

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA COMO PREDICTOR DE APENDICITIS
COMPLICADA, EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLAN “GENERAL JOSE VICENTE
VILLADA”**

INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLÁN
“GENERAL JOSÉ VICENTE VILLADA”

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

M.C. ASAHIEL ANTONIO ESCOBEDO GARCIA

DIRECTOR DE TESIS

E. EN C.G. EDUARDO OVANDO JARQUÍN

REVISORES:

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021

PRESENTA DIRECTOR DE TESIS

Nombre: Eduardo Ovando Jarquín

Cargo: Médico adscrito de la especialidad de Cirugía General

Matrícula: 14524

Adscripción: Hospital General de Cuautitlán "Vicente Villada", del Instituto de Salud del Estado de México, Vicente Villada 105-106, El Huerto, 54800 Cuautitlán, Estado de México.

TESISTA

Nombre: Dr. Asahel Antonio Escobedo Garcia

Cargo: Médico residente de la especialidad Cirugía General

Matrícula:1380986

Adscripción: Hospital General de Cuautitlán "Vicente Villada", del Instituto de Salud del Estado de México, Vicente Villada 105-106, El Huerto, 54800 Cuautitlán, Estado de México.

Tel:8117533611

E-Mail: drescobedogarcia@hotmail.com

**HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA COMO PREDICTOR DE APENDICITIS
COMPLICADA, EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLAN “GENERAL JOSE VICENTE
VILLADA”**

INDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	7
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
HIPÓTESIS GENERAL.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.....	21
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	29
DESGLOSE DE RECURSOS A UTILIZAR.....	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
RESULTADOS.....	32
ANÁLISIS.....	37
CONCLUSIONES.....	40
RECOMENDACIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	46

RESUMEN

Antecedentes: La apendicitis aguda (AA) es la causa más frecuente de dolor abdominal que requiere cirugía de manera urgente ¹. Se define como la inflamación del apéndice vermiforme, en donde esta última es una estructura tubular localizada en la pared posteromedial del ciego a 1.7 cm de la válvula ileocecal, punto donde las tenias del colon convergen en el ciego. ²

Objetivo: Determinar si la hiperbilirrubinemia directa se pueden emplear como marcador predictivo para apendicitis complicada.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de investigación de tipo observacional, analítico, prospectivo y transversal en el Hospital General “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México. El periodo de evaluación fue del 15- agosto-2020 al 30-diciembre-2020. Mediante la selección sistemática de pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, se determinó si existía alguna relación entre la hiperbilirrubinemia y la presencia de apendicitis complicada. Se midieron variables de interés como fueron: edad, género, leucocitosis, neutrofilia, bilirrubina total, bilirrubina directa, técnica quirúrgica, tiempo quirúrgico, comorbilidades. Para el análisis de datos se usaron frecuencias, proporciones y una X^2 para variables categóricas, una T de Student para variables numéricas, con una $p \leq 0.05$ para la significancia estadística. Un Odds Ratio como medida de asociación de riesgos con IC95%.

Resultados: Se encontró un total de 64 pacientes intervenidos por apendicitis aguda, de los cuales, 26 pacientes (41%) tenían apendicitis complicada y 38 pacientes no complicada (59 %). El promedio de edad fue de 37 años, con un rango de edades de 16 – 70 años. Se encontraron en el presente trabajo de investigación, una sensibilidad de 38%, una especificidad de 100%, es decir que, ante un paciente con bilirrubina directa normal, prácticamente podemos descartar que nuestro paciente se diagnostique apendicitis aguda complicada. Un valor predictivo positivo de 100%, quiere decir que, ante un paciente con elevación de bilirrubina directa, la probabilidad de padecer apendicitis aguda complicada es casi seguro y un valor predictivo negativo de 70. Un valor de p de 0.000688, por lo que son estadísticamente significativos.

Conclusión: Se concluye que la elevación de la bilirrubina directa no es parámetro ideal para diagnosticar apendicitis aguda complicada, pero si para descartarla, porque ante un paciente que no tiene elevación de bilirrubina directa, prácticamente descarta el diagnóstico.

Palabras clave: Apendicitis aguda, Apendicitis complicada, Pruebas de Función Hepática, Hiperbilirrubinemia.

ABSTRACT

Background: Acute appendicitis (AA) is the most frequent cause of abdominal pain that requires urgent surgery. It is defined as inflammation of the vermiform appendix, where the latter is a tubular structure located in the posteromedial wall of the cecum at 1.7 cm from the ileocecal valve, the point where the tapeworms from the colon converge on the cecum. 2

Objective: To determine if direct hyperbilirubinemia can be used as a predictive marker for perforated appendicitis.

Material and Methods: An observational, analytical, prospective and cross-sectional research study was carried out at the General Hospital "José Vicente Villada" of the Health Institute of the State of Mexico. The evaluation period was from August 15, 2020 to December 30, 2020. Through the systematic selection of patients with a diagnosis of acute appendicitis, it was determined whether there was any relationship between hyperbilirubinemia and the presence of complicated appendicitis. Variables of interest were measured such as: age, gender, leukocytosis, neutrophilia, total bilirubin, direct bilirubin, surgical technique, surgical time, and comorbidities. For data analysis, frequencies, proportions and an X² were used for categorical variables, a Student's t for numerical variables, with a $p \leq 0.05$ for statistical significance. An Odds Ratio as a measure of risk association with 95% CI.

Results: A total of 64 patients operated on for acute appendicitis were found, of which 26 patients (41%) had complicated appendicitis and 38 uncomplicated patients (59%). The average age was 37 years, with an age range of 16 - 70 years. In the present research work, a sensitivity of 38% and a specificity of 100% were found, that, when faced with a patient with normal direct bilirubin, we can practically rule out that our patient suffers from complicated acute appendicitis. A positive predictive value of 100% means that, in a patient with direct bilirubin elevation, the probability of suffering from complicated acute appendicitis is almost certain and a negative predictive value of 70. A p value of 0.000688, so they are statistically significant.

Conclusion: It is concluded that direct bilirubin elevation is not an ideal parameter to diagnose complicated acute appendicitis, but it is to rule it out, because in a patient who does not have direct bilirubin elevation, it would practically rule out the diagnosis.

Key words: Acute appendicitis, Complicated appendicitis, Liver Function Tests, Hyperbilirubinemia.

MARCO TEÓRICO

La AA es la causa más frecuente de dolor abdominal que requiere cirugía de manera urgente. ¹

Se define como la inflamación del apéndice vermiforme, en donde esta última es una estructura tubular localizada en la pared posteromedial del ciego a 1.7 cm de la válvula ileocecal, punto donde las tenias del colon convergen en el ciego. ²

Posee una longitud promedio de 91.2 y 80.3 mm en hombres y mujeres, respectivamente. ²

Se considera como un divertículo verdadero, al estar conformado de mucosa, submucosa, muscular longitudinal, circular y serosa. ²

Su irrigación por medio de la arteria apendicular, que es una rama terminal de la arteria ileocólica, la cual atraviesa el mesoapéndice para terminar en la punta del órgano. ²

El mesoapéndice otorga variabilidad en las posiciones del apéndice, originando que pueda migrar hacia diferentes localizaciones, ya sea: retrocecal, subcecal, preileal, postileal y pélvica. ²

De acuerdo con la Asociación Mexicana de Cirugía General, se puede clasificar la apendicitis en:

*Apendicitis aguda: Que es la infiltración de leucocitos a la membrana basal en el apéndice cecal. ²

*Apendicitis no complicada: En donde la apendicitis aguda no presenta datos de perforación. ²

*Apendicitis complicada: Es la apendicitis aguda que se encuentra perforada con y sin absceso localizado y/o peritonitis purulenta. ²

La AA ocurre a una tasa de alrededor de 90 a 100 pacientes por cada 100 000 habitantes por año en los países desarrollados. ³

La incidencia generalmente ocurre entre la segunda o tercera década de la vida, en donde es menos común en ambos extremos de la vida. ³

Se ha observado un ligero predominio por el género masculino. ³

Dentro de las causas de esta patología, se ha demostrado que la obstrucción luminal directa (fecalito, hiperplasia linfoide, heces impactadas, tumor apendicular o cecal) pueden causarla. ³

Las teorías recientes se centran en que puede deberse a factores genéticos, influencias ambientales e infecciones. ³

Escherichia coli es uno de los agentes bacterianos más aislados frecuentemente en la enfermedad. ⁴

En la AA el proceso de ulceración de la mucosa tiene lugar en las primeras etapas de la afección antes de que ocurra la dilatación del apéndice, esta ulceración facilita la entrada bacterias en la muscularis propia del apéndice, resultando la inflamación del apéndice. ⁵

En la AA, la integridad comprometida de la pared del apéndice conduce a que exista translocación de bacterias y endotoxinas desde la luz del apéndice al sistema portal.

