

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Bilirrubina directa comparada con proteína C reactiva (PCR) en la precisión diagnóstica de apendicitis aguda complicada: una revisión sistemática y meta-análisis

Área de investigación:

Enfermedades no transmisibles

Autor:

Cisneros Gervacio, Claudia Solange

Jurado evaluador:

Presidente: Caballero Alvarado, José Antonio

Secretario: Lopez Caballero, Mario

Vocal: Acevedo Valdiviezo, Julio Cesar

Asesor:

Contreras García, Carmen Adriana

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3673-6998>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 27/08/2024

Bilirrubina directa comparada con proteína C reactiva (PCR) en la precisión diagnóstica de apendicitis aguda complicada: una revisión sistemática y meta-análisis

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
4	ri2.bib.udo.edu.ve Fuente de Internet	1%
5	idus.us.es Fuente de Internet	1%
6	evidenciasenpediatria.es Fuente de Internet	1%
7	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%



Dra. Carmen A. Contreras
INVESTIGADOR - RENACYT UPAO
CBP 17385

Declaración de originalidad

Yo, **Carmen Adriana Contreras García**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "**Bilirrubina directa comparada con proteína C reactiva (PCR) en la precisión diagnóstica de apendicitis aguda complicada: una revisión sistemática y meta-análisis**", autor **Claudia Solange Cisneros Gervacio**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 14%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el miércoles 2 de octubre de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 02 de octubre de 2024

ASESOR

Dra. Contreras García, Carmen Adriana
DNI: 41915749

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3673-6998>

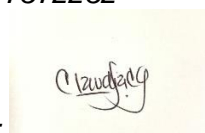
FIRMA:



AUTOR

Cisneros Gervacio, Claudia Solange
DNI: 47372232

FIRMA:



DEDICATORIA

A mi padre Claudio, mi mayor ejemplo de constancia, sacrificio y esfuerzo, por depositar su confianza en mí y amarme de forma incondicional, este logro mío, hoy es nuestro.

A mi madre Coti, quien, con su infinito amor, paciencia y comprensión, es luz en mi vida.

A mi hermano Renato, por su compañía, por haber sido mi soporte emocional todo este largo trayecto.

A mi abuela Pola, aunque ya no está físicamente conmigo, su energía me acompaña siempre, honrar tu historia es mi mayor fuente de inspiración.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por guiar mi vida siempre en la dirección correcta, porque gracias a su voluntad perfecta, puedo culminar ahora esta etapa de mi carrera.

A mis padres, por confiar en mí y apoyarme de forma incondicional en cada paso que he dado, sin su apoyo y su sostén, nada de esto hubiera sido posible.

A mis asesores, quienes, a través de sus enseñanzas y consejos, han sido partícipes de la ejecución de este trabajo.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y comparar la precisión diagnóstica de los valores de bilirrubina directa comparada con la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de estudios primarios encontrados en bases de datos biomédicas, siguiendo la guía PRISMA. Se incluyeron estudios que compararon la precisión diagnóstica de la bilirrubina directa y la PCR en pacientes adultos con apendicitis aguda.

Resultados: En este trabajo se incluyeron tres estudios. Los valores de síntesis general para la PCR fueron: Sensibilidad: 0.384, Especificidad: 0.862 y Exactitud Diagnóstica: 0.623. Para la bilirrubina directa se encontraron valores de Sensibilidad: 0.435, Especificidad: 0.844 y exactitud diagnóstica: 0.641. La bilirrubina directa muestra una ventaja significativa en términos de precisión diagnóstica para identificar apendicitis aguda complicada, aunque ambas pruebas muestran un desempeño razonable.

Conclusiones: La bilirrubina directa puede ser una herramienta diagnóstica complementaria útil en la evaluación de la apendicitis aguda complicada, especialmente como un test de exclusión debido a su alta especificidad y valor predictivo negativo.

Palabras clave: Apendicitis aguda, bilirrubina directa, proteína C reactiva (PCR), diagnóstico, precisión diagnóstica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate and compare the diagnostic accuracy of direct bilirubin levels compared to C-reactive protein (CRP) in diagnosing complicated acute appendicitis in adult patients.

Materials and methods: Following the PRISMA guidelines, a systematic review of primary studies found in biomedical databases was conducted. Studies comparing the diagnostic accuracy of direct bilirubin and CRP in adult patients with acute appendicitis were included.

Results: Three studies were included in this work. The overall synthesis values for CRP were: Sensitivity: 0.384, Specificity: 0.862 and Diagnostic Accuracy: 0.623. For direct bilirubin, Sensitivity: 0.435, Specificity: 0.844 and Diagnostic Accuracy: 0.641 were found. Direct bilirubin shows a significant advantage in terms of diagnostic accuracy in identifying complicated acute appendicitis, although both tests show reasonable performance.

Conclusions: Direct bilirubin can be a useful complementary diagnostic tool in evaluating complicated acute appendicitis, especially as an exclusion test due to its high specificity and negative predictive value.

Key words: Acute appendicitis, direct bilirubin, C-reactive protein (CRP), diagnosis, diagnostic accuracy.

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la tesis titulada “BILIRRUBINA DIRECTA COMPARADA CON PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) EN LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE APENDICITIS AGUDA COMPLICADA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS” un estudio de tipo observacional, analítico: revisión sistemática y metaanálisis, que tiene por finalidad evaluar y comparar la precisión diagnóstica de los valores de bilirrubina directa con la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos. Para el cual se incluyeron estudios que cumplieron con los criterios de inclusión propuestos. Con la intención de contribuir a la evidencia científica en el manejo de la apendicitis aguda complicada.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el título de Médico Cirujano a evaluación del jurado.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	11
1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	15
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo general.....	15
2.2. Objetivos específicos.....	15
3. HIPÓTESIS.....	16
3.1. Hipótesis nula (H0).....	16
3.2. Hipótesis alterna (H1).....	16
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	16
1. Diseño del estudio.....	16
2. Población muestra y muestreo.....	17
2.1. Población.....	17
3. Criterios de selección.....	18
3.1. Criterios de inclusión.....	18
3.2. Criterios de exclusión.....	18
4. Variables.....	19
4.1. Descripción de las variables principales.....	19
4.2. Operacionalización de las variables.....	20
5. Procedimientos y metodología.....	20
5.1. Plan de análisis de datos.....	21
III. RESULTADOS.....	23
1. Selección de estudios.....	23
2. Características de los estudios incluidos.....	24
3. Riesgo de sesgo QUADAS 2.....	27
4. Meta-análisis de precisión diagnóstica.....	28
IV. DISCUSIÓN.....	34
V. CONCLUSIONES.....	38
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

VII.	ANEXOS.....	44
	Anexo 01: BASES DE DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	44
	Anexo 02: CÁLCULO DE LAS TABLAS DE 2 POR 2 DE LOS ESTUDIOS...45	

I. INTRODUCCIÓN

La inflamación aguda del apéndice o apendicitis aguda (AA) es una de las causas más frecuentes de dolor abdominal, e indicación quirúrgica de urgencia en el mundo (1-3). En 2019 la incidencia de AA fue de 22.8 casos por 10 000, con un estimado de 17.7 millones de casos en todo el mundo (4). En Estados Unidos la incidencia de apendicitis es de aproximadamente 23.3 por 10 000 habitantes por año (5) y en Perú, en el año 2013 se reportó una incidencia de 9.6 x 10 000 habitantes (6).

