mujeres con diagnóstico de apendicitis aguda. En consecuencia, no se causará daño físico, orgánico, metabólico o inmunológico.

El principio de justicia en investigación en seres humanos hace alusión a que los participantes deben de ser tratados con equidad en la distribución o en igualdad. Derivado de este principio ético, durante la fase de recolección de información de datos no se hizo distinción a los pacientes (que cumplan con los criterios de inclusión) por su sexo, preferencias sexuales, estado socioeconómico, nivel cultural, coeficiente intelectual, creencia religiosa o distinción por algún partido político.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### Recursos:

La presente tesis se encontró a cargo de la Dra. Diana Cecilia Ramos Armengol, del curso de la especialidad en Cirugía General del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, quien contó con la asesoría del Dr. Juan Carlos Rivera Martínez, quien es adscrito del servicio de Cirugía General de la misma unidad médica.

### Financiamiento:

Para este estudio se utilizaron hojas para el llenado del instrumento de medición de cada participante, computadora para la captura de los datos, hoja de cálculo del programa Excel y programa estadístico SPSS versión 21. Así también, se usaron expedientes clínicos físicos y electrónicos, impresora, memoria USB, plumas, etc. Todo lo anterior estuvo a cargo de los investigadores.

### Factibilidad:

El hospital contó con la población necesaria y los recursos para la realización de esta tesis.

**ANEXOS.**

<p><b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b></p> <p>“Impacto de la bilirrubina sérica total sobre estancia hospitalaria y mortalidad en su uso como biomarcador predictivo prequirúrgico de perforación apendicular”.</p>			
<u>Número de paciente:</u>		<u>Peso:</u>	
		<u>Estatura:</u>	
		<u>IMC:</u>	
<u>Sexo:</u> 1. Hombre ( ) 2. Mujer ( )	<u>Edad:</u>	<u>Técnica quirúrgica:</u> ( ) 1 Laparoscópica ( ) 2 Abierta.	
<u>Comorbilidades:</u> Diabetes mellitus tipo 2 1( ) 2( ) Hipertensión arterial sistémica 1( ) 2( ) Sobrepeso 1( ) 2( ) *1. Presencia. 2. Ausencia.		<u>Diagnóstico quirúrgico:</u> ( ) 1 Apendicitis aguda no complicada. ( ) 2 Apendicitis aguda complicada (perforación apendicular).	
		<u>Automedicación con analgésico:</u> 1. Sí ( ) 2. No ( )	
<u>Bilirrubina sérica total prequirúrgica:</u> _____mg/dL	<u>Estancia intrahospitalaria:</u> Fecha de ingreso: Fecha de egreso: Días:	<u>Mortalidad:</u> <u>Fecha de defunción:</u> 1. Sí. ( ) 2. No. ( )	<u>Tiempo de evolución:</u>  Horas.

GOBIERNO DE  
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Ciudad de México, México

### Carta de Autoría

Ciudad de México a 08 de febrero de 2023.

Al firmar el presente reconocimiento de autoría, estoy de acuerdo con la tesis enviada para su revisión al Comité de Investigación (CI) (3501) y al Comité de Ética en Investigación (CEI) (35018), de la Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza. Respondo por la autoría propia y acepto la de los demás investigadores, mujeres y hombres, por haber contribuido sustancialmente en la revisión y en la elaboración del proyecto de investigación con título "Bilirrubina sérica total como biomarcador predictivo prequirúrgico de apendicitis aguda complicada en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza" Recordando que el investigador principal: "Será directamente responsable de los aspectos científicos y éticos de la investigación propuesta. Art.13 y 14, así como en los Art. 100, 109,111, y 112. De la Ley General de Salud en México. Y de someter al CI y al CEI la solicitud de evaluación.

Orden de Autoría	Nombre Completo	Matricula	ORCID	Firma
1.	Juan Carlos Rivera Martínez	99367343		
2.	Diana Cecilia Ramos Armengol	97364846		

Este reconocimiento de autoría se llevó a cabo en la Ciudad de México el día 08 de febrero del 2023.







GOBIERNO DE  
MÉXICO

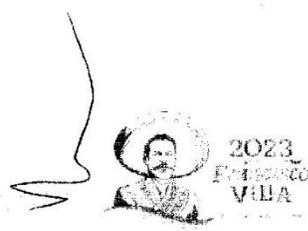


Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio López Solís"  
Sección: Registro Hospitalario, 1a. Bodega  
P.O. Box 7-070, México DF, México

Dr. Juan Carlos Rivera Martínez  
Nombre del asesor de tesis

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

SECRETARÍA DE SALUD



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Centro de Diagnóstico

### Carta de no conflicto de interés

Ciudad de México a 08 de febrero 2023

**Conflicto de interés:** Cualquier circunstancia o situación en la que el juicio profesional o la integridad de las acciones de un individuo o de la institución respecto a un interés primario se ve indebidamente afectado por un interés secundario, los cuales pueden ser financieros o personales, como el reconocimiento profesional, académico, concesiones o privilegios a terceros (ONU).