⁵

Posteriormente los agentes inflamatorios como el TNF alfa, IL-6 y las citocinas migran al hígado a través de la vena porta, causando inflamación, absceso o incluso disfunción hepática. ⁵

Así como también los niveles elevados de bacterias que ingresan al sistema venoso portal e invaden el parénquima hepático, interfiriendo con la excreción de bilirrubina (Bi), produciendo hiperbilirrubinemia (HB) y aumento de los marcadores inflamatorios séricos. ⁶

La HB es el resultado de un desequilibrio entre la producción y excreción de Bi por el hígado. ⁷

El diagnóstico de AA se basa en la historia clínica y en el examen físico, destacando como indicadores la migración del dolor periumbilical a la fosa ilíaca derecha, náusea, vómito, fiebre, rigidez abdominal, punto positivo de McBurney. ⁸

Sin embargo, la descripción de los síntomas y los hallazgos clínicos pueden ser inespecíficos en ocasiones, orillando al médico a realizar un diagnóstico diferencial que incluye diverticulitis, obstrucción intestinal o pseudoobstrucción, colecistitis, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad inflamatoria pélvica. ⁸

El uso de métodos de imagen como la placa de abdomen de pie y decúbito, el ultrasonido (US) y la tomografía computarizada (TC) permiten que se obtenga un diagnóstico definitivo. ⁸

De igual manera se hace uso de sistemas de puntuación clínica, como la puntuación de Alvarado y la puntuación de respuesta inflamatoria de apendicitis (RIA), que han adquirido popularidad actualmente. ⁹

Estos sistemas de puntuación permiten a los médicos estratificar el riesgo de apendicitis en bajo, moderado y alto. ⁹

El puntaje de Alvarado es muy útil en la predicción de ausencia de AA, con una sensibilidad que varía del 94 al 99%, sin embargo, carece de especificidad. ⁹

En el caso de pacientes pediátricos es menos preciso y tiende a predecir en exceso la presencia de AA en mujeres. ⁹

En el caso del sistema de puntuación RIA utiliza dentro de su gama de variables parámetros clínicos y un nivel de proteína C reactiva (PCR). ⁹

La puntuación RIA tiene un poder de discriminación aumentado ya que es más específico en pacientes con riesgo moderado y más confiable en niños que el puntaje de Alvarado. ⁹

Además de la leucocitosis, se han utilizado otros parámetros de laboratorio para diagnosticar o determinar la gravedad de la AA. ¹⁰

A medida que aumenta la diversidad de dichos parámetros, surgen problemas concomitantes, que incluyen disponibilidad, precisión, inteligibilidad, efectividad de tiempo y rentabilidad. ¹⁰

Cuando se considera la incidencia relativamente alta de AA, estos problemas adquieren gran importancia. ¹⁰

En la última década, los parámetros simples incluidos en un recuento sanguíneo completo estándar y pruebas preoperatorias de rutina, incluido el recuento de neutrófilos, la relación de neutrófilos, relación de neutrófilos a linfocitos [por sus siglas en inglés, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)], recuento de plaquetas, volumen medio de plaquetas, y valores dentro de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) se han estudiado para determinar el valor potencial en el diagnóstico de AA y la predicción de posibles complicaciones. ¹⁰

Dentro de las PFH se destacan el estudio de las transaminasas, Bilirrubina (Bi) (que puede ser total, directa o indirecta), fosfatasa alcalina, gamaglutamil transpeptidasa, alanino aminotransferasa, aspartato transaminasa. ¹¹

El diagnóstico de apendicitis sigue siendo multifactorial y los análisis de sangre pueden ayudar a guiar al cirujano en la toma de decisiones. ¹²

La mayoría de ellos encuentran difícil distinguir de manera confiable la apendicitis perforada de la apendicitis no perforada en función de factores clínicos al ingreso.

¹³

No se ha logrado identificar un marcador específico confiable para AA o apendicitis perforada. ¹³

A pesar de esto, se ha logrado identificar que existe una asociación entre los niveles elevados de Bi sérica y una variedad de enfermedades infecciosas, la cual se observó desde la publicación de la primera edición de Osler. ¹⁴

Esto se explica ya que una endotoxina producida por *Escherichia coli* ha demostrado in vivo que afecta el flujo biliar fisiológico. ¹⁵

Por lo que, la teoría de la HB posee un potencial inferencial en el diagnóstico preoperatorio precoz de la perforación del apéndice. ¹⁵

La Bi debe usarse junto con el examen clínico para la evaluación de pacientes con sospecha de AA. ¹⁶

La HB, especialmente con niveles elevados de bilirrubina directa, puede considerarse como un marcador importante para la predicción de gangrena y/o perforación apendicular. ¹⁷

Se realizó un estudio conformado por 100 pacientes con análisis de curva ROC y se describió que el nivel elevado de Bi séricoyalanina transaminasa se consideran como marcadores para el diagnóstico de AA, así como marcadores pronósticos relacionados con la gravedad de esta. ¹⁸

La combinación de Bi sérica con alanina transaminasa y recuento absoluto de neutrófilos da como resultado un marcador que se correlaciona altamente con el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con AA. ¹⁸

El beneficio de este hallazgo recae de manera positiva en los pacientes pediátricos y embarazadas, debido al riesgo potencial al cual pueden someterse por medio de una tomografía computarizada o de un diagnóstico falso. ¹⁸

En un protocolo donde se incluyeron 242 pacientes, de los cuales 143 fueron tratados quirúrgicamente por dolor en la fosa ilíaca derecha, asociaron la HB con la AA y concluyeron que la Bi tenía una especificidad más alta (0,82) a comparación con el recuento de glóbulos blancos (0,34) y la proteína C reactiva (0,21), pero una menor sensibilidad (0,70 frente a 0,80 y 0,95 respectivamente).¹⁹

Por otro lado, diferentes estudios apoyan que el Bi sérico no predice independientemente la perforación y/o apendicitis gangrenosa. ²⁰

En otra investigación en donde 493 pacientes fueron sometidos a apendicectomía, analizaron que la HB está presente en la AA, pero tiene una baja precisión diagnóstica para discriminar entre una inflamación apendicular y apendicitis perforada o no perforada, teniendo un valor limitado en la rutina clínica. ²¹

En el diagnóstico de apendicitis perforada, tanto la bilirrubina total como la bilirrubina directa muestran valores diagnósticos bajos. ²²

La poca sensibilidad y el valor predictivo positivo indicaron que, como marcador independiente, la concentración sérica de Bi no es suficiente para predecir una perforación. ²³

De hecho, el alto valor predictivo negativo obtenido puede ayudar en la selección de pacientes que no requieren cirugía inmediata. ²³

Los pacientes con HB combinados con síntomas y signos con apendicitis aguda deben ser considerados para apendicectomía temprana. ²⁴

Esto debido a la presentación de complicaciones locales y sistémicas como la formación de abscesos abdominales, sepsis, peritonitis y obstrucción del intestino delgado, las cuales, pueden ocurrir con un diagnóstico y tratamiento tardíos de un apéndice perforado. ²⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La AA sigue siendo una de las causas de abdomen agudo más común y la urgencia quirúrgica que se trata todos los días en el departamento de cirugía general.

Entre el 6% y el 7% de la población general desarrollará apendicitis durante su vida.