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la AA todavía se asocia con una morbilidad (10 %) y mortalidad (1-5 %) significativas (7), en algunos casos por ingreso tardío o presencia de complicaciones en el diagnóstico, por esta razón el diagnóstico preciso y oportuno de la apendicitis aguda es esencial para prevenir complicaciones y mejorar los resultados de los pacientes.

La fisiopatología de la apendicitis no está completamente entendida y se cree que existen factores mecánicos, infecciosos y genéticos que contribuyen a la inflamación del apéndice (8). El principal síntoma en la presentación clínica de la AA es el dolor abdominal periumbilical, que se intensifica durante las primeras 24 horas, volviéndose constante y agudo, y que migra hacia la fosa ilíaca derecha; estos síntomas pueden ir acompañados de vómitos y estreñimiento. El diagnóstico de AA aguda puede ser un desafío, debido a que la presentación clínica puede verse influenciada por la edad del paciente y la posición anatómica del apéndice (9) y también a que algunas condiciones médicas pueden presentar sintomatología similar a AA (10).

El diagnóstico preciso y oportuno de la AA, especialmente en los casos complicados, es crucial para una intervención médica oportuna y adecuada. Se han propuesto varias herramientas de diagnóstico y sistemas de puntuación para ayudar a diferenciar entre casos complicados y no complicados. Sin embargo, a pesar de la alta sensibilidad que ofrecen el diagnóstico por imágenes o los sistemas de puntuación, también pueden incrementar los costos y tiempos de atención, lo que pueden generar cirugías de urgencia por ruptura apendicular y por otro lado los sistemas de puntuación requieren de personal médico experimentado (11,12).

El valor diagnóstico de la bilirrubina directa y la proteína C reactiva (PCR) también han sido ampliamente estudiados como marcadores predictivos en el contexto de la AA y sus complicaciones, como la perforación apendicular, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, sobre todo cuando existe la urgencia de una intervención quirúrgica (13,14). En la AA, los niveles de bilirrubina sérica aumentan debido al daño hepatocelular como resultado de la endotoxemia de bacterias gramnegativas que se propagan desde el apéndice al sistema portal y el hígado, donde provocan alteraciones de la excreción de bilirrubina en los conductos biliares. También se ha reportado que la hemólisis inducida por sepsis contribuye de manera importante al incremento de bilirrubina sérica en la AA complicada (15,16,19).

Recientemente se ha reportado que la relación entre el aumento en la concentración de bilirrubina total en sangre y la progresión de la AA servirían como un marcador diagnóstico de complicaciones. Halaseh y colaboradores

hicieron un estudio retrospectivo en 234 pacientes para determinar la bilirrubina como predictor de AA complicada, este estudio demostró que la sensibilidad de la bilirrubina total fue del 73,3% (20). Otro análisis retrospectivo que estudió 155 pacientes para determinar la eficacia de los valores de bilirrubina en el diagnóstico. El total de los pacientes se dividía en 141 (91%) pacientes que presentaban AA y leucocitosis normales; y 14 (9%) pacientes presentaban apendicitis complicada. Uno de los resultados más resaltantes fue que en los pacientes con AA con valores de leucocitos normales, un incremento en los niveles de bilirrubina fue útil para diagnosticar AA (17). Por su parte Eren y colaboradores determinaron que la hiperbilirrubinemia (principalmente de bilirrubina directa), pueden ser considerada un marcador importante para la predicción de gangrena/perforación apendicular (21). Akai y colaboradores también investigaron la importancia del incremento de los niveles de bilirrubina preoperatoria y evaluaron su valor como predictor de la gravedad de la AA. En este estudio incluyeron a 318 pacientes, en los que se observó que la hiperbilirrubinemia (>1,1 mg/dL) fue significativamente más frecuente en pacientes con apendicitis complicada (19).

Por su parte, la PCR se ha convertido en un valioso biomarcador en el diagnóstico de AA, particularmente en la identificación de casos complicados. Diversos estudios han demostrado que los niveles de PCR están estrechamente asociados con la apendicitis gangrenosa, y los niveles elevados indican una mayor probabilidad de apendicitis complicada (22,23). Otros estudios establecieron la correlación de la PCR sérica con los hallazgos histopatológicos en la AA, lo que respalda aún más su importancia diagnóstica (24). En un estudio

de cohorte retrospectivo, se determinó a la PCR sérica como un buen predictor independiente de AA complicada, lo que sugirió su utilidad en la toma de decisiones de intervención quirúrgica en tales casos (25).

Tomando en cuenta la importancia de un diagnóstico preciso y oportuno, además de la evaluación de los síntomas clínicos, es necesario contar con una prueba simple, fácil y económicamente accesible que apoye en el diagnóstico de la AA y que además nos ayude a determinar su gravedad.

El objetivo del presente estudio es revisar y sintetizar la literatura existente actual sobre la precisión diagnóstica de los valores de bilirrubina comparada con la PCR sérica en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos.

Enunciado del Problema

¿Cuál es la precisión diagnóstica de los valores de bilirrubina directa comparada con la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos?

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar y comparar la precisión diagnóstica de los valores de bilirrubina directa comparada con la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos.

Objetivos Específicos:

- Evaluar la sensibilidad de los valores de bilirrubina directa comparada con la PCR sérica en el diagnóstico de la AA complicada en pacientes adultos.
- Evaluar la especificidad de los valores de bilirrubina directa comparada con la PCR sérica en el diagnóstico de la AA complicada en pacientes adultos.
- Evaluar el valor predictivo positivo (VPP) de los valores de bilirrubina directa comparada con la PCR sérica en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos.

- Evaluar el valor predictivo negativo (VPN) de los valores de bilirrubina directa comparada con la PCR sérica en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes adultos.