Nombre del proyecto de investigación: "Bilirrubina sérica total como biomarcador predictivo prequirúrgico de apendicitis aguda complicada en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza".

Responda a las preguntas concernientes a usted y a sus "familiares directos". Este formato pretende identificar

y abordar los conflictos de intereses, existentes y potenciales.

Tengo algún conflicto de interés que reportar	<input type="checkbox"/>	NO
Si tiene algún conflicto, especifique cuál	<input type="checkbox"/>	NO
Relación directa con la Investigadora o Investigador o sus colaboradores	<input type="checkbox"/>	NO
Relación profesional directa con los derechohabientes que participan en el estudio	<input type="checkbox"/>	NO
Algo que afecte su objetividad o independencia en el desempeño de su función	<input type="checkbox"/>	NO

Si usted contestó afirmativamente a cualquiera de las preguntas formuladas arriba, por favor proporcione los detalles:

Declaro bajo protesta de decir verdad que la información señalada es correcta.

En caso de incumplimiento de lo estipulado en el presente documento, me someto a las sanciones contenidas en Ley Federal de Responsabilidad de los Servidores Públicos, el Código de Conducta del Servidor Público del IMSS y las que de acuerdo a la falta apliquen

Nombre Completo y firma Asesor del proyecto de investigación.

Dr. Juan Carlos Rivera Martínez





GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Lafragua"  
Centro Médico Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica  
Secretaría de Salud

Atentamente  
Nombre: Diana Cecilia Ramos Armengol  
Categoría contractual: Residente Cuarto Grado Cirugía General

Investigador(a) Responsable

Dr. Juan Carlos Rivera Martínez



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Bom WJ, Scheijmans JCG, Salminen P, Boermeester MA. Diagnosis of uncomplicated and complicated appendicitis in adults. *Scand J Surg* [Internet]. 2021;110(2):170–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/14574969211008330>
2. Hernández-Cortez J, León-Rendón D, Martínez-Luna S, Guzmán-Ortiz D, Palomeque-López J, Cruz-López A. Apendicitis aguda: revisión de la literatura Acute appendicitis: literature review. *Cir Gen* [Internet] [Internet]. 2019;41(1):33–8. Disponible en: Available from: [www.medigraphic.com/cirujanogeneral](http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral)[www.medigraphic.org](http://www.medigraphic.org)
3. Skjold-Ødegaard B, Søreide K. The diagnostic differentiation challenge in acute appendicitis: How to distinguish between uncomplicated and complicated appendicitis in adults. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022;12(7):1724. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12071724>
4. Bakshi S, Mandal N. Evaluation of role of hyperbilirubinemia as a new diagnostic marker of complicated appendicitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021;21(1):42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-021-01614-x>
5. Koirala DP, Gupta AK, Dahal GR, Shrestha BM, Shrestha S, Neupane S, et al. Role of hyperbilirubinaemia as a predictor of complicated appendicitis in paediatric population. *Afr J Paediatr Surg* [Internet]. 2022;19(2):61–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/ajps.AJPS\\_131\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/ajps.AJPS_131_20)
6. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4):325–31.
7. Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2011;93(3):213–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1308/147870811X566402>
8. Akai M, Iwakawa K, Yasui Y, Yoshida Y, Kato T, Kitada K, et al. Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *J Int Med*

- Res [Internet]. 2019;47(8):3663–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060519856155>
9. Teng TZJ, Thong XR, Lau KY, Balasubramaniam S, Shelat VG. Acute appendicitis-advances and controversies. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2021;13(11):1293–314. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v13.i11.1293>
  10. Shuaib A, Alhamdan N, Arian H, Sallam MA, Shuaib A. Hyperbilirubinemia and hyponatremia as predictors of complicated appendicitis. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2022;10(3):36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medsci10030036>
  11. Kar S, Behera TK, Jena K, Sahoo AK. Hyperbilirubinemia as a possible predictor of appendiceal perforation in acute appendicitis: A prospective study. *Cureus* [Internet]. 2022;14(2):e21851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.21851>
  12. Halaseh SA, Kostalas M, Kopec C, Nimer A. Bilirubin as a predictor of complicated appendicitis in a district general hospital: A retrospective analysis. *Cureus* [Internet]. 2022;14(9):e29036. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.29036>
  13. Hong YR, Chung C-W, Kim JW, Kwon CI, Ahn DH, Kwon SW, et al. Hyperbilirubinemia is a significant indicator for the severity of acute appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol* [Internet]. 2012;28(5):247–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3393/jksc.2012.28.5.247>
  14. Ramu R, Kandhasamy C, Andappan S, Sankar A. A Prospective Study on the Diagnostic Value of Hyperbilirubinemia as a Predictive Factor for Appendicular Perforation in Acute Appendicitis. *Cureus*. 2018;10(8).
  15. Zosimas D, Lykoudis PM, Strano G, Burke J, Al-Cerhan E, Shatkar V. Bilirubin is a specific marker for the diagnosis of acute appendicitis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021;22(4):1056. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.10490>