Existen numerosos sistemas de puntuación, que incorporan características clínicas y resultados de laboratorio, para ayudar al diagnóstico, como por ejemplo el sistema de puntuación de Alvarado.

Los estudios de imagen como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o el ultrasonido, confirman el diagnóstico de apendicitis y sus complicaciones con alta sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, en distintas instituciones no se tiene acceso a la mayoría de estos estudios, por lo que los marcadores inflamatorios se usan comúnmente en la evaluación de sospecha de AA.

Los marcadores séricos que más se pueden utilizar son el recuento de glóbulos blancos, las PFH y los niveles de bilirrubina directa como marcadores individuales de apendicitis y perforación apendicular.

En múltiples estudios se ha descrito que existe una asociación entre los niveles séricos elevados de Bi y una variedad de enfermedades infecciosas, como por ejemplo la AA descritos por Sandstrom.²⁵

La Bi es un marcador específico para la AA con un buen valor predictivo positivo, así como también es un indicador valioso de pacientes con mayor probabilidad de tener perforación apendicular o gangrena.

Esta es la razón por la cual realizar un estudio descriptivo entre la asociación de las PFH como valor predictivo para apendicitis complicada permitirá que se pueda obtener más información sobre la misma, de tal manera que se pueda realizar diagnósticos más tempranos cuando no se cuente con estudios de imagen, esto con el fin de ofrecer una disminución de las comorbilidades secundarias a la patología, y de esta manera ofrecer un mejor pronóstico al paciente.

JUSTIFICACIÓN

La apendicitis complicada se asocia a una mayor morbi-mortalidad, por lo que se necesita de un diagnóstico y tratamiento oportuno. En los últimos años se ha utilizado la bilirrubina directa como un predictor adicional para apendicitis complicada. El presente estudio es relevante, de actualidad y pertinente, además reviste interés científico porque nos aproximara a un manejo basado en evidencias para esta enfermedad; anticipándonos al diagnóstico de apendicitis complicada y establecer mejores protocolos terapéuticos. Con beneficio directo al paciente para una mejor evolución y hospitalaria en la disminución del tiempo de estancia y gastos

La AA tiene una incidencia acumulada de por vida del 7% y una mortalidad citada de 0.17% y 0.08%. Se ha descrito que la incidencia de apendicitis perforada en adultos es del 13% al 37%.

Para el algoritmo de AA se debe confirmar o eliminar el diagnóstico y posteriormente estratificar si la enfermedad es simple o compleja. Se ha ordenado comúnmente una serie de pruebas patológicas y de imágenes para ayudar a diagnosticar la AA. Así como también algunos análisis de sangre como el recuento de glóbulos blancos, de neutrófilos, PFH, proteína C reactiva, lipasa y leucocitos.

Uno de los agentes que se aíslan con más frecuencia en los pacientes con AA es la *Escherichia coli*. Se cree que la patogénesis se debe a bacteriemia o endotoxemia que causan una excreción alterada de Bi del canalículo biliar.

No se ha identificado un marcador específico confiable para la AA. Sin embargo, los pacientes con signos y síntomas clínicos de AA con HB deben identificarse con una mayor probabilidad de apendicitis complicada.

Así que, los casos que reportan niveles séricos de Bi elevados tienen un potencial predictivo para el diagnóstico de la gravedad de la AA y la necesidad de apendicectomía temprana.

En el presente estudio se determinó la relación que existe entre la hiperbilirrubinemia directa como valor predictivo para apendicitis complicada, esto con el fin de poder establecer una mejor terapéutica en el paciente, individualizando cada caso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Derivado de lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación que pretende responder y aportar información en relación con el problema:

¿La prueba de bilirrubina directa se pueden emplear como marcador predictivo para apendicitis complicada?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la prueba de bilirrubina directa se puede emplear como marcador predictivo para apendicitis complicada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Indicar el número de leucocitos en sangre de los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.
- Mencionar el porcentaje de neutrófilos en sangre de los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.
- Determinar la concentración sérica de bilirrubina total de los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.
- Definir la concentración sérica de bilirrubina directa de los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.
- Describir las comorbilidades que tienen los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.

HIPÓTESIS GENERAL

Hipótesis de Trabajo:

H1: La prueba de bilirrubina directa se pueden emplear como marcador predictivo positivo para apendicitis perforada.

Hipótesis Nula

H0: La prueba de bilirrubina directa no se pueden emplear como marcador predictivo positivo para apendicitis perforada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de investigación de tipo observacional, analítico, prospectivo y Transversal en el Hospital General “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México. El periodo de evaluación fue del 15-Agosto-2020 al 30-Diciembre-2020. Mediante la selección sistemática de pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, se esperó determinar si existía alguna relación entre las pruebas de función hepática y la presencia de apendicitis complicada. Se midieron variables de interés como son: edad, género, leucocitosis, neutrofilia, bilirrubina total, bilirrubina directa y comorbilidades. Para el análisis de datos se usaron frecuencias, proporciones y una X^2 para variables categóricas, una T de Student para variables numéricas, con una $p \leq 0.05$ para la significancia estadística. Un Odds Ratio como medida de asociación de riesgos con IC95%.

TIPO DE INVESTIGACIÓN: EPIDEMIOLÓGICA

TIPO DE DISEÑO:

De acuerdo al grado de control de la variable: Observacional.

De acuerdo al objetivo que se busca: Analítico.

De acuerdo al momento en que se obtendrá o evaluarán los datos: Prospectivo.

De acuerdo al número de veces que se miden las variables: Transversal.

Lugar del estudio: Hospital General de Cuautitlán “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México

Muestra: Todo paciente que llega al Hospital General de Cuautitlán “José Vicente Villada”, al servicio de urgencias con diagnóstico de apendicitis aguda.

Población en estudio: Todo paciente que llega al Hospital General de Cuautitlán “José Vicente Villada”, al servicio de urgencias con diagnóstico de apendicitis aguda, en un periodo comprendido del 15-Agosto-2020 al 30-Diciembre-2020.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo a las características del estudio, se realizó el cálculo de tamaño de muestra para una **población infinita**. En el artículo publicado por **Hernández J. en el 2019** se ha observado que en el mundo la AA tiene una incidencia acumulada del 5-7% y una mortalidad citada de 0.17% y 0.08%, también se ha descrito que la incidencia de apendicitis perforada en adultos es del 13% al 37% ². Derivado de lo anterior la proporción esperada para este estudio de investigación se estimará en 5%, con una precisión del 6%, y un nivel de confianza del 95%.

Derivado de lo anterior se realiza la siguiente fórmula para una población Infinita:

Si la población que deseamos estudiar es INFINITA , y deseamos saber cuántos individuos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:																			
Seguridad:	95%	Si no tuviéramos ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor de p=0.5 (50%), que maximiza el tamaño muestral.																	
Precisión:	5%																		
Proporción esperada al 5%:	0.05																		
Formula:	$\frac{Z \alpha^2 * p * q}{d^2}$																		
Donde:	<table border="1"> <tr> <td>Z α^2 =</td> <td>1.96²</td> <td colspan="2">(Ya que la seguridad es del 95%)</td> </tr> <tr> <td>p =</td> <td>0.05</td> <td>Proporción esperada, en este caso será:</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>q =</td> <td>0.95</td> <td colspan="2">En este caso sería 1-p</td> </tr> <tr> <td>d =</td> <td>0.06</td> <td>Precisión (en este caso deseamos un)</td> <td>5%</td> </tr> </table>			Z α^2 =	1.96 ²	(Ya que la seguridad es del 95%)		p =	0.05	Proporción esperada, en este caso será:	0.05	q =	0.95	En este caso sería 1-p		d =	0.06	Precisión (en este caso deseamos un)	5%
Z α^2 =	1.96 ²	(Ya que la seguridad es del 95%)																	
p =	0.05	Proporción esperada, en este caso será:	0.05																
q =	0.95	En este caso sería 1-p																	
d =	0.06	Precisión (en este caso deseamos un)	5%																
n =	$\frac{1.96^2}{0.06}$	$\frac{0.05}{0.0036}$	$\frac{0.95}{0.0036}$	= ?															
n =	$\frac{3.8416}{0.0036}$	$\frac{0.05}{0.0036}$	$\frac{0.95}{0.0036}$	= ?															
n =	$\frac{0.182476}{0.0036}$	$\frac{0.05}{0.0036}$	$\frac{0.95}{0.0036}$	= 50.69															

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, sesgos de selección, sesgos de información) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular de la siguiente forma:

Muestra ajustada a las pérdidas = $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas (50.69)
- R = proporción esperada de pérdidas (20%)

Así por ejemplo si en el estudio esperamos tener un 20% de pérdidas, el tamaño muestral necesario sería: $50.69 (1 / 1-0.2) = 63.36$ pacientes.