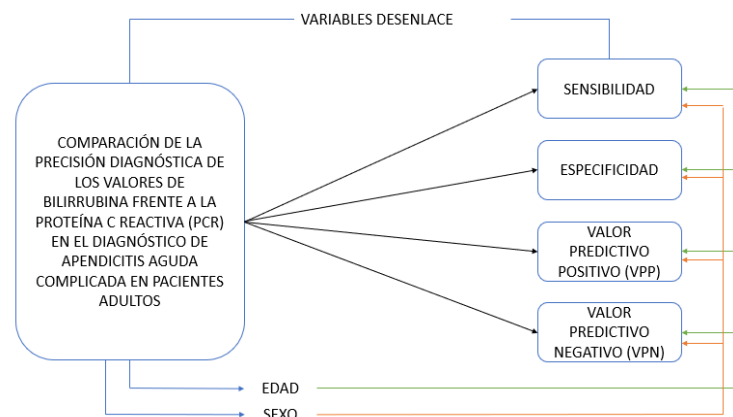
Hipótesis

- **Ho:** La bilirrubina directa no tiene mayor precisión para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada que la PCR sérica en pacientes adultos.
- **Ha:** La bilirrubina directa si tiene mayor precisión para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada que la PCR sérica en pacientes adultos.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Diseño del estudio: Revisión Sistemática

Esquema del diseño: Gráfico acíclico dirigido (DAG) que asocia las variables principales y las variables intervinientes de la investigación.



Población muestra y muestreo:

Población diana o universo

Esta investigación es una revisión sistemática y corresponde a un estudio secundario, por lo tanto, la población estuvo constituida por estudios originales y primarios. Los estudios fueron encontrados mediante una estrategia de búsqueda sistemática en las bases de datos biomédicas Pubmed, Scopus, Embase, Cochrane central y Web Of Science, los cuales comparan precisión diagnóstica de la bilirrubina directa y PCR en pacientes con apendicitis aguda.

Muestra:

Unidad de análisis: Pacientes adultos con Apendicitis Aguda.

Unidad de muestreo: Se incluyeron estudios observacionales de pruebas diagnósticas y ensayos cíclicos aleatorizados originales (ECAs) y primarios.

Tamaño de muestra: no aplica para este estudio.

Criterios de inclusión

- Artículos originales y primarios indizados en las bases de datos Pubmed, Scopus, Embase y Web of Science que comparen la sensibilidad, especificidad y precisión para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada con la PCR y la bilirrubina directa en paciente adultos.
- Artículos publicados en revistas científicas indizadas en las bases de datos referidas desde enero del 2009 hasta marzo del 2024.
- Estudios de pruebas diagnósticas, con metodología de investigación bien definida, en idioma español, portugués e inglés

Criterios de Exclusión

- Estudios que no informen resultados de la comparación de bilirrubina directa y PCR juntas para el diagnóstico de AA complicada.
- Artículos que no correspondan a estudios observacionales, como artículos de revisión, comentarios, reporte de casos, cartas al editor y/o comunicaciones breves.
- Estudios que analicen población adulta con AA y enfermedades hepáticas.
- Estudios en población adulta con hábitos que alteren los niveles séricos de bilirrubinas como alcoholismo, hepatitis viral (A, B, C, D, E), cirrosis, anomalías congénitas, litiasis biliar y/o carcinoma pancreático.

Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de Medición	Índice/ Indicador
Independiente				
Tipo de diagnóstico de laboratorio	Diagnóstico al que se llega a través de los análisis de diferentes fluidos y tejidos del cuerpo humano.	Categórica dicotómica	Nominal	Registro en artículo: Bilirrubina directa y PCR
Dependiente				
Sensibilidad	Probabilidad de clasificar correctamente a los enfermos, es decir la proporción de verdaderos positivos	Cuantitativa	Continua	Registro en artículo: Sensibilidad de 0 – 100 %
Especificidad	Probabilidad de clasificar correctamente a los sanos, es decir la proporción de verdaderos negativos.	Cuantitativa	Continua	Registro en artículo: Especificidad de 0 – 100%
Valor predictivo positivo	Proporción de individuos con resultado positivo que verdaderamente tienen la enfermedad.	Cuantitativa	Continua	Registro en artículo: Valor predictivo positivo de 0 – 100%
Valor predictivo negativo	Proporción de individuos con resultado negativo que verdaderamente no tienen la enfermedad.	Cuantitativa	Continua	Registro en artículo: Valor predictivo negativo de 0 – 100%
Intervinientes				
Edad	Edad cronológica del paciente, reportada en cada estudio	Cuantitativa	Razón	Registro en el artículo: Años
Sexo	Sexo del paciente según su fenotipo reportado en cada estudio.	Categórica dicotómica	Nominal	Registro en el artículo: Femenino Masculino

Definiciones operacionales:

Tipos de pruebas diagnósticas

Bilirrubina Directa: es la bilirrubina conjugada unida con el ácido glucurónico. Se definirá de acuerdo al valor reportado en el perfil hepático de los diferentes estudios seleccionados, el cual se mide en miligramos por decilitro (mg/dl) (26).

Proteína C Reactiva (PCR): El PCR es un metabolito producido en los hepatocitos ante la presencia de daños en tejidos o inflamación por lo cual es comúnmente utilizada como prueba de detección de enfermedades inflamatorias o como marcador en procesos infecciosos. La producción de la PCR sérica está regulada por la interleucina-6 y otras citocinas inflamatorias. Se mide en miligramos por decilitro (mg/dl) (27).

2.2. Procedimientos y metodología

Se solicitó la aprobación al Comité de Evaluación de Proyectos del programa de estudios de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Luego se solicitó la exoneración al comité de ética de investigación por ser un estudio secundario. El trabajo de investigación se desarrolló siguiendo los pasos de la guía PRISMA (28).

Método de búsqueda

Se conformó un equipo de dos personas, responsables de la realización de la búsqueda de los estudios primarios, además, advirtiendo alguna

discrepancia, se determinó a la asesora como jurado dirimente. Se procedió a la realización de la búsqueda estratégica avanzada de los estudios primarios usando algoritmos diseñados específicamente para este proyecto de investigación (usando los términos MeSH y conectores booleanos) (Anexo 1). La búsqueda se realizó en los repositorios: Pubmed, Scopus, Embase y Web of Science, de los cuales se descargó el archivo las bases de datos conteniendo los artículos seleccionados.

Almacenamiento

La selección de los estudios que se incluyeron en el análisis se realizó con el software Rayyan. Primero se eliminaron los artículos duplicados y posteriormente los investigadores revisaron de manera independiente el título y resumen de los artículos incluidos en la búsqueda estratégica teniendo en cuenta los criterios establecidos para incluir o excluir definidos en el estudio. Posteriormente se revisó el texto completo de los estudios seleccionados.

Plan de análisis de datos

Extracción y manejo de los datos

Los datos obtenidos de cada estudio fueron registrados en el programa Microsoft Excel 2019 donde se incluyeron el título del artículo, autores, el año en que fue publicado, tipo de estudio, los métodos que se utilizaron, la

población de estudio, número de sujetos incluidos, los resultados relevantes, así como las conclusiones de cada estudio seleccionado.

