



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO



INFORME DEL ESTUDIO:

**“CUANTIFICACIÓN DE NIVELES DE BILLIRRUBINA SÉRICA TOTAL EN
PACIENTES CON APENDICITIS AGUDA, RELEVANCIA DIAGNÓSTICA COMO
PREDICTOR DE PERFORACIÓN APENDICULAR”**

PRESENTA

M.C. EDWARD SABINO ARTEAGA ESCAMILLA

DR. LEO ADOLFO LAGARDE BARREDO

ASESOR CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN

DR. JUAN FRANCISCO MARTÍNEZ CAMPOS

ASESOR UNIVERSITARIO

DRA. ARACELI ORTIZ POLO

ASESOR UNIVERSITARIO

Pachuca de Soto, Noviembre del 2018.

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión del Proyecto Terminal titulado

“CUANTIFICACION DE NIVELES DE BILIRRUBINA SÉRICA TOTAL EN PACIENTES CON APENDICITIS AGUDA, RELEVANCIA DIAGNÓSTICA COMO PREDICTOR DE PERFORACIÓN APENDICULAR”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “CIRUGIA GENERAL”, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

EDWARD SABINO ARTEAGA ESCAMILLA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EN C. ARACELI ORTIZ POLO
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

MTRO. EN S.P. JUAN FRANCISCO MARTÍNEZ CAMPOS
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

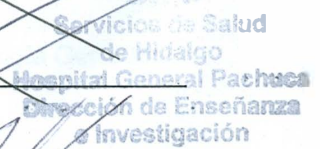
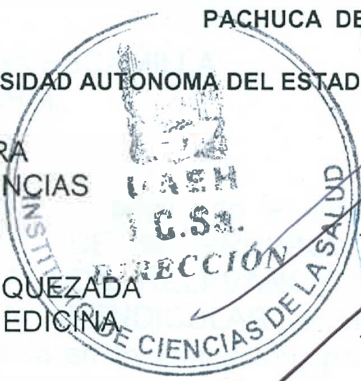
POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. PASCIANO MIGUEL ANGEL GARCÍA BAUTISTA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE CIRUGÍA GENERAL

M.C. ESP. LEO ADOLFO LAGARDE BARREDO
MEDICO ESPECIALISTA DE CIRUGIA GENERAL
ASESOR CLINICO DE TESIS



**JAEH
BIBLIOTECA**

Handwritten signatures in blue ink, including the signature of Edward Sabino Arteaga Escamilla, and horizontal lines for signatures.



"La responsabilidad es tuya, es tu vida, es tu futuro. Hazlo seguro."

Dependencia: Secretaría de Salud
U. Administrativa: Hospital General Pachuca
Área Generadora: Departamento de Investigación
No. De Oficio: 344/2018

Pachuca., Hgo, 24 de septiembre de 2018

M.C. EDWARD SABINO ARTEAGA ESCAMILLA
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio: "CUANTIFICACIÓN DE NIVELES DE BILIRRUBINA SÉRICA TOTAL EN PACIENTE CON APENDICITIS AGUDA, RELEVANCIA DIAGNÓSTICA COMO PREDICTOR DE PERFORACIÓN APENDICULAR" cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de proyecto terminal**.

Al mismo tiempo le informo que deberá dejar una copia del documento impreso en la Dirección de Enseñanza e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



Dr. Pasciano Miguel Ángel García Bautista. Profesor Titular de la Especialidad de Cirugía General.
Dr. Leo Adolfo Lagarde Barredo Especialista en Cirugía General y Asesor de Tesis

SMJ/EARI

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

JAEH
BIBLIOTECA

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada a mi madre, quien me enseñó que el mejor conocimiento que se puede tener es el que se aprende por sí mismo, quien me enseñó que incluso la tarea más grande se puede lograr si se hace un paso a la vez.

A Martha, Eduardo y Elissa.

Resumen

	1
I. Marco teórico	2
II. Antecedentes	4
III. Justificación	9
IV. Planteamiento del problema	10
IV.1 Pregunta de investigación	11
IV.2 Objetivos	11
V. Material y métodos	12
V.1 Lugar donde se realizará la investigación	12
V.2 Diseño del estudio	12
V.3 Selección de la población de estudio	12
V.3.1 Criterios de inclusión	12
V.3.2 Criterios de exclusión	13
V.3.3 Criterios de eliminación	13
V.4 Marco muestral	13
V.4.1 Tamaño de la muestra	13
V.4.2 Muestreo	13
V.5 Definición operacional de variables	14
V.6 Descripción General del estudio	14
V.7 Análisis estadístico de la información	15
VI. Resultados	26
VII. Discusión	28
VIII. Aspectos éticos	29
IX. Referencias bibliográficas	

RESUMEN

La apendicitis aguda es la causa principal de abdomen quirúrgico de urgencia, a nivel mundial se estima una mortalidad de 0.3% en apendicitis aguda no perforada y 6.5% en el caso de apendicitis perforada.

La perforación del apéndice está determinada por factores extra-hospitalarios, principalmente el tiempo de evolución de los síntomas, que comprende el período entre el inicio de ellos, el momento en que el paciente se presenta para evaluación médica y cirugía; los cuales son tiempos muy importantes. Por lo general se tiene un riesgo para perforación apendicular cuando los síntomas tienen más de 36 horas de evolución, en los niños y en adultos mayores es aún más difícil realizar este diagnóstico.

Actualmente se ha propuesto que la hiperbilirrubinemia pueda ser utilizada para apoyar el diagnóstico de apendicitis perforada, argumentando que la causa de esta se encuentra directamente relacionada a la patogénesis de la apendicitis.

Se realizará este estudio de forma retrospectiva a pacientes del Hospital General de Pachuca, con diagnóstico de apendicitis aguda complicada o no, con criterios de inclusión y exclusión, previo diagnóstico clínico tomando en cuenta resultados laboratorio y posquirúrgico. Se medirán los niveles de bilirrubina total sérica de estos pacientes que pueda sugerir datos de perforación o no, ya que hasta el momento no hay un marcador fiable para realizar un diagnóstico de certeza y con esta prueba complementar el diagnóstico.

Palabras clave; apéndice, apendicitis, hiperbilirrubinemia.

I.- MARCO TEORICO

La apendicitis aguda es la inflamación del apéndice cecal, que inicia con obstrucción de la luz apendicular y tiene como consecuencia el incremento de la presión intraluminal con riesgo de perforación apendicular. La importancia de la apendicitis aguda radica en que es la causa principal de abdomen quirúrgico de urgencia a nivel mundial ⁽¹⁾.