Se requieren 64 pacientes con el diagnóstico de Apendicitis Aguda, que acudan al servicio de Urgencias del Hospital General “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México.

Tipo de muestreo

No probabilístico. - La probabilidad de selección de cada unidad de la población no es conocida. La muestra es escogida por medio de un proceso arbitrario. Se utiliza con frecuencia cuando no se conoce el marco muestral.

Por casos consecutivos. - Consiste en elegir a cada unidad que cumpla con los criterios de selección dentro de un intervalo de tiempo específico o hasta alcanzar un número definido de pacientes.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Apendicitis complicada	Evento en donde existe pérdida de continuidad de la pared del apéndice.	Esta variable se obtendrá por medio de los hallazgos transoperatorios	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. SI 2. NO

Variables Independientes				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Discreta	1.-AÑOS CUMPLIDOS
Género	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes. Características fenotípicas de la persona objeto de estudio.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.-FEMENINO 2.-MASCULINO
Leucocitosis	Es el aumento del número de leucocitos en la sangre circulante.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Continua	1.-Valor Obtenido
Neutrofilia	Es el aumento del número de neutrófilos en la sangre circulante.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Continua	1.-Valor Obtenido
Aumento de bilirrubina total	Es el pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Continua	1.-Valor Obtenido
Aumento de bilirrubina directa	Es la fracción del pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Continua	1.-Valor Obtenido

Comorbilidades	Hace referencia a la presencia de comorbilidades en el paciente.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa Nominal Politómica	1.-HAS 2.-DM2 3.-CARDIOPATÍAS 3.-OTROS
-----------------------	--	---	--------------------------------------	---

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Pacientes adscritos al Hospital General de Cuautitlán “Vicente Villada”, del Instituto de Salud del Estado de México.
- Sin límite de edad.
- Sin distinción por género.
- Pacientes que cuentan con diagnóstico de apendicitis aguda.
- Pacientes que tengan seguimiento con pruebas de laboratorio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes no adscritos al Hospital General de Cuautitlán “Vicente Villada”, del Instituto de Salud del Estado de México.
- Pacientes que no cuentan con diagnóstico de apendicitis aguda.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que han sido trasladados a otra unidad y no sea posible continuar con su seguimiento adecuado.
- Pacientes que no tengan seguimiento con pruebas de laboratorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la captura de datos en una hoja de Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente. Posteriormente se hizo un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables categóricas.

Se realizó los Test estadísticos X^2 para variables cualitativas, y una T de Student para variables cuantitativas, con una $p \leq 0.05$ para la significancia estadística, con la finalidad de determinar la dependencia entre variables y su asociación con la presencia de apendicitis aguda perforada.

En caso de contar con dos variables cualitativas dicotómicas, se realizó un Odds ratio (IC95%), como medida de asociación de riesgo.

Todo esto apoyado en hojas prediseñadas de Excel, en donde se capturó la información para su correcto análisis estadístico; el Software que se empleó fue el paquete estadístico Epi-Info 7, el cual es un programa de uso libre que no requiere licencia para su manejo, adicionalmente se empleó el programa Spss versión 25 para Windows.

ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y 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 apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera como sin riesgo.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes, y se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Núremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador no tendrá participación en el procedimiento al que fueron sometidos los pacientes, el investigador sólo se limitará a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico, la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para el paciente.

Sin embargo, se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo con lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación en Salud.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con

la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

El investigador se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad del mismo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se presentará el protocolo de tesis al Comité Local de Investigación del Hospital. Una vez obtenida la autorización se procederá a la recolección de datos.

- Se recopilarán los datos de los pacientes que cuentan con el diagnóstico de apendicitis aguda.
- El investigador, clasificará a los pacientes de acuerdo con lo descrito en el instrumento de recolección de datos, al mismo tiempo se obtendrán las variables de interés inherentes a este estudio de investigación, particularmente los casos de apendicitis aguda.
- Posteriormente a la captura de la información se procederá a transcribir los datos de los pacientes a una hoja prediseñada de Excel, por último, se exportará al programa estadístico Epi Info 7, el cual es un Software de uso libre, el cual no requiere de licencia para su manejo.
- El investigador responsable se obliga a presentar los Informes de Seguimiento, y que una vez que el estudio haya sido terminado presentará el Informe de Seguimiento Técnico final, así como los informes extraordinarios que se le requieran sobre el avance del proyecto de investigación, hasta la terminación o cancelación del mismo.

DESGLOSE DE RECURSOS A UTILIZAR

Recursos humanos:

- 1 Médico Especialista en Cirugía General.
- 1 Médico Residente Especialista en Cirugía General.

Recursos materiales:

- Los recursos materiales utilizados son de las instalaciones del Servicio de del Hospital General de Cuautitlán “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México.
- Los componentes necesarios para el vaciamiento de datos es el equipo de papelería (hojas y plumas), impresiones, equipo de cómputo, sistema de vigencias de la red informática del Servicio del Hospital General de Cuautitlán “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México.
- Para el presente estudio no se utilizaron recursos monetarios externos a los materiales disponibles del Servicio del Hospital General de Cuautitlán “José Vicente Villada” del Instituto de Salud del Estado de México.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA COMO PREDICTOR DE APENDICITIS COMPLICADA EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLÁN "GENERAL JOSÉ VICENTE VILLADA"

P= PROGRAMADO

R= REALIZADO

ACTIVIDAD 2020	JUNIO	JULIO	JULIO	AGOSTO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	NOVIEMBRE	NOVIEMBRE	NOVIEMBRE	NOVIEMBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR	R	R															
		R															
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA		R	R														
		R	R														
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO HASTA PRESENTACIÓN AL COMITÉ			R	R													
					R												
REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN						P											
							P										
REGISTRO DEL NÚMERO DE PROTOCOLO							P										
							P										
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN							P	P									
							P	P									
ANÁLISIS DE RESULTADOS								P	P								
								P	P								
PRESENTACIÓN FINAL DEL TRABAJO									P	P							
												P	P				

RESULTADOS

Entre agosto de 2020 y diciembre de 2020 se registraron 64 pacientes con diagnóstico de apendicitis. De ellos 26 tenían apendicitis complicada y 38 no complicada.

Características de las pruebas diagnósticas para la bilirrubina total, directa, leucocitos y neutrófilos como factor predictor de apendicitis complicada.

	Bilirrubina directa
Sensibilidad	38 %
Especificidad	100 %
Valor predictivo positivo	100 %
Valor predictivo negativo	70 %

Tabla 1. Predictores de apendicitis aguda complicada.

Distribución de pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada.

De 64 pacientes 26 tenían apendicitis complicada y 38 no complicada.