Evaluación del riesgo de sesgo

Dado que son estudios de pruebas diagnósticas se utilizó la herramienta Quadas 2. El instrumento valora cuatro dominios fundamentales: la selección de pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia y el flujo de los pacientes a través del estudio. Asimismo, su utilidad integra cuatro fases: el primero corresponde a la definición de la pregunta, segundo a la adaptación de la herramienta y producción de una guía de revisión específica, tercero a la revisión del diagrama de flujo publicado para el estudio primario y, por último, evaluación de los sesgos y la aplicabilidad. (29).

Medidas de efecto

Los datos obtenidos fueron procesados en el Software Review Manager V5.4; los resultados se representaron usando gráficos de diagrama de bosque (*forest plot*).

Aspectos éticos

Esta investigación se desarrolló sin vulnerar a una población, debido a que se usaron estudios ya publicados, por lo que se solicitó la exoneración por parte del comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

III. RESULTADOS

Selección de estudios:

Se encontraron 219 artículos, de los cuales se eliminaron 113 artículos duplicados. Los 106 artículos restantes se evaluaron por título y resumen y se excluyeron 59 que no correspondieron a nuestros criterios de elegibilidad. Posterior a esta fase, se evaluaron 47 artículos por texto completo, uno de ellos no fue posible recuperarlo, quedando 46, de ellos quedaron solo 3 estudios incluidos en nuestra revisión sistemática (figura 1).

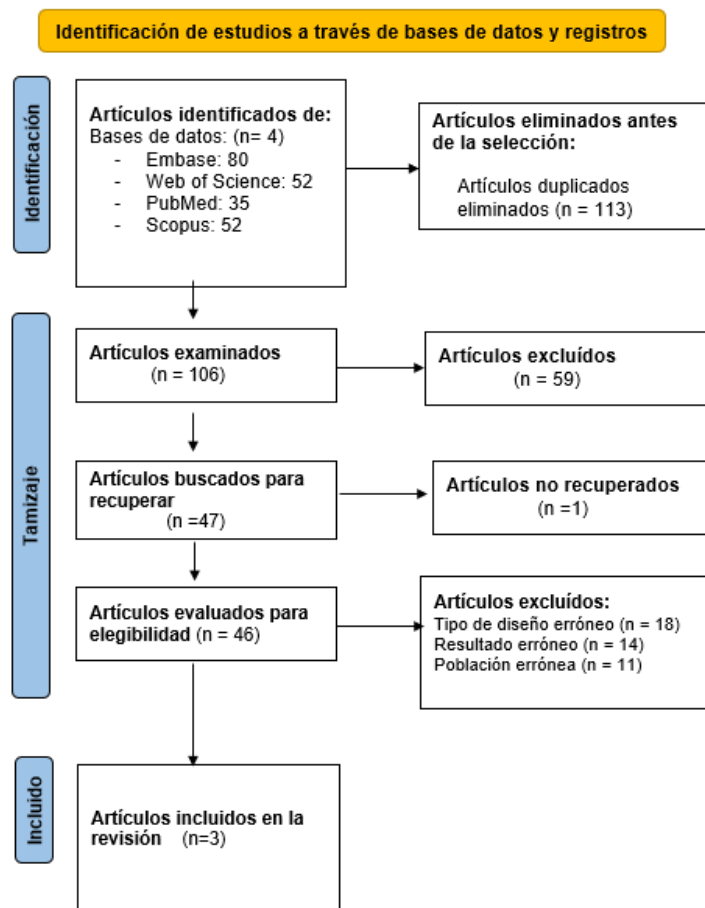


Figura 1. Flujograma de estudios incluidos

Características de los estudios incluidos

Los 3 estudios incluidos fueron realizados en diferentes países, tales como Egipto, China y Turquía (29–32). Los estudios fueron de diseños de cohortes prospectivas y retrospectivas. Se identificó un total de 1953 pacientes con AA, de los cuales 853 (43,68%) fueron varones y 1110 (56.32%) mujeres. Los test evaluados fueron PCR y bilirrubina directa en el diagnóstico de apendicitis complicada.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos

Autor, año	Diseño	País	Muestra	Grupo Apendicitis complicada no Edad; M/F	Grupo Apendicitis complicada Edad; M/F	PCR Apendicitis no complicada	PCR Apendicitis complicada	Bilirrubina directa Apendicitis no complicada	Bilirrubina directa Apendicitis complicada
Sakr A; 2022 (32)	Cohorte prospectiva	Egipto	311 pacientes con AA	263 E: 35.4 ± 10.6 M/F: 220/162	48 E: 40.5 ± 13.7 M/F:122/72	9.44±2.2 (mg/l)	11±2.6 (mg/l)	0.31±0.09 (mg/dl)	0.45±0.13 (mg/dl)
Zhang Q; 2024 (33)	Cohorte retrospectiva	China	1514 pacientes con apendicitis aguda	1172 E: 35 (14-81) M/F: 606/566	342 E: 41 (16-88) M/F: 174/168	10.18±50.8 (mg/l)	43.29±74.41 (mg/l)	4.24±2.6 (mmol/l)	5.80±3.80 (mmol/l)
Yeni M; 2021 (35)	Cohorte retrospectiva	Turquia	128 pacientes con apendicitis aguda	79 E: 69.15±6.47 M/F: 27/52	49 E: 70.31±6.22 M/F: 25/24	-	-	-	-

Autor, año	PCR				Bilirrubina directa			
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Sakr A; 2022 Punto de corte PCR: (0.51 mg/dl) Punto de corte BD: (13±1.6 mg/l)	20.8 (95% CI: 10.5–35%)	96.2 (95% CI: 93.1–98.2%)	50 (95% CI: 30.6–69.4%)	86.9 (95% CI: 85.2–88.5%)	39.6 (95% CI: 25.8–54.7%)	100 (95% CI: 98.6–100%)	100	90 (95% CI: 87.8–91.9%)
Zhang Q; 2024 PCR: 22.95 mg/L BD: 6.1 mmol/l	64.24	66.09	38.10	85.00	47.66	78.16	38.90	83.70
Yeni M; 2021 PCR: 5.11 BD: 0.30	72	76	-	-	58	78	-	-

Tabla 2: Valores de sensibilidad, especificidad VPP y VPN de las pruebas de PCR y Bilirrubina directa

Evaluación de riesgo de sesgo: Quadras 2

La mayoría de los estudios presentan alguna preocupación de riesgo de sesgo, particularmente en la aplicación de la prueba índice y en algunos casos en la selección de pacientes y el estándar de referencia. Las preocupaciones de aplicabilidad fueron bajas para todos los estudios, indicando que los resultados de los estudios son relevantes y aplicables a la práctica clínica. (Tabla 2a).