La prevalencia de la apendicitis aguda en nuestro país es de 47.79% de los padecimientos quirúrgicos de urgencia y una incidencia de 1.5 a 1.9 por cada 1000 habitantes. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con un riesgo durante la vida de presentarla de 8.6 y 6.7% respectivamente, la población más afectada se encuentra entre los 25 a 35 años ^(2,3).

Se presentan apendicetomías negativas entre el 5 al 40% y en otros casos la sugerente presencia de apendicitis perforada presenta una intervención tardía en el 5 al 30% ⁽⁴⁾, lo que origina, a su vez, un incremento de la mortalidad de 0.3% en apendicitis aguda y 6.5% en el caso de apendicitis perforada ⁽⁵⁾.

La perforación apendicular involucra múltiples complicaciones que pueden poner en riesgo la vida, como son; infección de la herida quirúrgica (8 a 15%), perforación (5 a 40%), abscesos intraabdominales (2 a 6%), sepsis abdominal y muerte (0.5 a 5%) ⁽⁶⁾.

La perforación del apéndice está determinada por factores extra-hospitalarios, principalmente el tiempo de evolución de los síntomas, que comprende el período entre el inicio de ellos, el momento en que el paciente se presenta para evaluación médica y cirugía ^(7,8).

La incidencia de apendicitis perforada en adultos se ha reportado entre 13% y 37% o mayor. Se ha determinado que la perforación del apéndice no ocurre durante la espera del paciente para cirugía una vez que está hospitalizado ⁽⁹⁾. Consecuentemente la espera intra-hospitalaria no es un factor independiente para perforación, pero puede contribuir si el paciente no es diagnosticado oportunamente ^(10,11)

El riesgo de perforación es mínimo en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, aumenta 6% después de 36 horas y se incrementa en forma estable en una tasa de 5% por cada período subsiguiente de 12 horas, estableciéndose un período de 36 horas desde el inicio de los síntomas como de bajo riesgo para perforación en los adultos (9,11).

La apendicitis aguda se asocia a una gran variedad de complicaciones, esa es la importancia de su diagnóstico y tratamiento quirúrgico oportuno. La resección de un apéndice normal tiene implicaciones éticas, económicas y legales conocidas, por esta razón se han investigado exhaustivamente diversos aspectos del diagnóstico de apendicitis como la clínica clásica, presentaciones atípicas, aplicación de estudios de imagen y puntuaciones diagnósticas (10,11).

Los exámenes de laboratorio más frecuentemente utilizados para apoyar el diagnóstico clínico de apendicitis son el recuento de glóbulos blancos y la proteína C reactiva. Estos marcadores han sido estudiados junto con otros parámetros y estudios por imagen en el intento de predecir el diagnóstico preoperatorio de apendicitis perforada. Sólo la proteína C reactiva elevada, el tiempo prolongado de evolución de los síntomas y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y actualmente la elevación de bilirrubina total sérica ha sido identificada como un marcador útil para predecir apendicitis perforada (12).

Se ha propuesto que la hiperbilirrubinemia puede ser utilizada para apoyar el diagnóstico de apendicitis perforada, ya que la causa de esta se encuentra directamente relacionada a la patogénesis de la apendicitis por invasión de bacterias Gram negativas en el apéndice, lo que lleva a translocación hacia el sistema venoso portal y hacia el parénquima hepático interfiriendo con la excreción de bilirrubina en el canalículo biliar por causa bacteriana (13).

Los niveles elevados de bilirrubina se encuentran asociados a la presencia de apendicitis perforada. Una prueba sérica, como el nivel de bilirrubina, puede ser útil en conjunción con hallazgos clínicos para decidir qué pacientes son propensos a tener apendicitis complicada y deben ser considerados para la cirugía inmediata (13,14).

II.- ANTECEDENTES

En los últimos años, los estudios de laboratorio de apoyo como la bilirrubina sérica total, se han incrementado para favorecer el diagnóstico clínico y el tratamiento oportuno de la apendicitis aguda, lo que ha permitido disminuir las tasas de apendicetomías y sus complicaciones ⁽¹⁵⁾.

El aumento de bilirrubina en la sangre, se asocia significativamente con el proceso inflamatorio apendicular y puede ser una prueba útil de laboratorio para identificar a pacientes con perforación apendicular ^(15, 16).

La perforación apendicular y la sepsis abdominal se asocian con una considerable mortalidad, los pacientes con hiperbilirrubinemia y los síntomas clínicos de apendicitis deberían ser identificados tempranamente porque tienen una probabilidad más alta de una perforación apendicular que aquellos sin elevación de bilirrubina sérica. ⁽¹⁶⁾.

En algunos estudios de investigación refieren el valor de la bilirrubina total sérica para el pronóstico de apendicitis aguda perforada, en los cuales la probabilidad de perforación apendicular es tres veces más alta para los pacientes con hiperbilirrubinemia en comparación con aquellos con niveles normales de bilirrubina total sérica ⁽¹⁷⁾.

Otro estudio observó que la bilirrubina resultó ser un marcador específico de la apendicitis aguda perforada, con buen valor predictivo positivo. Además es un valioso indicador de los pacientes más propensos a tener perforación apéndice, cuando aumentan sus valores séricos de bilirrubina total y se relaciona con el tiempo de evolución de la sintomatología ⁽¹⁸⁾.

Giordano et al, en sus resultados proporcionó información acerca de los pacientes con apendicitis aguda complicada. A los cuales se le cuantificaron los niveles de bilirrubina total sérica el cual el punto corte fue mayor de 1 mg/dl. Se encontró que

la bilirrubina estuvo elevada en el 70% de los pacientes con perforación apendicular:

Los pacientes con hiperbilirrubinemia combinados con los síntomas y signos compatibles con la apendicitis aguda complicada deben ser considerados para apendicetomía temprana. (13, 14 20, 25, 27).

Asimismo, el diagnóstico de apendicitis perforada puede sospecharse sobre la base del tiempo de evolución de los síntomas, proteína C reactiva, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más recuento de glóbulos blancos y la bilirrubina total sérica son útiles para el diagnóstico de apendicitis aguda perforada o no (21).

La hiperbilirrubinemia puede utilizarse como un marcador predictivo para la perforación apendicular. Andrewas et al, Identificaron que los pacientes con perforación apendicular tenían niveles significativamente más altos de bilirrubina que los pacientes sin perforación. Además, la especificidad y el valor predictivo positivo de la bilirrubina fueron considerablemente más altos en comparación con el recuento de glóbulos blancos y la proteína C reactiva (22).

La evaluación de la bilirrubina total preoperatoria es útil para el diagnóstico diferencial de la apendicitis aguda perforada versus aguda no perforada, mientras que la evaluación de los leucocitos es eficaz para diagnosticar la presencia o la ausencia de la apendicitis. La duración de los síntomas, conteo de leucocitos y la bilirrubina total sérica se deben utilizar como parámetros independientes en el diagnóstico precoz de la perforación del apéndice (23).