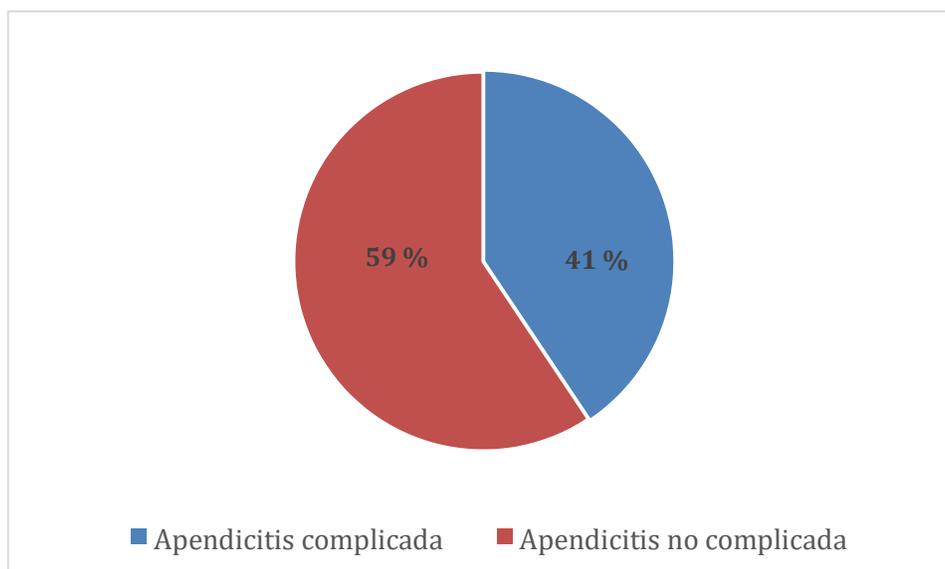


Gráfico 1. Distribución de apendicitis aguda complicada y no complicada.

Comportamiento de la bilirrubina directa.

El promedio de bilirrubina directa en pacientes con apendicitis aguda complicada es de 0.5 mg/dL y de la no complicada es de 0.2 mg/dL.

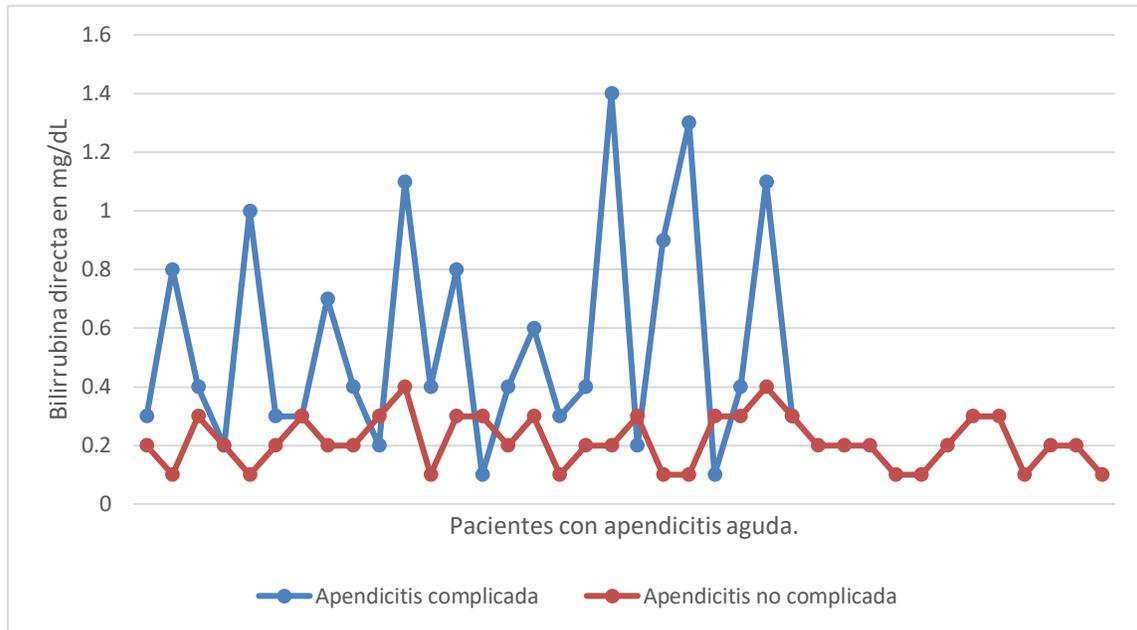


Gráfico 2. Distribución de la bilirrubina directa en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada).

Comportamiento de los leucocitos.

El promedio de leucocitos en pacientes con apendicitis aguda complicada es de $14.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ y en la no complicada es de $12.6 \times 10^3/\mu\text{L}$

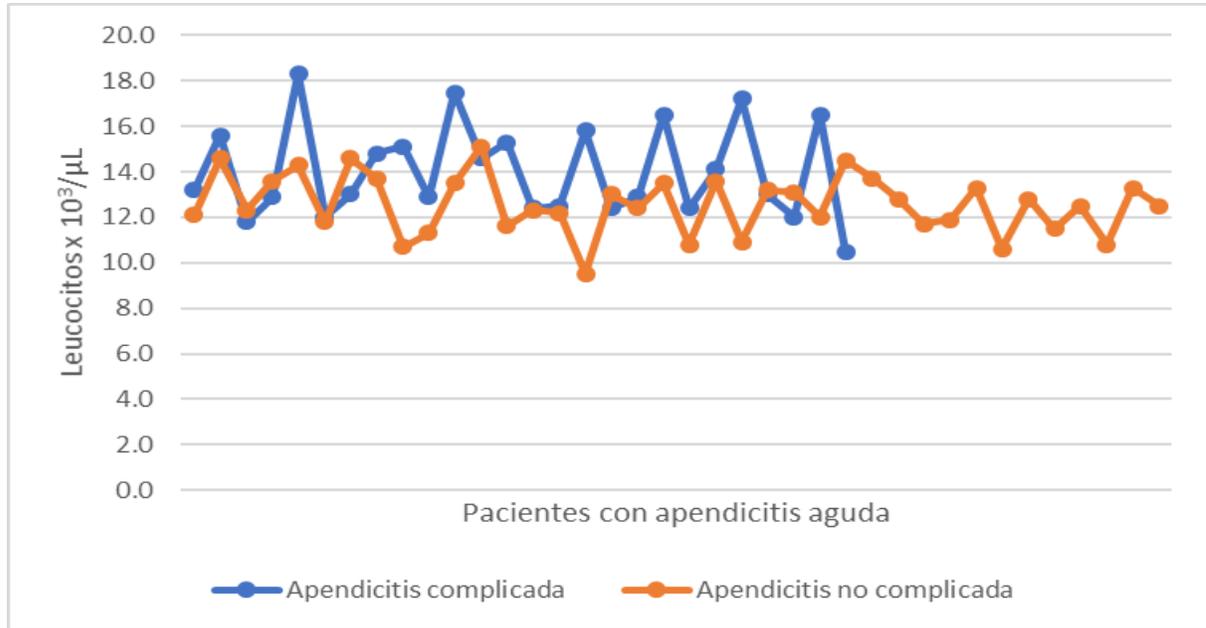


Gráfico 3. Distribución de los leucocitos en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada.

Comportamiento de los neutrófilos.

Promedio de los neutrófilos en pacientes con apendicitis aguda complicada es de 87 % y en la no complicada de 85%.

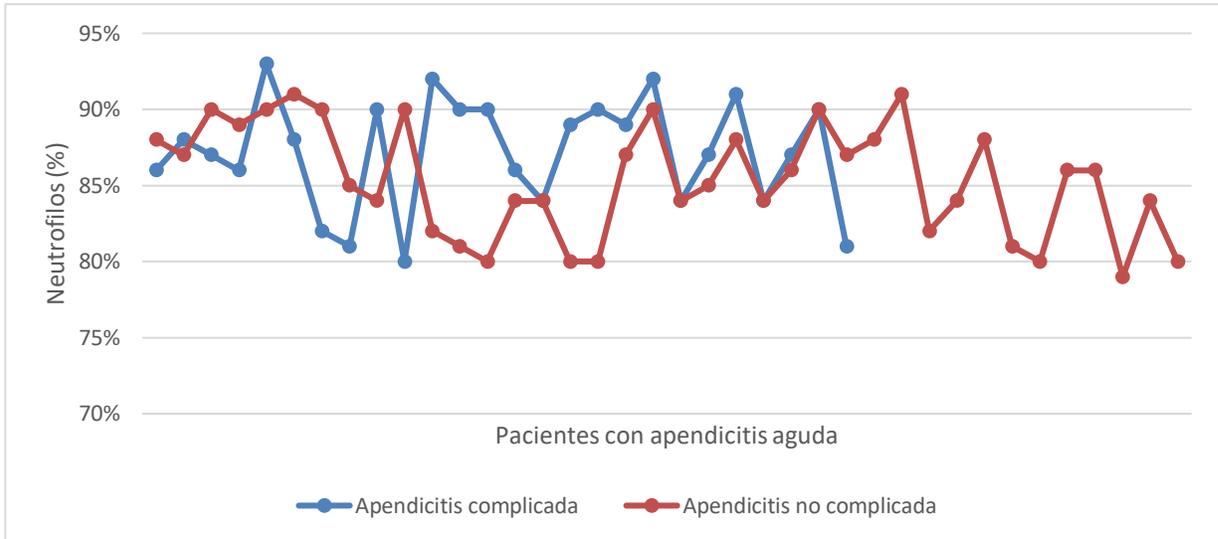


Gráfico 4. Distribución de los neutrófilos en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada.