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Sakr A 2023	+	+	?	+	+	+	+
Yeni M 2021	?	?	?	?	+	+	+
Zhang Q 2024	?	?	?	?	+	?	?

● High	● Unclear	● Low
---	---	--

Figura 2a. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios individuales según QUADAS

2

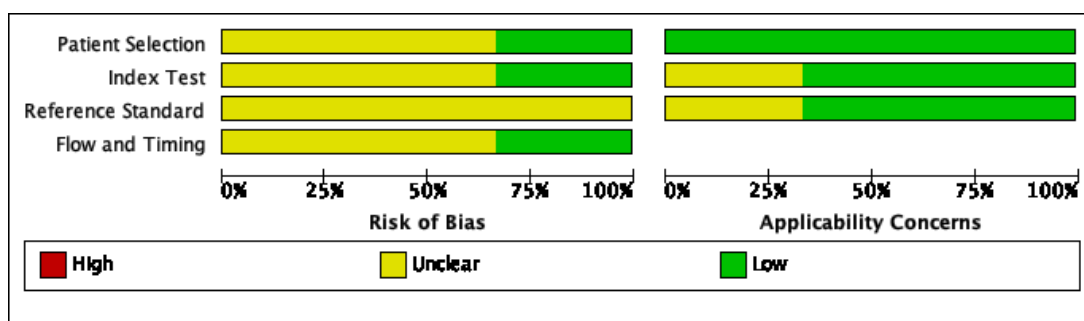


Figura 2b. Evaluación de riesgo de sesgo global según QUADAS 2

Meta-análisis de precisión diagnóstica del PCR

Tres estudios reportaron valores de PCR para el diagnóstico de AA complicada, Sakr A, Yeni M y Zhang Q (Figura 3); los valores fueron, Sensibilidad: 0.384, Especificidad: 0.862, VPP: 0.604, VPN: 0.719 y Exactitud Diagnóstica: 0.623. Estos cálculos nos proporcionan una visión global de la precisión del test diagnóstico PCR para predecir AA complicada, considerando los datos combinados de los estudios incluidos en el metaanálisis. La sensibilidad presenta una variabilidad considerable entre los estudios, lo que sugiere que el test PCR no es sería recomendable para detectar todos los casos de apendicitis aguda complicada.

La especificidad es relativamente alta y consistente entre los estudios, lo que indica que el test es fiable para excluir el diagnóstico de AA complicada en pacientes que no la tienen.

En conjunto, estos resultados sugieren que el test PCR podría ser más útil como herramienta de exclusión en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada, dado su alto valor de especificidad en los estudios analizados.

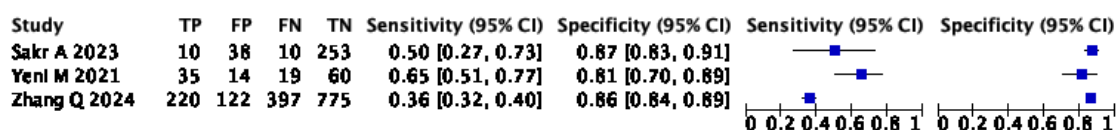


Figura 3. Forest plot de la Sensibilidad y Especificidad del PCR en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada.

Curva ROC de los estudios sobre PCR para apendicitis aguda complicada

La curva ROC muestra una relación positiva entre la sensibilidad y la especificidad de los estudios individuales, con una tendencia general hacia una mejor especificidad. Los puntos individuales de los estudios están todos ubicados hacia la mitad superior de la curva, lo que sugiere que, aunque hay variabilidad, la mayoría de los estudios muestran un desempeño mejor que el azar. La forma de la curva ROC sugiere que el test PCR tiene una capacidad diagnóstica moderada, ya que la curva no se aproxima mucho a la esquina superior izquierda, pero sí muestra una discriminación mejor que el azar. La curva ROC de síntesis indica que el test PCR presenta un potencial regular para predecir AA complicada (Figura 4). Aunque hay variabilidad entre los estudios, la tendencia general es hacia una mejor especificidad, sugiriendo que el test es más fiable para descartar la condición en pacientes que no la tienen.

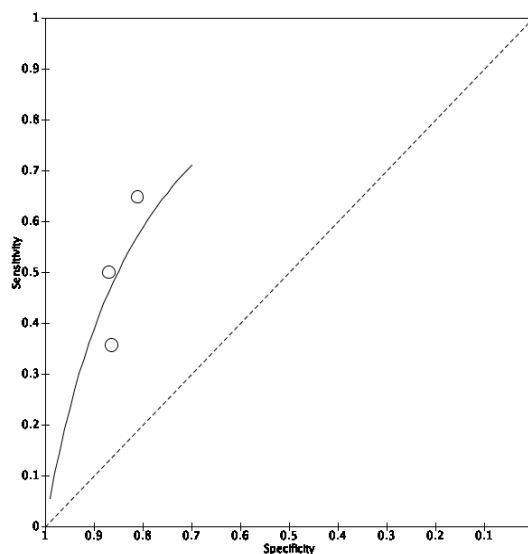


Figura 4. Curva ROC de síntesis de los estudios sobre PCR para apendicitis aguda complicada

Meta-análisis de precisión diagnóstica de la Bilirrubina directa

Tres estudios reportaron valores de bilirrubina directa para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada, Sakr A, Yeni M y Zhang Q (Figura 5); la sensibilidad presenta una variabilidad alta entre los estudios, con un valor alto en el estudio de Sakr A (1.00) y el valor más bajo mostrado en el estudio de Zhang Q (0.39). La síntesis global de la sensibilidad y especificidad de la bilirrubina directa para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada, utilizando un modelo de efectos aleatorios, es la siguiente: Sensibilidad: 0.435 y Especificidad: 0.844. Estos resultados indican una sensibilidad moderada y una alta especificidad para la bilirrubina directa en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada, con variabilidad entre los estudios.

La síntesis global del valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), utilizando un modelo de efectos aleatorios, es la siguiente: VPP: 0.478 y VPN: 0.819. La exactitud diagnóstica: 0.641. Estos resultados sugieren que la bilirrubina directa puede ser una herramienta diagnóstica complementaria útil en la evaluación de AA complicada, especialmente como un test de exclusión, debido a su alta especificidad y VPN.