Kaser et al, comparó la importancia diagnóstica de la bilirrubina, la proteína C reactiva, recuento de leucocitos como marcadores de la perforación en la apendicitis aguda, la proteína C reactiva estuvo elevada en 98% de los casos de perforación y 72,5% en los que no hubo perforación, la bilirrubina sérica total elevada en primer grupo en 38%, y 22.3% en grupo sin perforación, leucocitosis presente en primer grupo en 85% versus 79.3% en el segundo grupo (24).

Cada marcador que se correlacionó significativamente con perforación excepto elevado conteo de glóbulos blancos. La proteína C reactiva mostró ser el marcador más importante de perforación ⁽²⁵⁾.

La hiperbilirrubinemia es un marcador significativo de la perforación en la apendicitis aguda. Sin embargo, la proteína C reactiva es superior a la bilirrubina de la anticipación de la perforación apendicular ⁽²⁵⁾.

Khan et al, observó que los pacientes con apendicitis aguda perforada; la elevación de bilirrubina total sérica era superior en comparación a la simple apendicitis aguda no perforada. La especificidad, la sensibilidad fue del 100%, 82.07%, respectivamente, con un valor predictivo positivo de la prueba de 100% y valor predictivo negativo de la prueba de 17,3%. Las enzimas hepáticas eran normales o ligeramente elevada en la mayoría de los casos ⁽²⁶⁾.

Además, mencionan que agregando la toma de bilirrubina sérica total a pruebas de laboratorio, el diagnóstico de apendicitis aguda en casos clínicamente sospechosos se puede hacer con un grado razonable de precisión y no retrasar apendicetomía temprana ⁽²⁶⁾.

Los valores séricos de bilirrubinas tomados en forma preoperatoria son predictivas de apendicitis complicadas. Siendo mayor el nivel de bilirrubinas séricas cuando la complicación y el proceso inflamatorio son severos, demostraron que todas las fases de la apendicitis tienen elevaciones de bilirrubina por encima de rango normal ⁽²⁷⁾.

Mc Gowan et al, trabajo con dos marcadores pueden ser utilizados para identificar si los pacientes si deberían recibir un tratamiento conservador o quirúrgico, utilizando la proteína C reactiva y bilirrubina total sérica. La proteína C reactiva tuvo una sensibilidad 78,57%, especificidad 63,01%, y para la bilirrubina 62,96% de sensibilidad, especificidad 88,31% ⁽²⁸⁾.

Tomando la proteína C reactiva y la bilirrubina en conjunto mejoran la sensibilidad y especificidad, la proteína C reactiva es el marcador más sensible de perforación, pero no son lo suficientemente precisos para hacer diagnóstico. En un paciente con alta sospecha clínica de apendicitis aguda, una proteína C reactiva y bilirrubina elevada sugiere que un paciente no es adecuado para el tratamiento conservador (28).

En un estudio Atahan et al. Observo que los pacientes con perforación apendicular la duración de los síntomas fue significativamente más largo, el conteo glóbulos blancos y bilirrubina eran elevados, que para pacientes sin apendicitis perforada. Duración de los síntomas, el género, la bilirrubina y elevación de leucocitos se asociaron significativamente con el diagnóstico temprano de la apendicitis aguda (29).

Concluyeron que la evaluación de la bilirrubina total preoperatoria es útil para el diagnóstico diferencial de la apendicitis perforada versus no perforada, mientras que la evaluación de los leucocitos es eficaz para diagnosticar la presencia o la ausencia de la apendicitis. Duración de los síntomas, leucocitos y la bilirrubina total se deben utilizar como parámetros independientes en el diagnóstico precoz de la perforación del apéndice (29).

En otro estudio refiere que no hay un marcador fiable específico para la apendicitis aguda identificado, en su estudio de pacientes con apendicitis confirmado histológicamente los niveles de bilirrubina fueron mayores para los pacientes con apendicitis aguda no perforada en comparación con aquellos con un apéndice no inflamada. La hiperbilirrubinemia tuvo una especificidad del 88% y un valor predictivo positivo del 91% para la apendicitis aguda (30, 35)

Los pacientes con apendicitis que tenían un apéndice perforado tuvieron elevados niveles de bilirrubina. La especificidad de la hiperbilirrubinemia para la perforación o gangrena fue del 70%. Las especificidades de recuento de glóbulos blancos y la

proteína C reactiva fueron menos de hiperbilirrubinemia para la apendicitis aguda no perforada (60% y 72%) y apendicitis perforada o (19% y 36%)⁽³⁰⁾.

La hiperbilirrubinemia es un valioso marcador para la apendicitis aguda. Los pacientes con hiperbilirrubinemia son también más propensos a tener perforación apendicular. La bilirrubina debe ser incluido en la evaluación de pacientes con sospecha de apendicitis.^(30, 32).

Los leucocitos y la proteína C reactiva fueron marcadores de sangre sensibles, mientras que la bilirrubina sérica fue el marcador sanguíneo más específico en la apendicitis aguda. Este estudio pone en duda la evidencia previa de que una bilirrubina sérica elevada es un marcador específico para la perforación apendicular. Y tiene utilidad para diagnosticar la apendicitis aguda, independientemente de si la perforación ha ocurrido^(31, 33, 34).

III. JUSTIFICACION

La apendicitis aguda es la primera causa de cirugía abdominal de urgencia a nivel mundial y en México. El diagnóstico de apendicitis aguda se basa predominantemente en la clínica. El riesgo para que la población general tenga apendicitis en alguna etapa de su vida es del 7%, y un 15.3% de los pacientes mal diagnosticados o con diagnóstico tardío pueden presentar una perforación apendicular, que puede desarrollar múltiples complicaciones.

La perforación apendicular involucra múltiples complicaciones que pueden poner en riesgo la vida como; infección de la herida quirúrgica (8 a 15%), perforación (5 a 40%), abscesos intraabdominales (2 a 6%), sepsis abdominal y muerte (0.5 a 5%).

Es la apendicitis una enfermedad de gran interés en la salud pública y privada, se requiere un esfuerzo organizado de las instituciones de salud para su manejo. Todo esto ha hecho necesario que se incrementen métodos que apoyen a este diagnóstico y se pueda realizar un tratamiento oportuno de la apendicitis aguda; que permitan disminuir las tasas de apendicetomías en blanco, así como las complicaciones de esta patología, circunstancias que tienen como resultado altos costos económicos.