Comorbilidades asociadas.

Se encuentra que el 34 % de los pacientes tiene alguna comorbilidad asociada en apendicitis aguda complicada.

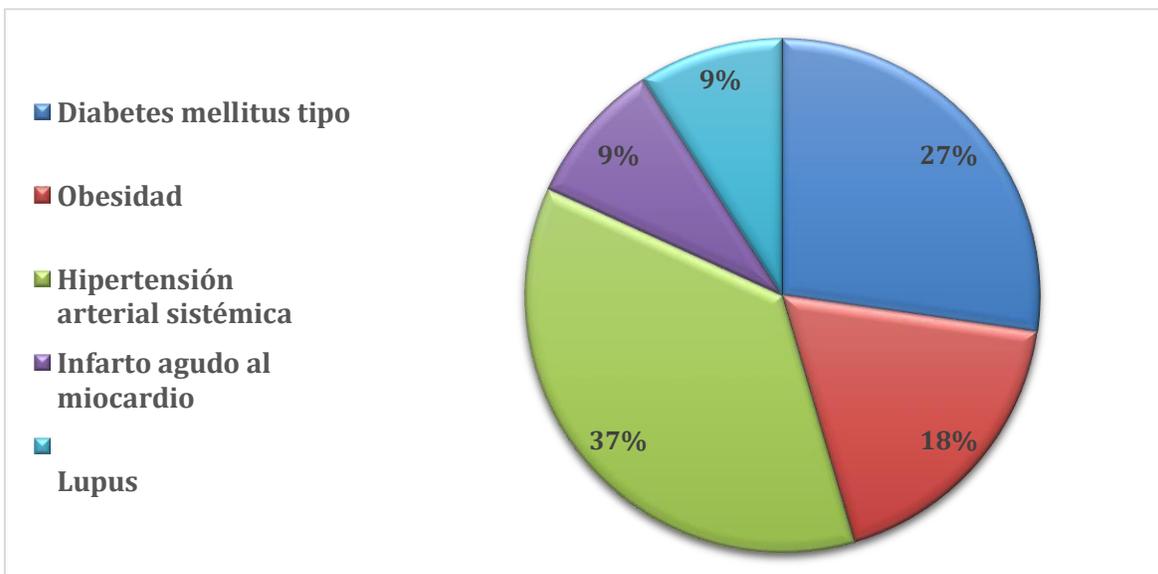


Gráfico 5. Comorbilidades en pacientes con apendicitis complicada.

Se encuentra que el 34 % de los pacientes tiene alguna comorbilidad asociada en apendicitis aguda no complicada.

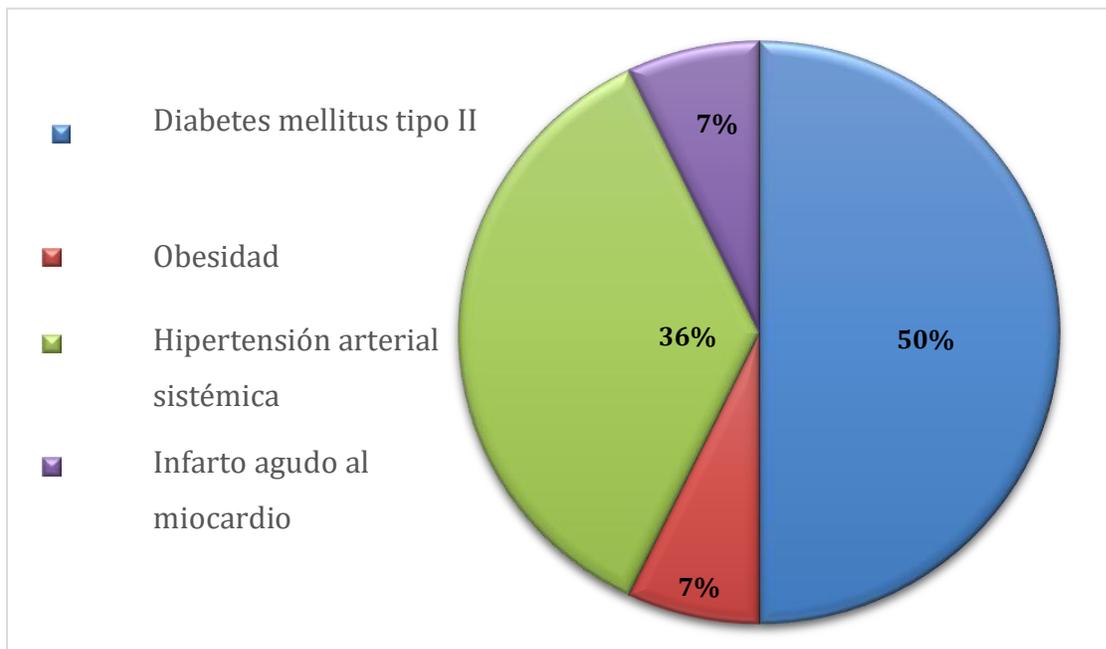


Gráfico 6. Comorbilidades en pacientes con apendicitis no complicada.

ANÁLISIS

Se incluyeron en este estudio durante periodo de agosto-diciembre 2020 a 64 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, de los cuales, 26 pacientes (41 %) tenían apendicitis complicada y 38 pacientes no complicada (59 %).

El promedio de edad fue de 37 años, con un rango de edades de 16 – 70 años, en pacientes con apendicitis complicada fue de 36 años y en no complicada, de 37 años.

Algunos estudios demuestran que los niveles de bilirrubina pueden ser considerados como diagnóstico prequirúrgico en pacientes con apendicitis aguda, ya que presenta una alta sensibilidad y especificidad para apendicitis perforada. Los indicadores de las pruebas diagnósticas para la bilirrubina directa como factor predictor de apendicitis complicada que se encontraron en el presente trabajo de investigación, son los siguientes:

- La sensibilidad (es la capacidad de la bilirrubina directa para identificar a un paciente con apendicitis complicada) fue de 38 %.
- La especificidad (es la capacidad de la bilirrubina directa para detectar la ausencia de apendicitis aguda complicada) fue del 100 %, es decir que, ante un paciente con bilirrubina directa normal, prácticamente podemos descartar que nuestro paciente padece apendicitis aguda complicada.
- El valor predictivo positivo (es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test) fue del 100 %, quiere decir que, ante un paciente con elevación de bilirrubina directa, la probabilidad de padecer apendicitis aguda complicada es casi seguro.
- El valor predictivo negativo (es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano) es del 70 %, es decir que la probabilidad de no tener apendicitis complicada en un paciente sin elevación de bilirrubina directa es del 70 %.

El valor de p encontrado es de .000688, por lo que son estadísticamente significativos. Se concluye que la elevación de la bilirrubina directa no es parámetro ideal para diagnosticar apendicitis aguda complicada, pero si para descartarla, porque ante un paciente que no tiene elevación de bilirrubina directa, prácticamente descartaría el diagnóstico.

El promedio de bilirrubina directa encontrado en pacientes con apendicitis aguda complicada es de 0.5 mg/dl, en apendicitis no complicada fue de 0.2 mg/dl, la probabilidad de encontrar elevada la bilirrubina directa es mayor en pacientes con apendicitis complicada debido a que desarrollan con mayor frecuencia sepsis.