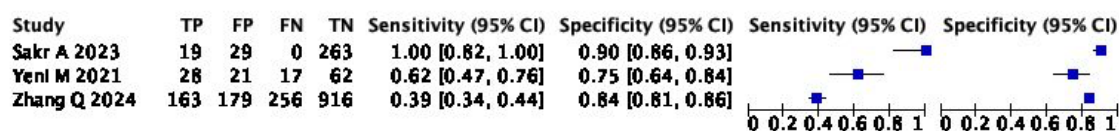


Figura 5: *Forest plot* de la Sensibilidad y Especificidad de la bilirrubina directa para apendicitis aguda complicada

Curva ROC de los estudios sobre Bilirrubina Directa para apendicitis aguda complicada

La curva ROC muestra una relación positiva entre la sensibilidad y la especificidad de los estudios individuales, con una tendencia general hacia una mejor especificidad. Los puntos individuales de los estudios están ubicados en diferentes partes de la curva, con uno de ellos (Sakr A) destacándose con una sensibilidad y especificidad muy altas (Figura 6). La forma de la curva ROC sugiere que la bilirrubina directa tiene una capacidad diagnóstica moderada, con una curva que no se aproxima mucho a la esquina superior izquierda, pero sí muestra una discriminación mejor que el azar. La curva ROC de síntesis indica que la bilirrubina directa tiene una capacidad moderada para predecir AA complicada. Aunque hay variabilidad entre los estudios, la tendencia general es hacia una mejor especificidad, sugiriendo que la bilirrubina directa puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de AA complicada, especialmente para descartar la enfermedad en pacientes sin AA.

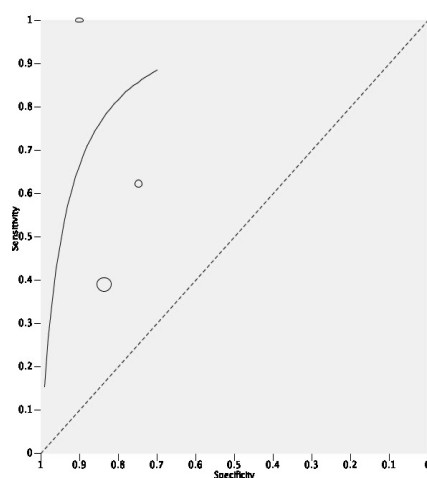


Figura 6. Curva ROC de síntesis de los estudios sobre Bilirrubina Directa para apendicitis aguda complicada

Meta-análisis de precisión diagnóstica de la PCR y Bilirrubina directa

La sensibilidad de los estudios de PCR varía considerablemente, con valores bajos a moderados (0.21 a 0.72), mientras que la especificidad se mantiene de moderada a alta (0.66 a 0.96). Para la bilirrubina directa, hay una variabilidad alta entre los valores de sensibilidad, pero en su especificidad es alta y consistente. En general, ambos marcadores muestran una especificidad alta, lo que indica que son útiles para descartar la apendicitis complicada, aunque el PCR presenta una mayor variabilidad en sensibilidad, que puede influir en su aplicabilidad clínica (Figura 7).

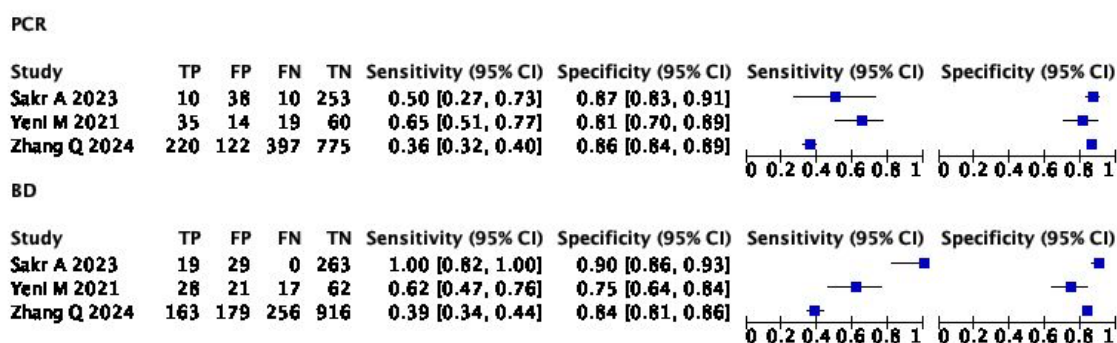


Figura 7: Forest plot de la Sensibilidad y Especificidad del PCR y bilirrubina directa para apendicitis aguda complicada

Curva ROC de los estudios sobre PCR y Bilirrubina Directa para apendicitis aguda complicada

Al comparar ambas curvas, se observa que la curva de bilirrubina directa tiende a tener una mayor área bajo la curva (AUC) que la de PCR, especialmente en los valores altos de especificidad. Esto sugiere que la bilirrubina directa podría tener una ligera ventaja en términos de precisión diagnóstica para descartar apendicitis aguda complicada, aunque ambas

pruebas muestran un desempeño razonable. Ambas pruebas, PCR y bilirrubina directa, muestran buenas capacidades diagnósticas, con la bilirrubina directa mostrando una posible ventaja en la especificidad. Esto sugiere que, en combinación, podrían mejorar la precisión diagnóstica en el contexto clínico (Figura 8).

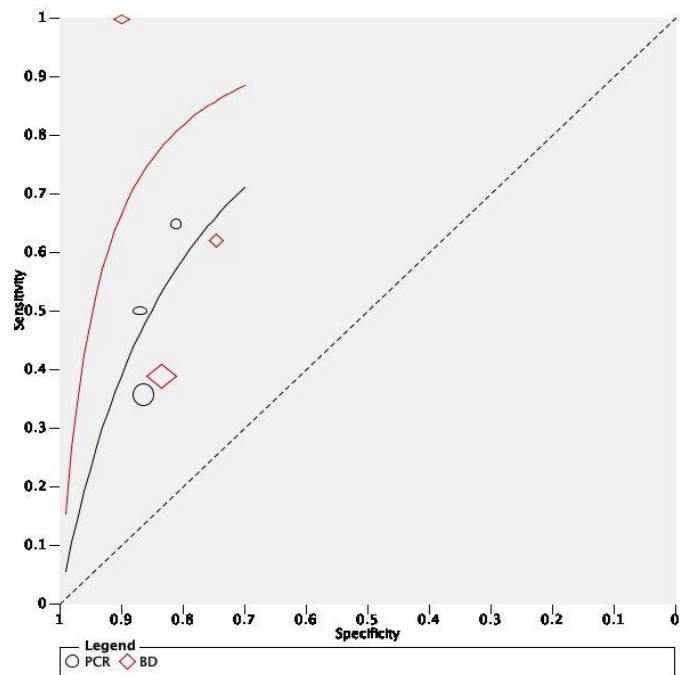


Figura 8. Curva ROC de síntesis de los estudios sobre PCR y Biliirubina Directa para apendicitis aguda complicada

IV. DISCUSIÓN

La presente investigación estuvo enfocada en la evaluación de dos pruebas diagnósticas PCR y bilirrubina directa en discriminar la apendicitis complicada dentro de una población adulta con AA. La población total evaluada fue 1953 pacientes con apendicitis aguda.