Por esta razón existe un interés marcado de encontrar un método que acompañe al diagnóstico clínico, como la elevación de bilirrubina total sérica y permita hacer un pronóstico de apendicitis más tempranamente, para disminuir la tasa de diagnósticos erróneos o tardíos.

Sin embargo, es necesario evaluar de forma local, si la hiperbilirrubinemia cumple con las características necesarias para ser aplicada en los servicios de urgencia y mejorar la rapidez con las que se realiza el diagnóstico. Por esta razón, la importancia de este proyecto de investigación, radica en encontrar una asociación de los pacientes que se sometieron a apendicetomía por apendicitis aguda no complicada y complicada con sus niveles de bilirrubina.

Debido a que esta información facilitará la toma de decisiones oportunas en el manejo, con la cual se mejoran la eficacia y eficiencia del servicio al momento de manejar a los pacientes con esta patología.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera que la población general es afectada por apendicitis aguda en un 7% y se puede presentar en todas las edades en algún momento de su vida, sin embargo es rara en los extremos de la vida. La mayor incidencia se encuentra entre 7 y 30 años, el sexo masculino, el retraso en el diagnóstico aumenta la mortalidad.

La apendicitis aguda es el principal causa de cirugía abdominal de urgencia en México por eso la importancia de conocer su fisiopatología y llevar a tratamiento quirúrgico lo más temprano para disminuir riesgo de complicaciones, la importancia de saber si el cuadro de apendicitis previamente diagnosticado se encuentra con datos de complicación por perforación apendicular es de suma importancia ya que se relaciona con el tratamiento médico y quirúrgico específico, todo se asocia con el pronóstico del paciente

Los exámenes de laboratorio más frecuentemente utilizados para apoyar el diagnóstico clínico de apendicitis son el recuento de glóbulos blancos y la proteína C reactiva. Estos marcadores han sido estudiados en conjunto con estudios de imagen; el intento de predecir el diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda perforada.

Se han analizado múltiples marcadores séricos que puedan servir como un factor predictivo de perforación apendicular, actualmente al aumento de bilirrubina total sérica es uno de estos, con múltiples estudios internacionales pero son escasos en México. Debido a que esta es una patología muy frecuente en el hospital general de Pachuca y por la necesidad de reconocer pacientes que tengan la probabilidad de tener complicaciones. Debemos tomar en cuenta estudios que puedan complementar este diagnóstico y evitar posibles complicaciones, motivo de esta investigación.

Por lo tanto, la pregunta de investigación es:

¿La bilirrubina sérica total elevada por encima de su valor normal ($> 1\text{mg/dl}$) será un factor predictivo de complicaciones de apendicitis aguda como la perforación apendicular?

IV.2.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Determinar la asociación de los niveles séricos de bilirrubina total en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda con la probabilidad de presentar perforación apendicular en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2017-2018.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Caracterizar a los pacientes con apendicitis aguda no complicada y complicada por variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y atención médica.
- 2.- Estimar la prevalencia de elevación de bilirrubina sérica total en pacientes con apendicitis aguda no complicada y complicada.
- 3.- Establecer la relación de los niveles de bilirrubina sérica total en pacientes con apendicitis aguda con la presencia de perforación apendicular.

IV.3- Hipótesis

Los pacientes con apendicitis aguda perforada presentan elevaciones de bilirrubina sérica total, siendo un factor predictor de perforación apendicular.

V. Material y métodos

V.I Lugar donde se realizó la investigación

El presente estudio se realizó a los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, provenientes de sala de urgencias y posterior a su diagnóstico confirmatorio por el servicio de cirugía general del Hospital General de Pachuca.

V. 2 Diseño de estudio

Se desarrollara un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico, de la información contenida en los expedientes de los pacientes con apendicitis aguda de enero del 2018 a agosto del 2018 que contaban con el registro de niveles de bilirrubina previo al procedimiento quirúrgico y que fueron diagnosticados con apendicitis aguda.

V.3 Selección de la población de estudio

V.3.1 Criterios de inclusión

Se incluyan a todos los pacientes hombres y mujeres que fueron diagnosticados con apendicitis aguda por servicio de cirugía general, mayores de 10 años de edad, que contaban con niveles de bilirrubina previa al procedimiento quirúrgico, durante el periodo comprendido enero del 2018 a agosto del 2018

V.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes con antecedentes personales de enfermedades que cursen u ocasionen elevación de las bilirrubinas como: alcoholismo, enfermedades de transmisión sexual, uso de drogas intravenosas, transfusiones previas, tatuajes, trasplantes de órganos, hepatitis previa, medicamentos colestásicos, cáncer, eventos ictericos previos, colelitiasis, enfermedad hemolítica, pancreatitis, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, lupus eritematoso sistémico y expedientes que no cuenten con diagnóstico posquirúrgico.

V.3.3 Criterios de eliminación

Se eliminaron del estudio a los pacientes con diagnóstico posquirúrgico de apendicitis reactiva o que no corresponda a enfermedad apendicular.

V.4 Marco muestra

V.4.1 Tamaño de la muestra

Para el presente estudio se estimó un tamaño de muestra de 86 pacientes con diagnóstico de apendicitis Aguda. Para el cálculo de la muestra se consideró un nivel de confianza de 95% y un margen de error del 10%, así como 290 cirugías anuales.

V.4.1 Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de apendicitis aguda y que cumplieran con los criterios de selección.

V.5 Definición operacional de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Dependiente:			
Perforación Apendicular	Solución de continuidad en pared apendicular.	Si/No	Cualitativa Dicotómica
Independiente			
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina sérica total >1.0mg/dL	mg/dL	Cuantitativa continua
Co-variables			
Edad	Número de años cumplidos	No. De años	Cuantitativa discreta
Sexo	Genero del paciente	Femenino/Masculino	Cualitativa Dicotómica
Signos y síntomas	Se refiere a la presencia de Fiebre, Nauseas.....	Si/No	Cualitativa Dicotómica
Leucocitosis	Elevación sérica de	No x 10 ³	Cuantitativa

	leucocitos por mayor de 12 mm ³		continua
Atención Médica	Se refiere a la atención recibida por el paciente antes de ingresar al hospital	Si/No	Cualitativa Dicotómica

V.6 descripción general del estudio

El presente estudio se realizó de manera retrospectiva, con 86 pacientes los cuales contaban con los criterios de inclusión y exclusión, del periodo Agosto de 2017 a Enero del 2018 en el Hospital General de Pachuca Hidalgo, tomando en cuenta resultados de laboratorio y posquirúrgico, realizando análisis univariado, bivariado.

V.7 Análisis estadístico de la información

Para las variables cuantitativas se estimaron medidas de resumen (media, desviación estándar, mínimo-máximo y pruebas de normalidad) de las variables hallazgos por laboratorio y atención médica. Se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para comprobar la normalidad de las variables. Dado que las variables no tuvieron una distribución normal se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes. Las asociaciones por debajo de un alfa de 0.05 fueron consideradas estadísticamente significativas.