En cuanto a los niveles de leucocitos encontrados en pacientes con apendicitis complicada fue de $14.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ y de $12.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ en la no complicada. No se presentó una diferencia significativa entre ambos grupos. Referente a los indicadores de pruebas diagnósticas de los leucocitos como predictor, se encontró una sensibilidad de 96 %, especificidad de 16 %, valor predictivo positivo de 44 %, valor predictivo negativo 86 % con una p .273175, por lo tanto, no se considera estadísticamente significativo y no es útil como predictor de apendicitis aguda complicada.

El promedio del porcentaje de neutrófilos encontrados en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada fue de 87 y 85 % respectivamente, una diferencia que no es significativa en ambos grupos.

La concentración de bilirrubina total en pacientes con apendicitis complicada fue de 1.1 mg/dL y en la no complicada fue de 0.6 mg/dl. Esta diferencia se explica porque la probabilidad de sepsis es mayor en un paciente con apendicitis aguda complicada que en la que no lo está. Referente a los indicadores de pruebas diagnósticas de la bilirrubina total como predictor, se encontró una sensibilidad de 38 %, especificidad de 100 %, valor predictivo positivo de 100 %, valor predictivo negativo 70 % con una p .000688, por lo tanto, se considera estadísticamente significativo y es útil como

predicador de apendicitis aguda complicada, vale la pena mencionar que la elevación de la bilirrubina debe ser a expensas de la bilirrubina directa para considerarse como predicador, debido a que si el patrón no es así deberían tomarse en cuenta otros parámetros como predicadores de apendicitis complicada.

Las comorbilidades asociadas a apendicitis fueron Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, obesidad, hipertensión arterial sistémica, infarto agudo al miocardio y lupus eritematoso sistémico.

En los pacientes con apendicitis no complicada se encontró que el 34 % de ellos tenían comorbilidades. El 18 % tenían hipertensión arterial sistémica y el 13 % hipertensión arterial sistémica, la obesidad solo se encontró en 3 %. De ellos el 11 % de los pacientes tenían 2 patologías asociadas.

CONCLUSIONES

La apendicitis es la causa más frecuente de cirugía de urgencias. Considerando los resultados de este estudio, se puede inferir que de acuerdo a los indicadores de las pruebas diagnósticas de la bilirrubina directa como predictor de apendicitis, la especificidad es la que podría considerarse como mejor parámetro, es decir que en los pacientes con bilirrubina directa normal, prácticamente se descartaría el diagnóstico de apendicitis complicada, por lo que podría considerarse a la determinación de la bilirrubina directa en pacientes con sospecha de apendicitis aguda como un estudio de laboratorio relevante para incluir dentro del protocolo diagnóstico, lo cual, a su vez, puede determinar una mejor planeación para el abordaje quirúrgico.

Referente al resto de los indicadores, a pesar de que son estadísticamente significativos de acuerdo a los resultados de p , son muy bajos por lo tanto no sería recomendable su aplicación clínica.

Es importante realizar un diagnóstico oportuno y adecuado de apendicitis perforada, ya que esto incrementa el tiempo quirúrgico, sepsis de origen abdominal, absceso, fístula enterocutánea y mortalidad, apoyándose de algunos auxiliares de sospecha, como es el caso de la presencia de hiperbilirrubinemia para poder predecir en qué pacientes se presentará con mayor probabilidad las complicaciones antes mencionadas.

RECOMENDACIONES

Se debe continuar con estudios que contribuyan a obtener mayor información sobre los resultados hasta el momento obtenidos, en los que se pudiera mejorar la selección de pacientes, y que se contará con apoyo para poder realizar el diagnóstico de apendicitis complicada.

La elevación de bilirrubina debe ser la directa, debido a que, si no se encuentra elevada a expensas de esta, deberían considerarse otras posibilidades diagnósticas.

El nivel de leucocitos y los neutrófilos no se debe tomar en cuenta para diferenciar a pacientes de apendicitis complicada de la que no lo está.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reza M., Mousavi M., Gharaee M. Evaluation of the diagnostic value of serum level of total bilirubin in patients with suspected acute appendicitis. *Electron Physician*. [Internet] 2017 [Citado en 2020 julio 23]; 9 (4): 4048 – 4054. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459271/>
2. Hernández J., León J., Martínez M., Guzmán J., Palomeque A., Cruz N., et al. Apendicitis aguda: revisión de la literatura. *Cirujano General*. [Internet] 2019 [Citado en 2020 julio 23]; 41 (1): 33 – 38. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2019/cg191f.pdf>
3. Bhangu A., Søreide K., Saverio S., Hansson J., Thurston F. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. [Internet] 2015 [Citado en 2020 julio 23]; 386 (10000): 1278 – 1287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460662/>
4. Estrada J., Petrosyan M., Barnhart J., Tao M., Sohn H., Towfigh S. Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrointest Surg*. [Internet] 2007 [Citado en 2020 julio 23]; 11 (6): 714 – 718. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17436050/>
5. Sandeep C., Naveen K., Hanumanthaiah K. Role of serum bilirubin in predicting the severity of acute appendicitis. *International Surgery Journal*. [Internet] 2019 [Citado en 2020 julio 23]; 6 (12): 4415 – 4418. Disponible en: <https://www.ijurgery.com/index.php/isj/article/view/5064>
6. Adams H., Jaunoo S. Hyperbilirubinaemia in appendicitis: the diagnostic value for prediction of appendicitis and appendiceal perforation. *Eur J Trauma Emerg Surg*. [Internet] 2016 [Citado en 2020 julio 23]; 42 (2): 249 – 252. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038057/>
7. Alanis B., Zúñiga L., Silva M. Hiperbilirrubinemia como factor predictivo de apendicitis perforada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. [Internet] 2016 [Citado en 2020 julio 23]; 54 (5): 552 – 561. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im165b.pdf>
8. Chen K., Arad A., Chen K., Storrar J., Christy A. The clinical value of pathology tests and imaging study in the diagnosis of acute appendicitis.

- Postgrad Med J. [Internet] 2016 [Citado en 2020 julio 23]; 92: 611 – 619. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/92/1092/611>
9. Eddama M., Fragkos K., Renshaw S., Aldridge M., Bough G., Bonthala L., et al. Logistic regression model to predict acute uncomplicated and complicated appendicitis. Ann R Coll Surg Engl. [Internet] 2019 [Citado en 2020 julio 23]; 101 (2): 107 – 118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351858/>
 10. Mahsuni M., Kınacı E., Çakar E., Bayrak S., Özakay A., Aren A., et al. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. [Internet] 2016 [Citado en 2020 julio 23]; 22 (2): 155 – 162. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27193983/>
 11. Valle S., Piñera M., Medina N., Sánchez J. Colestasis: un enfoque actualizado. MEDISAN. [Internet] 2017 [Citado en 2020 julio 23]; 21 (7): 876 – 900. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000700014
 12. Al Y., Alobaid N., Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. Am J Surg. [Internet] 2015 [Citado en 2020 julio 23]; 209 (6): 1043 – 1047. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172166/>
 13. Silva F., Rosa M., Silva B., Simon C., Alexandre M., Medeiros L., et al. Hyperbilirubinaemia alone cannot distinguish a perforation in acute appendicitis. ANZ J Surg. [Internet] 2016 [Citado en 2020 julio 23]; 86 (4): 255 – 259. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645202/>
 14. Franson T., Hierholzer W., LaBrecque D. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis. [Internet] 1985 [Citado en 2020 julio 23]; 7 (1): 1 – 9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3983523/>
 15. Atahan K., Üreyen O., Aslan E., Deniz M., Çökmez A., Gür S., et al. reoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix

- perforation. J Int Med Res. [Internet] 2011 [Citado en 2020 julio 23]; 39 (2): 609 – 618. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672366/>
16. 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 [Citado en 2020 julio 23]; 93 (3): 213 – 217. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477433/>
 17. Eren T., Tombalak E., Ozemir I., Leblebici M., Ziyade S., Ekinci O., et al. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis. Eur J Trauma Emerg Surg. [Internet] 2016 [Citado en 2020 julio 23]; 42 (4): 471 – 476. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253886/>
 18. 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. [Internet] 2018 [Citado en 2020 julio 23]; 20 (3): 176 – 181. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527857/>
 19. D'Souza N., Karim D., Sunthareswaran R. Bilirubin; a diagnostic marker for appendicitis. Int J Surg. [Internet] 2013 [Citado en 2020 julio 23]; 11 (10): 1114 – 1117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24080115/>
 20. Chambers A., Bismohun S., Davies H., White P., Patil A. Predictive value of abnormally raised serum bilirubin in acute appendicitis: a cohort study. International Journal of Surgery. [Internet] 2014 [Citado en 2020 julio 23]; 13: 207 – 210. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25498496>
 21. Muller S., Falch C., Axt S., Wilhelm P., Hein D., Königsrainer A., et al. Diagnostic accuracy of hyperbilirubinaemia in anticipating appendicitis and its severity. Emerg Med J. [Internet] 2014 [Citado en 2020 julio 23]; 0: 1 – 5. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/269172277_Diagnostic_accuracy_of_hyperbilirubinaemia_in_anticipating_appendicitis_and_its_severity
 22. Kanlioz M., Karatas T. The Relationship of Perforated Appendicitis with Total and Direct Bilirubin. Cureus. [Internet] 2019 [Citado en 2020 julio 23]; 11 (12): 1 – 5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6946042/>

23. Jastrzębski M., Krasnodębski M., Szczęśniak M., Wierzchowski M., Pikul J., Jabłoński D., et al. Serum bilirubin concentration as a marker of severity of acute appendicitis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. [Internet] 2020 [Citado en 2020 julio 23]; 15 (1): 117 – 122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020712/>
24. Giordano S., Pääkkönen M., Salminen P., Grönroos J. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *Int J Surg*. [Internet] 2013 [Citado en 2020 julio 23]; 11 (9): 795 – 800. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732757/#:~:text=Serum%20bilirubin%20level%20is%20of,be%20considered%20for%20early%20appendectomy.>
25. Sanstrom A., Grieve D. Hyperbilirubinaemia: its utility in non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg*. [Internet] 2017 [Citado en 2020 julio 23]; 87 (7-8): 587 – 590. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573997/>

ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instituto de Salud del Estado de México			
 Jefatura de Prestaciones Médicas Coordinación de Planeación y Enlace Institucional Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud Hospital General de Cuautla "José Vicente Villada" Estado de México Cedula de Recolección de datos			
HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA COMO PREDICTOR DE APENDICITIS COMPLICADA EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLAN " GENERAL JOSE VICENTE VILLADA" R			
NOMBRE:		NSS:	
Ficha de Identificación			
Edad:	_____	Género:	_____
Leucocitosis:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Valor:	<input type="text"/>
Neutrofilia:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Valor:	<input type="text"/>
Aumento de bilirrubina total:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Valor:	<input type="text"/>
Aumento de bilirrubina directa:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Valor:	<input type="text"/>
Técnica quirúrgica:	_____		
Tiempo quirúrgico:	_____		
Apendicitis perforada:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
Comorbilidades:	<u>DM 2</u> <u>HAS</u> <u>HEPATOPATÍAS</u> <u>OTROS</u>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<u>¿Cuáles?</u> _____
Dr. Asahel Antonio Escobedo Garcia Departamento de Cirugia General			

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO (NO REQUERIDO)



INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA COMO PREDICTOR DE APENDICITIS COMPLICADA EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLAN " GENERAL JOSE VICENTE VILLADA"		
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica		
Lugar y fecha:	Hospital General de Cuautitlan "José Vicente Villada" en el periodo comprendido del 15-Agosto-2020 al 30-Diciembre-2020.		
Número de registro:	Pendiente		
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar si la prueba de bilirrubina directa se puede emplear como marcador predictivo para apendicitis complicada.		
Procedimientos:	Se realizará por medio de la revisión de expedientes clínicos de pacientes que tengan el diagnóstico de apendicitis aguda.		
Posibles riesgos y molestias:	Este estudio no presenta ningún tipo de riesgo para la salud o la integridad del participante asociado al mismo estudio, ya que se hará solo revisión de expedientes y recopilación de información.		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Aportar información sobre las pruebas de funcionamiento hepático para concluir si se pueden emplear como marcadores predictivos para apendicitis perforada, esto con el fin de ofrecer mejores terapéuticas y evitar complicaciones en futuros pacientes para su egreso del hospital por mejoría, así a su vez disminuir los costos por parte del hospital en los cuidados durante su estancia hospitalaria y aumentando la disponibilidad de camas para nuevos ingresos.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La publicación de los resultados se realizará respetando completamente el anonimato de las pacientes, ya que el interés de los investigadores es solo de carácter científico.		
Participación o retiro:	No aplica		
Privacidad y confidencialidad:	La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar al paciente será guardada de manera confidencial, al igual que la información recabada en el instrumento de recolección de datos, así como también los resultados de los mismos para salvaguardar su información y garantizar su privacidad. El equipo de investigadores será el único que tendrá acceso a la información que se recabe durante la participación en este estudio. Solo se proporcionará información a externos, si fuese necesario para proteger los derechos, la integridad, el bienestar de las pacientes o si la ley lo requiere. No se dará información que revele la identidad de las pacientes. Esta será protegida y resguardada. Para proteger la identidad se asignará un número de folio en lugar del nombre en nuestra base de datos. Apegado a los códigos éticos de investigación en humanos como lo marca la Ley General de Salud.		
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.		
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Aportar información sobre las pruebas de funcionamiento hepático para concluir si se pueden emplear como marcadores predictivos para apendicitis perforada, esto con el fin de ofrecer mejores terapéuticas y evitar complicaciones en futuros pacientes para su egreso del hospital por mejoría, así a su vez disminuir los costos por parte del hospital en los cuidados durante su estancia hospitalaria y aumentando la disponibilidad de camas para nuevos ingresos.		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Investigador Responsable: TESISISTA: Nombre: Dr. Asahel Antonio Escobedo Garcia Cargo: Médico residente de la especialidad de Cirugia General Matrícula: 1380986 Adscripción: Hospital General de Cuautitlan "Vicente Villada", del Instituto de Salud del Estado de México, Vicente Villada 105-106, El Huerto, 54800 Cuautitlán, Estado de México.		
Colaboradores:	_____		
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"> _____ Nombre y firma de autoridad Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> _____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma </td> </tr> </table>		_____ Nombre y firma de autoridad Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma
_____ Nombre y firma de autoridad Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma		

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

ANEXO 3. CARTA DE NO INCONVENIENTE

INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE CUAUTLA “JOSÉ VICENTE VILLADA”
SERVICIO DE URGENCIAS

Ciudad de México a 29 de julio del 2020

Asunto: CARTA DE NO INCONVENIENCIA

C. DR.

DIRECTOR

PRESENTE:

Por medio de la presente solicito a usted la autorización para realizar la revisión de expedientes clínicos del área de archivo clínico con el fin de llevar a cabo el protocolo de estudio: **HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA COMO PREDICTOR DE APENDICITIS COMPLICADA EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLAN “JOSE VICENTE VILLADA”** el cual se llevará a efecto en las instalaciones que se encuentran a su cargo.

Me despido agradeciendo su atención y comprensión poniéndome a su disposición para cualquier aclaración o duda.

ADD: La revisión de expedientes se realizará a partir de obtener el número de registro.

No tener conflicto de intereses

De acuerdo con el artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad:

1. Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente del protocolo o alguno de los participantes, lo comunicaré al Presidente o Secretario del Comité de Investigación para estudios retrospectivos.
2. Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del proyecto de investigación.

ATENTAMENTE:

Dr. Asahel Antonio Escobedo García
INVESTIGADOR PRINCIPAL

MAH y SP. Carlos Eduardo Centeno Ferreyro
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE CUAUTITLAN
“JOSÉ VICENTE VILLADA”