Existen reportes acerca del tratamiento no quirúrgico de la AA no complicada a base de antibióticos (33–35). No obstante, en casos de apendicitis complicada, la intervención quirúrgica es inevitable (36,37). Por lo tanto, resulta crucial poder distinguir entre ambos escenarios para determinar el curso de tratamiento más adecuado. Diversas herramientas se han explorado con este propósito, incluyendo escalas clínicas predictivas, estudios de imágenes y marcadores inflamatorios (38–40). El diagnóstico temprano de la gangrena o perforación mejora los resultados clínicos al permitir una intervención quirúrgica oportuna y preparada para los posibles desafíos que puedan surgir durante la operación.

En nuestro estudio el metaanálisis de la PCR demostró una sensibilidad moderada pero una alta especificidad en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada. Si bien la sensibilidad varió considerablemente entre los estudios, la especificidad se mantuvo consistentemente alta, lo que indica la confiabilidad de la prueba para descartar la enfermedad. El análisis de la curva ROC confirmó la capacidad diagnóstica moderada de la prueba, sugiriendo su

utilidad como herramienta de exclusión en la práctica clínica. Un estudio llevado a cabo por Moon H et al (41), en la predicción de apendicitis complicada, encontraron que con un punto de corte de 7,05 mg/dL de PCR, se obtuvo un área bajo la curva del 80.5%, sensibilidad, 57,6% y especificidad, 98,3%; otra revisión sistemática realizada por Yu C et al (42), donde se analizó el diagnóstico de AA, encontraron que la sensibilidad y la especificidad combinadas fueron del 57% y del 87% para la PCR; así mismo, el análisis de la curva ROC mostró que la PCR tuvo una precisión del 75%.

La bilirrubina directa mostró una sensibilidad moderada y una alta especificidad en el diagnóstico de AA complicada en los estudios incluídos. A pesar de la variabilidad en la sensibilidad, la especificidad se mantuvo consistentemente alta, destacando la confiabilidad de la prueba para excluir la enfermedad. El análisis de la curva ROC corroboró su capacidad diagnóstica moderada, enfatizando su papel como potencial complemento en la evaluación clínica; en este sentido, un estudio retrospectivo sobre el estudio de hiperbilirrubinemia y su predicción de apendicitis complicada realizada por Shuaib A et al (43), encontraron una sensibilidad y especificidad de la hiperbilirrubinemia del 65.6% y 75.4%, este es un resultado que es similar a nuestros hallazgos, donde se puede verificar su mejor desempeño en la especificidad de la prueba, aunque no fue utilizada la bilirrubina directa, la bilirrubina sérica total guarda relación con ella. Una revisión sistemática llevada a

cabo por Gavriilidis P et al (44), evaluó el uso de la hiperbilirrubinemia en perforación apendicular, un tipo de apendicitis complicada y en ella encontraron estimaciones agrupadas de sensibilidad y especificidad del 21% y 27%, respectivamente, valores muy bajos en relación a nuestros hallazgos, aunque la especificidad siguió teniendo mejor desempeño. Otra revisión sistemática realizada por Burcharth J et al (45), donde evaluaron los valores de bilirrubina para predecir la perforación apendicular, reportó resultados similares a nuestros hallazgos con una sensibilidad y especificidad que oscilaron entre 38% - 77% y 70%- 87%, respectivamente.

En nuestra revisión, la bilirrubina directa demostró una ligera ventaja sobre la PCR en cuanto a precisión diagnóstica, especialmente en especificidad. Aunque ambas pruebas mostraron un rendimiento razonable, la mayor especificidad de la primera sugiere su utilidad potencial para descartar apendicitis aguda complicada. Combinar ambas pruebas podría mejorar aún más la precisión diagnóstica, ofreciendo un enfoque integral para la evaluación clínica.

A pesar del enfoque sistemático, la revisión está sujeta a limitaciones inherentes, incluido el número limitado de estudios incluidos y la heterogeneidad metodológica de los mismos. Además, las preocupaciones sobre el riesgo de sesgo subrayan la necesidad de metodologías estandarizadas en futuras investigaciones.

Podemos concluir que la bilirrubina directa emerge como una herramienta diagnóstica complementaria prometedora en la evaluación de la apendicitis aguda complicada, ofreciendo alta especificidad y valor predictivo negativo. Si bien la PCR sigue siendo valiosa, su sensibilidad moderada requiere precaución en la interpretación clínica. Se requieren estudios futuros que aborden preocupaciones metodológicas para validar estos hallazgos y optimizar los algoritmos de diagnóstico para una mejor atención al paciente.

V. CONCLUSIONES

1. Para la predicción de la PCR en el diagnóstico de apendicitis complicada se tuvo una sensibilidad del 38.4%, especificidad del 86,2% y exactitud diagnóstica del 62,3%.
2. Para la bilirrubina directa se encontraron valores de sensibilidad: 43.5%, especificidad: 84.4% y exactitud diagnóstica: 64.1%.
3. La bilirrubina directa muestra una ligera ventaja en términos de precisión diagnóstica para descartar apendicitis aguda complicada, aunque ambas pruebas muestran un desempeño razonable.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Cortez J, León-Rendón JLD, Martínez-Luna MS, Guzmán-Ortiz JD, Palomeque-López A, Cruz-López N, et al. Apendicitis aguda: revisión de la literatura. *Cirujano general*. marzo de 2019;41(1):33-8.
2. Rafael P M, Quispe R K, Pantoja S LR, Rafael P M, Quispe R K, Pantoja S LR. Apendicitis aguda: Concordancia clínica, quirúrgica y anatomopatológica en un hospital de emergencias peruano. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. julio de 2022;22(3):463-70.
3. Borrueal Nacenta S, Ibáñez Sanz L, Sanz Lucas R, Depetris MA, Martínez Chamorro E. Actualización de la apendicitis aguda: hallazgos típicos y atípicos. *Radiología*. 1 de marzo de 2023;65:S81-91.
4. Wickramasinghe DP, Xavier C, Samarasekera DN. The Worldwide Epidemiology of Acute Appendicitis: An Analysis of the Global Health Data Exchange Dataset. *World J Surg*. julio de 2021;45(7):1999-2008.
5. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol*. noviembre de 1990;132(5):910-25.
6. Tejada-Llacsca PJ, Melqarejo-García GC. Incidencia de apendicitis aguda y su relación con factores ambientales, Perú, 2013. *Anales de la Facultad de Medicina*. julio de 2015;76(3):253-6.
7. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery. Appendicitis. *Curr Probl Surg*. octubre de 2005;42(10):688-742.
8. Becker P, Fichtner-Feigl S, Schilling D. Clinical Management of Appendicitis. *Visc Med*. diciembre de 2018;34(6):453-8.
9. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 9 de septiembre de 2006;333(7567):530-4.
10. Debnath J, Sharma V, Ravikumar R, Kumar R, Chatterjee S, Sampath S, et al. Clinical mimics of acute appendicitis: Is there any role of imaging? *Med J Armed Forces India*. julio de 2016;72(3):285-92.