En el caso de las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia según la presencia de perforación apendicular con cada variable independiente. Se estimaron las probabilidades condicionales y se aplicó una prueba de independencia tipo χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, según el caso. Las asociaciones por debajo de un alfa de 0.05 fueron consideradas estadísticamente significativas. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Stata versión 14.

VI. Resultados

Análisis Univariado

Para el presente estudio se analizó un total de 86 pacientes con diagnóstico confirmado de Apendicitis Aguda. De los cuales, la mayor proporción fueron hombres (59.3%) en relación con las mujeres (40.7%). Asimismo, el grupo de edad de 20 a 29 años presentó con mayor frecuencia el cuadro de apendicitis aguda (39.53%), seguido del grupo de 10 a 19 años (22.09%). (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con Apendicitis Aguda en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	n	Frecuencia
Sexo		
Femenino	35	40.70%
Masculino	51	59.30%
Edad		
10-19 años	19	22.09%
20-29 años	34	39.53%
30-39 años	11	12.79%
40-49 años	11	12.79%
50-59 años	4	4.65%
60 años y más	7	8.14%

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

Los principales signos y síntomas asociados a la presencia de apendicitis aguda fueron dolor abdominal (100%), anorexia (100%), náuseas (90.7%) e irritación peritoneal (89.5%). Además, presentaron otros síntomas como vómito y fiebre. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Signos y Síntomas de los pacientes con Apendicitis Aguda en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	n	Frecuencia
------------------	----------	-------------------

Fiebre		
No	31	47.67%
Si	45	52.33%
Anorexia		
No	0	0.0%
Si	86	100%
Nauseas		
No	8	9.30%
Si	78	90.70%
Vómito		
No	33	38.37%
Si	53	61.63%
Dolor Abdominal		
No	0	0.0%
Si	86	100%
Irritación Peritoneal		
No	9	10.47%
Si	77	89.53%

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

Por otro lado, la triada de Murphy (anorexia, náusea y/o vómito más febrícula) estuvo presente en 90.7 % de los pacientes con apendicitis aguda, mientras que la secuencia de Murphy (que agrega dolor abdominal y leucocitosis) se presentó en 81.4% de los pacientes. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Cuadro Clínico de los pacientes con Apendicitis Aguda en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	n	Frecuencia
-----------	---	------------

Triada de Murphy		
No	8	9.30%
Si	78	90.70%
Secuencia de Murphy		
No	16	18.60%
Si	70	81.40%

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En relación con los resultados por laboratorio de la muestra de pacientes con apendicitis aguda, la media del conteo de leucocitosis fue de $16.07m^3$ y la bilirrubina total sérica media fue de 1.07 mg/dL (Cuadro 4)

Cuadro 4. Hallazgos por laboratorio de los pacientes con Apendicitis Aguda en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	n	Media \pm DE*
Fórmula Blanca		
Leucocitos	86	$16.07m \times 10^3 \pm 2.91$
Bilirrubina		
Bilirrubina Indirecta	86	$0.58 \text{ mg/dL} \pm 0.28$
Bilirrubina Directa	86	$0.49 \text{ mg/dL} \pm 0.19$
Bilirrubina Total	86	$1.07 \text{ mg/dL} \pm 0.40$

* DE: Desviación Estándar

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

De acuerdo con la atención médica de los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, 63.95% usó analgésico, así como 41.8% algún antibiótico, los cuales modificaron el cuadro de dolor abdominal. Asimismo, 59.3% de los pacientes tuvieron sospecha clínica y posquirúrgica de complicación por perforación, la

media de días de estancia intrahospitalaria fue de 4.75 días y la complicación más frecuente fue la infección de vías urinarias. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Atención Médica de los pacientes con Apendicitis Aguda en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	N	Frecuencia
Uso de Analgésicos		
No	31	36.05%
Si	55	63.95%
Uso de Antibióticos		
No	50	58.14%
Si	36	41.86%
Evolución >36 horas		
No	35	40.70%
Si	51	59.30%
Perforación Apendicular		
No	35	40.70%
Si	51	59.30%
Días de Estancia Hospitalaria	86	4.75 días \pm 2.47
Complicaciones		
Ninguna	54	62.79%
Infección de herida quirúrgica	12	13.95%
Infección de Vías Urinarias	18	20.93%
Neumonía	2	2.33%

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

Análisis Bivariado

En el cuadro 6, se observa que la mayor proporción de pacientes que presentaron perforación apendicular fueron los hombres (56.9%) en relación con las mujeres

(43.1%). Asimismo, la mayor proporción de pacientes con perforación apendicular se concentró en el grupo de 20 a 29 años de edad (37.2%).

Cuadro 6. Características sociodemográficas de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	Sin Perforación		Con Perforación		Valor p^a
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	
Sexo					
Femenino	13	37.1%	22	43.1%	0.5
Masculino	22	62.9%	29	56.9%	
Edad					
10-19 años	8	22.9%	11	21.6%	0.5*
20-29 años	15	42.9%	19	37.2%	
30-39 años	5	14.2%	6	11.8%	
40-49 años	3	8.5%	8	15.7%	
50-59 años	0	0%	4	7.8%	
60 años y más	4	11.4%	3	5.9%	

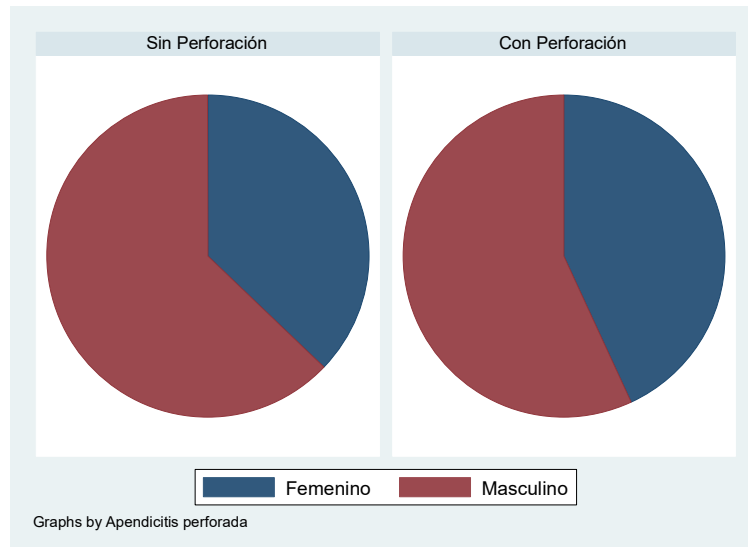
^a Prueba Chi Cuadrada

*Prueba Exacta de Fisher

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En la figura 1, se muestra la distribución de pacientes por sexo en la que observamos que los hombres tiene mayor frecuencia de perforación apendicular (56.9%), sin embargo, la proporción de mujeres para este grupo (43.1%) se incrementa en relación a los que no tienen perforación del apéndice. (Hombres 62.9%, mujeres 37.1%).

Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017



Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En el cuadro 7, se observan los signos y síntomas de los pacientes con apendicitis aguda con o sin perforación, en la que sobresale que una mayor proporción de pacientes con perforación presentaron irritación peritoneal (84.3%) en comparación con los que no se perforaron, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.05$). Además, que los principales síntomas de los pacientes con perforación apendicular fueron las náuseas (90.2%) y el vómito (66.7%).

Cuadro 7. Signos y Síntomas de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	Sin Perforación		Con Perforación		Valor p^a
	n	Frecuencia	N	Frecuencia	
Fiebre					

No	19	54.3%	22	43.1%	0.3
Si	16	45.7%	29	56.9%	
Anorexia					
No	0	0.00%	0	0.00%	ND
Si	35	40.7%	51	59.3%	
Nauseas					
No	3	8.6%	5	9.8%	0.5*
Si	32	91.4%	46	90.2%	
Vómito					
No	16	45.7%	17	33.3%	0.2
Si	19	54.3%	34	66.7%	
Dolor Abdominal					
No	0	0.00%	0	0.00%	ND
Si	35	40.7%	51	59.3%	
Irritación Peritoneal					
No	1	2.9%	8	15.7%	0.05
Si	34	97.1%	43	84.3%	

^a Prueba Chi Cuadrada

*Prueba Exacta de Fisher

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

De acuerdo con la presencia de la triada de Murphy, se presentó en el 902% de los pacientes con perforación apendicular, mientras que sólo el 76.5% de estos pacientes presentaron la secuencia de Murphy. (Cuadro 8)

Cuadro 8. Cuadro Clínico de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	Sin Perforación		Con Perforación		Valor p^a
	n	Frecuencia	N	Frecuencia	
Triada de Murphy					
No	3	8.6%	5	9.8%	0.5*

Si	32	91.4%	46	90.2%	
Secuencia de Murphy					
No	4	11.4%	12	23.5%	0.1*
Si	31	88.6%	39	76.5%	

^a Prueba Exacta de Fisher

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En el cuadro 9, observamos que la media de la cuenta de leucocitos fue mayor en los pacientes en pacientes con perforación de 16.4 m^3 en comparación con los que no sufrieron perforación 15.6 m^3 . En cuanto a los valores de bilirrubina total sérica, los pacientes con perforación 59.3% tuvieron una media mayor (1.3mg/dL) que aquellos que no se perforaron (0.7mg/dL), esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Cuadro 9. Hallazgos de Laboratorio de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	Sin Perforación		Con Perforación		Valor p^a
	n	Media \pm DE*	n	Media \pm DE*	
Fórmula Blanca					
Leucocitos	35	$15.6 \times 10^3 \pm 2.2$	51	$16.4 \times 10^3 \pm 3.3$	0.2
Bilirrubina					
Bilirrubina Indirecta	35	$0.4 \text{ mg/dL} \pm 0.1$	51	$0.7 \text{ mg/dL} \pm 0.3$	<0.001
Bilirrubina Directa	35	$0.4 \text{ mg/dL} \pm 0.1$	51	$0.6 \text{ mg/dL} \pm 0.2$	<0.001
Bilirrubina Total	35	$0.7 \text{ mg/dL} \pm 0.2$	51	$1.3 \text{ mg/dL} \pm 0.4$	<0.001

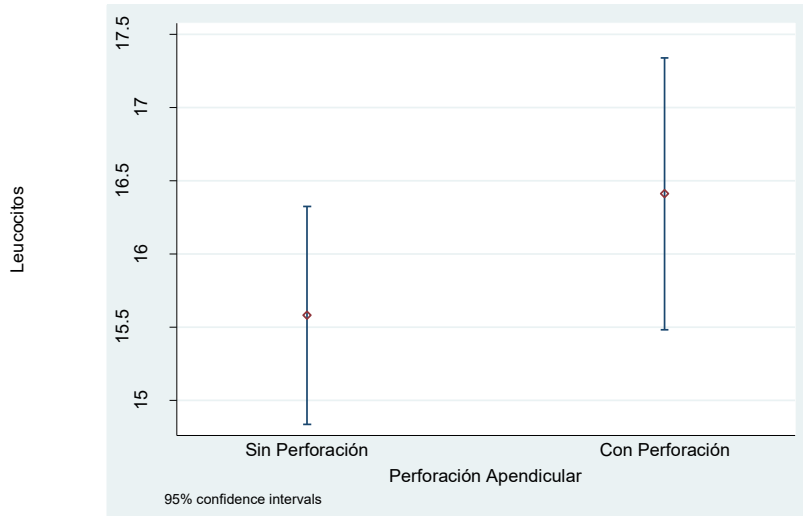
*Desviación Estándar

a: Prueba U de Mann Withney, *P=<0.05

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En la figura 2, se muestra que los paciente con perforación apendicular tiene un media, un rango y amplitud mayor que los que no tuvieron perforación.

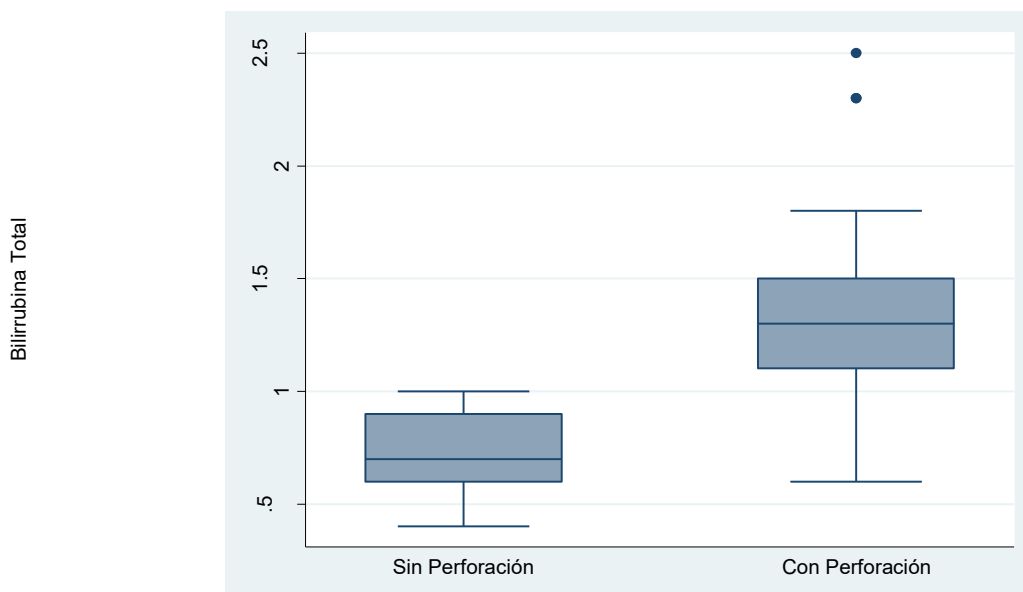
Figura 2. Cuenta de Leucocitos de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017



Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En la figura 3, se observa que la media, el rango y amplitud de bilirrubina sérica total en pacientes con perforación apendicular fue mayor que en los pacientes que no tuvieron perforación. Asimismo, se aprecian 2 datos extremos que sobresalen de la concentración de los niveles de bilirrubina.

Figura 3. Bilirrubina Total de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017



Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En el cuadro 10, se observa que el uso de analgésicos (76.5%) y antibióticos (64.7%) fue mayor en aquellos pacientes con perforación apendicular en relación con los que no se perforaron, estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En relación con la evolución clínica de los pacientes con más de 36 horas de tuvieron perforación apendicular (90.2%) en comparación con los que no se perforaron, estadísticamente significativa. Asimismo, aquellos pacientes con perforación apendicular tuvieron más días promedio de estancia intrahospitalaria (6.5 días) que aquellos que no se perforaron, estadísticamente significativa. 62% de los pacientes perforados tuvieron alguna complicación, siendo la infección de vías urinarias la más frecuente (35.3%), estadísticamente significativa.

Cuadro 10. Atención Médica de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017

Variables	Sin Perforación		Con Perforación		Valor p^a
	n	Frecuencia	n	Frecuencia	
Uso de Analgésicos					
No	19	54.3%	12	23.5%	0.004
Si	16	45.7%	39	76.5%	
Uso de Antibióticos					
No	32	91.4%	18	35.3%	<0.001
Si	3	8.6%	33	64.7%	
Evolución >36 horas					
No	34	97.1%	1	9.8%	<0.001
Si	1	2.9%	50	90.2%	
Días de Estancia Hospitalaria					
	35	2.4 días \pm 0.5	51	6.5 días \pm 1.9	<0.001
Complicaciones					
Ninguna	35	100%	19	37.2%	<0.001*
Infección de herida quirúrgica	0	0.0%	12	23.5%	
Infección de Vías Urinarias	0	0.0%	18	35.3%	
Neumonía	0	0.0%	2	3.9%	

^a Prueba Chi Cuadrada

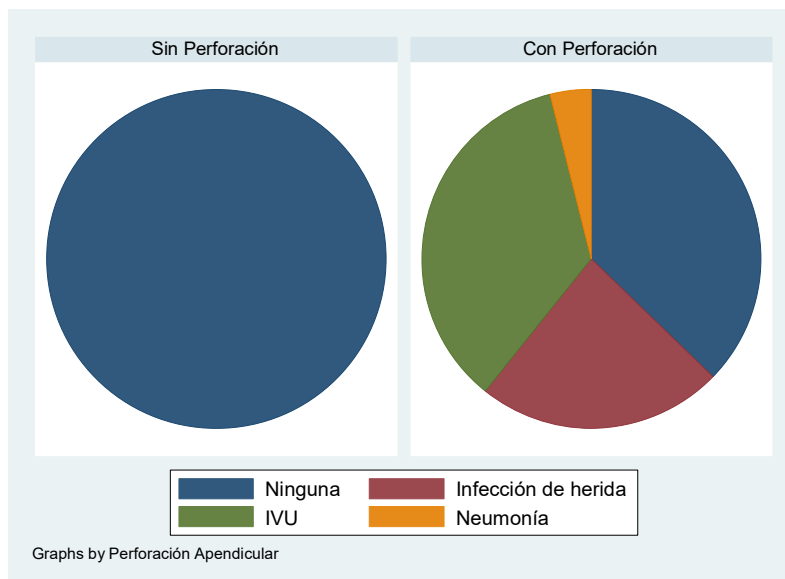
*Prueba Exacta de Fisher

Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

En la figura 4, se observa que la totalidad de los pacientes sin perforación apendicular no tuvieron complicaciones, mientras que los pacientes con

perforación apendicular, las complicaciones más frecuentes fueron infección de herida quirúrgica, infección de vías urinarias, así como neumonía.

Figura 4. Complicaciones de los pacientes con Apendicitis Aguda por Perforación Apendicular en el Hospital General de Pachuca, 2017



Fuente: Expedientes Clínicos, Servicio Cirugía, Hospital General Pachuca

VII. Discusión

Se presenta, un estudio observacional que permitió representar la prevalencia de apendicitis perforada en pacientes que presentaron hiperbilirrubinemia en el Hospital General de Pachuca, Hidalgo.

En el presente estudio se observó que la mayor prevalencia se observó en los pacientes de entre 20 y 29 años de edad con 39.59%. Esta prevalencia es similar a la referida en la literatura ⁽¹⁾

En cuanto al género, pudimos encontrar una similitud con lo informado por diversos autores que refieren una mayor prevalencia obtenida en hombres como en este caso de 59.3% ⁽¹¹⁾. Se encontró consistencia sobre la importancia que tiene el periodo de tiempo entre el inicio del padecimiento y la atención médica, ya que se obtuvo una mayor prevalencia de apendicitis perforada en un cuadro clínico con más de 36 horas de evolución que fue de (90.2%), comparada con menor tiempo transcurrido (9.8%). ⁽³³⁾

En este estudio se identificó una media de 0.7 mg/dL en el nivel de bilirrubina, similar a lo reportado en otro estudio ⁽³⁴⁾, la cual con una media de 0.7 mg/dL.

En el presente estudio se encontró que el 59.3% de los pacientes con apendicitis aguda perforada presentaron hiperbilirrubinemia >1.0mg/dL. Esta prevalencia es similar a la referida por De Castro ⁽³⁴⁾

Algunos estudios demuestran que los niveles de bilirrubina pueden ser considerados como auxiliares de diagnóstico prequirúrgico en pacientes con sospecha de apendicitis aguda ^(34, 36)

Se observó que la presencia de hiperbilirrubinemia, lo cual puede ser considerado como método diagnóstico auxiliar para diagnosticar de apendicitis aguda ³⁶, tal como se obtuvo en el presente estudio.

Teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio, se puede interpretar que la hiperbilirrubinemia está presente en la mayoría de los pacientes con apendicitis perforada, por lo que debería considerarse como un estudio de laboratorio con relevancia para incluir dentro del protocolo diagnóstico de apendicitis aguda.

Los pacientes dentro de este estudio, tuvieron elevación sérica con un doble de riesgo de presentar perforación apendicular, por lo se podría considerar que la presencia de hiperbilirrubinemia de manera prequirúrgica en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda como un factor predictor de la perforación apendicular, lo cual puede determinar una mejor planeación para el abordaje quirúrgico, un tiempo de espera menor en la sala de urgencias y así disminuir el riesgo de complicaciones.

VIII. Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo bajo las consideraciones éticas indicadas en la Ley General de Salud, en su Título segundo: “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” , que la cataloga como investigación sin riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes y otros, por lo que se podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

IX. Referencias bibliográficas

1. Varadhan K, Neal K, Lobo D. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012; 344: 2156.
2. Athie G, Guizar B, Rivera R, Epidemiología de la patología abdominal aguda en el servicio de Urgencias del Hospital General de Mexico, *Cir Gen* 2013; 21: 99-104.
3. Sieren L, Collins J, Weireter L, Britt R, Reed S, Novosel T, et al. The incidence of benign and malignant neoplasia presenting as acute appendicitis. *Am Surg* 2012; 76: 808-811.
4. Thuijls G, Derikx J, Prakken F, Huisman B. A pilot study on potential new plasma markers for diagnosis of acute appendicitis. *Emerg Med* 2012; 29: 256-60.
5. Schwartz A, Peiper M, et al. Inflammatory peritoneal reaction after perforated appendicitis: continuous peritoneal lavage versus no lavage. *Eur J Med Res* 2016;12: 200-5
6. Athié G, Guízar B. Apendicitis. *Tratado de Cirugía General*. 3a edición. Editorial El Manual Moderno, México. 2016: 753-61.
7. Temple C, Huchcroft S, Temple W. The natural history of acute appendicitis in adults- A prospective study. *Ann Surg* 2013; 221: 278-281.
8. Andersson R. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than early diagnosis. *World J Surg* 2012; 31: 86-92.
9. Bickell N, Aufeses A, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg* 2011; 202: 401-406.
10. Kearney D, Cahill R, O'Brien E, Kirwan W, Redmond H. Influence of delays on perforation risk in adults with acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 51: 1823-1827.
11. Ditillo M, Dziura J, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis. *Ann Surg* 2014; 244: 656-660.

12. Lander A, Barlas S. Demographic and epidemiologic features of acute appendicitis. Kafkas University Faculty of Medicine, Department of general surgery, Kars, Turkey. *Appendicitis a collection of essays from around the world*, 2012 ISBN 978-953-307-814-4, 169-178. InTech Europe.
13. Andrewas E, Murchan P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute apendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. Apr 2013; 93(3): 213-217.
14. Ran H. Young Y, et, al. Hyperbilirubinemia Is a Significant Indicator for the Severity of Acute Appendicitis, *Journal of Korean Society of Coloproctology* 2012; 28(5):247-252.
15. Estrada J, Petrosyan M, Barnhat J, et al. Hyperbilirubinemia in apendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrintest Surg* 2013; 11:714-718.
16. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos J. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2013;11(9):795-800.
17. Kaser S, Andreas E. Fankhauser, Gerhard, Willi, Niels, Maurer, Christoph Andreas. C-reactive protein is superior to bilirubin for anticipation of perforation in acute appendicitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010;45(7-8):885-892.
18. Khan S. Elevated serum bilirubin in acute appendicitis: a new diagnostic tool. *Kathmandu University Medical Journal*. 2013;6(2):161-165.
19. Alanis B, Zuñiga L, Hyperbilirubinemia as a predictive factor of perforated apendicitis *Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54 (5):552-61.
20. McGowan, David Ross, Sims, Helen M., Zia, Khawaja, Uheba, Mokthar, Shaikh, Irshad Ahammed. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ Journal of Surgery*. 2013;83(1-2):79-83.
21. Atahan K, Üreyen O, Aslan E, Deniz M, Çökmez A, Gür S, Avcı A, Tarcan E. Preoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix perforation. *The Journal of international medical research*. 2011;39(2):609-18.
22. Andrewas A, Murchan P, Wilson I. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(3):213-217.

23. Abdelhalim M, et al, Augmenting the decision making process in acute appendicitis: A retrospective cohort study. 2015 international journal of surgery vol 17, pages 5-9.
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. International journal of surgery. 2013;11(9):795-800.
25. Kaser S, Andreas E. Fankhauser, Gerhard, Willi, Niels, Maurer, Christoph Andreas. C-reactive protein is superior to bilirubin for anticipation of perforation in acute appendicitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013; 45(7-8):885-892.
26. Alanis B, Zuñiga L, Hyperbilirubinemia as a predictive factor of perforated appendicitis Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54 (5):552-61.
27. McGowan, David Ross, Sims, Helen M., Zia, Khawaja, Uheba, Mokhtar, Shaikh, Irshad Ahammed. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. ANZ Journal of Surgery. 2013;83(1-2):79-83.
28. Atahan K, Üreyen O, Aslan E, Deniz M, Çökmez A, Gür S, Avcı A, Tarcan E. Preoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix perforation. The Journal of international medical research. 2011;39(2):609-18.
29. Abdelhalim M, et al, Augmenting the decision making process in acute appendicitis: A retrospective cohort study. International journal of surgery 2015;vol 17 , pages 5-9.
30. Yahya A. Al Abed, M.D Ch. M. Diagnostic markers in acute appendicitis. The American Journal of Surgery 2015; 209, 1043-1047.
31. N Dsouza, D Karim et al. Bilirubin; A Diagnostic Marker for appendicitis. International Journal of Surgery 2013; 1114-1117.
32. Anderson RE The natural history and traditional management of appendicitis revisited. Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than early diagnosis. World J Surg 2009; 31:86-92.
33. Vaziri Mohammad, Abdolreza Pazouki, et al. Comparison of pre-operative bilirubin level in simple appendicitis and perforated appendicitis. Medical Journal of the Islamic Republic of the Iran. 2013 Vol. 27 No.3 109-112.

- 34.** De Castro SM, Unlu Csteller EP, van Wangensveld BA. Evaluation of the Alvarado Score for patients with acute appendicitis. *World J Surg* 2012;36:1540-5.
- 35.** J. Burcharth, H.C. Pommergard. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: a Systemetic review. *Scandinavian Journal of Surgery* 102:55-60.
- 36.** Panagiotopoulou, D. Parashar et al. The diagnostic value of white cell count, c reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *Ann R Coll Surg England* 2013; 95:215-221.