16. Garcés Ortiz, F. J., López Cisneros, G. de L., Peralta Pedrero, M. L., Ramírez Velasco, J. An., Reyes Arellano, W. A., & Sánchez Ambríz, S. (2009). Guía de práctica clínica; Diagnóstico de apendicitis aguda.
17. Tapia, J. R. G. C. G. L. B. E. J. C. A. M. A. J. P. D. G. A. J. D. L. (2014). Guía de práctica clínica para apendicitis aguda. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1–24.
18. Pariente A, Bonnefoy O. Enfermedades del apéndice. EMC - Tratado de Medicina. 2014;18(2):1–5.
19. Borrueal Nacenta S, Ibáñez Sanz L, Sanz Lucas R, Depetris MA, Martínez Chamorro E. Update on acute appendicitis: Typical and untypical findings. *Radiol (Engl Ed)* [Internet]. 2023;65 Suppl 1:S81–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.09.010>
20. Karul M, Berliner C, Keller S, Tsui TY, Yamamura J. Imaging of appendicitis in adults. *Rofo* [Internet]. 2014;186(6):551–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1366074>
21. Harnoss JC, Zelienska I, Probst P. Antibiotics versus surgical therapy for uncomplicated appendicitis: systematic review and meta-analysis of controlled trials (PROSPERO 2015). *Ann Surg*. 2015;265:889–900.
22. Saverio D, Podda S, De Simone M, Ceresoli B, Augustin M, Gori G, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(1):1–42.
23. Pariente A. Hiperbilirrubinemias y colestasis genéticas. EMC - Tratado Med [Internet]. 2020;24(3):1–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410\(20\)44022-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410(20)44022-x)
24. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2023 Abr 4].
25. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el

- 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México] [Citado 2023 Abr 4].
26. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05. [Citado 2023 Abr 4].
  27. Cárdenas-Salomon CM, Cervantes-Castro J, Jean-Silver ER, Toledo-Valdovinos SA, Murillo-Zolezzi A, Posada-Torres JA. Costos de hospitalización por apendicetomía abierta comparados con los de laparoscópica. Experiencia de cinco años. *Cirugía y Cirujanos*. 2011;79(6):534–9.
  28. Birben B, Akkurt G. Efficacy of bilirubin values in diagnosing acute appendicitis in patients with normal white blood cell count and predicting complicated apendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2021;27:50–4.
  29. Goudar BV, Kanchan VR. Elevated serum bilirubin in acute appendicular perforation as a newer serum marker: a diagnostic validation test. *Int Surg J* [Internet]. 2020;7(2):414. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20200289>
  30. Naeem M, Liaqat MM, Raza SS, Nadeem Z, Shah S. Diagnostic accuracy of serum bilirubin levels for perforated and simple appendicitis. *Professional Med J*. 2021;28(10):1392–6.
  31. Chinnapur SY, Kumar N, K. H. Role of serum bilirubin in predicting the severity of acute appendicitis. *Int Surg J* [Internet]. 2019;6(12):4415. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20195404>
  32. Kanlioz M, Karatas T. The relationship of perforated appendicitis with total and direct bilirubin. *Cureus* [Internet]. 2019;11(12):e6326. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6326>
  33. Akturk OM, Yıldırım D, Çakır M, Vardar YM. Elevated serum bilirubin levels may predict perforation of the appendix. *Ann Ital Chir*. 2019;90:427–31.

34. Kassim NK, Jelani AM, Salwani T. Pre-operative serum total bilirubin level as an indicator marker of perforated appendicitis. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2019;18(2):233–7.
35. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos JM. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *Int J Surg [Internet]*. 2013;11(9):795–800. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2013.05.029>
36. Chen Z, He J, Chen C, Lu Q. Association of total bilirubin with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Front Cardiovasc Med [Internet]*. 2021;8:670768. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.670768>
37. Nevler A, Berger Y, Rabinovitz A, Zmora O, Shabtai M, Rosin D, et al. Diagnostic value of serum bilirubin and liver enzyme levels in acute appendicitis. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(3):176–81.
38. Karatas T, Selcuk EB, Karatas M, Yildirim A, Bitirim MA, Orman I. Evaluation of the performance of simple laboratory parameters used in the diagnosis of acute appendicitis. *Niger J Clin Pract [Internet]*. 2023;26(4):478–84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_588\\_22](http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp_588_22)