11. Hernández-Cortez J, León-Rendón JLD, Martínez-Luna MS, Guzmán-Ortiz JD, Palomeque-López A, Cruz-López N, et al. Apendicitis aguda: revisión de la literatura. *Cirujano general*. marzo de 2019;41(1):33-8.
12. Urbina VG, Vázquez SR, Gutiérrez MT. Diagnóstico, evaluación y tratamiento de la apendicitis aguda en el servicio de emergencias. *Revista Medica Sinergia*. 1 de diciembre de 2019;4(12):e316-e316.
13. Panagiotopoulou IG, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells AD, Bajwa FM, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *Ann R Coll Surg Engl*. abril de 2013;95(3):215-21.
14. Saxena D, Tandon M, Shah Y, Gedam B. Hyperbilirubinemia as a Diagnostic Tool for the Prediction of Appendicular Perforation: A Prospective Study. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2015;5(2):87-9.
15. Palma-Ramírez EJ, Rendón-Macías ME, Palma-Ramírez EJ, Rendón-Macías ME. Utilidad de los niveles séricos de bilirrubina en el diagnóstico de apendicitis aguda. *Cirujano general*. diciembre de 2017;39(4):226-31.
16. Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, Grönroos JM. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis. *Int J Surg*. 2013;11(9):795-800.
17. Birben B, Akkurt G, Akin T, Surel AA, Tez M. Efficacy of bilirubin values in diagnosing acute appendicitis in patients with normal white blood cell count and predicting complicated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. enero de 2021;27(1):50-4.
18. Sandstrom A, Grieve DA. Hyperbilirubinaemia: its utility in non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg*. julio de 2017;87(7-8):587-90.
19. Akai M, Iwakawa K, Yasui Y, Yoshida Y, Kato T, Kitada K, et al. Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *J Int Med Res*. agosto de 2019;47(8):3663-9.
20. Halaseh SA, Kostalas M, Kopec C, Nimer A. Bilirubin as a Predictor of Complicated Appendicitis in a District General Hospital: A Retrospective

Analysis. *Cureus*. 14(9):e29036.

21. Eren T, Tombalak E, Ozemir IA, Leblebici M, Ziyade S, Ekinci O, et al. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. agosto de 2016;42(4):471-6.
22. Güler Ö, Bozan MB, Alkan Baylan F, Öter S. The Utility of Immature Granulocyte Count and Percentage on the Prediction of Acute Appendicitis in the Suspected Acute Appendicitis According to the Alvarado Scoring System: A Retrospective Cohort Study. *Turk J Gastroenterol*. octubre de 2022;33(10):891-8.
23. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Close Association With Gangrenous Appendicitis in Patients Undergoing Appendectomy. *Int Surg*. 2012;97(4):299-304.
24. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, Veselaj F, Bicaaj B, Sada F, et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg*. 6 de agosto de 2012;7(1):27.
25. Ribeiro AM, Romero I, Pereira CC, Soares F, Gonçalves Á, Costa S, et al. Inflammatory parameters as predictive factors for complicated appendicitis: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. febrero de 2022;74:103266.
26. Vargas Rodríguez LJ, Barrera Jerez JF, Avila Avila KA, Rodriguez Mongui DA, Muñoz Espinosa BR. Marcadores de severidad de la apendicitis aguda: estudio de prueba diagnóstica. *Rev colomb Gastroenterol*. 15 de marzo de 2022;37(1):3-9.
27. Moreira Grecco AD, Zapata GH, Montesinos MF, Morales Saifen R, Flores TA, Sarotto (h) LE, et al. Proteína C reactiva y su relación con las complicaciones posoperatorias en cirugía colorrectal electiva. *Revista argentina de cirugía*. junio de 2022;114(2):133-44.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;372:n71.

29. Sakr AE, Salama AMF, Abdelfattah MF. A combination of preoperative serum direct bilirubin and neutrophil–lymphocyte ratio can discriminate cases of complicated appendicitis. *The Egyptian Journal of Surgery*. diciembre de 2022;41(4):1539.
30. Zhang Q, Zhao H, Wang F, Li W, Zhang P. Diagnostic value of laboratory parameters for complicated appendicitis: A two-center study. *Biomed Rep*. 15 de marzo de 2024;20(5):77.
31. Alfehaid MS, Babiker AM, Alkharraz AH, Alsaeed HY, Alzunaydi AA, Aldubaiyan AA, et al. Elevated total and direct bilirubin are associated with acute complicated appendicitis: a single-center based study in Saudi Arabia. *BMC Surg*. 10 de noviembre de 2023;23(1):342.
32. Yeni M, Peksöz R. The Role of Basic Laboratory Parameters in Diagnosing Acute Appendicitis and Determining Disease Severity in the Elderly. *tjcd*. 24 de junio de 2022;32(2):110-6.
33. Coccolini F, Fugazzola P, Sartelli M, Cicuttin E, Sibilla MG, Leandro G, et al. Conservative treatment of acute appendicitis. *Acta Biomed*. 17 de diciembre de 2018;89(9-S):119-34.
34. Jumah S, Wester T. Non-operative management of acute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int*. 28 de noviembre de 2022;39(1):11.
35. Souza-Gallardo LM, Martínez-Ordaz JL. [Acute appendicitis. Surgical and non-surgical treatment]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(1):76-81.
36. Perez KS, Allen SR. Complicated appendicitis and considerations for interval appendectomy. *JAAPA*. septiembre de 2018;31(9):35-41.
37. Nikolovski A, Ulusoy C. Intra and Postoperative Advantages of Laparoscopy in the Treatment of Complicated Appendicitis. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 13 de julio de 2022;43(2):59-65.
38. Lamm R, Kumar SS, Collings AT, Haskins IN, Abou-Setta A, Narula N, et al. Diagnosis and treatment of appendicitis: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. diciembre de 2023;37(12):8933-90.
39. Anand S, Krishnan N, Birley JR, Tintor G, Bajpai M, Pogorelić Z.

Hyponatremia-A New Diagnostic Marker for Complicated Acute Appendicitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)*. 18 de julio de 2022;9(7):1070.

40. Clifford S, McGuire A, Dhannoon A, Daly G, Tong E, O'Grady S, et al. Validation and comparison of two new scoring systems for the prediction of complicated versus uncomplicated appendicitis. *Ir J Med Sci*. 21 de diciembre de 2023;
41. Moon HM, Park BS, Moon DJ. Diagnostic Value of C-reactive Protein in Complicated Appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol*. junio de 2011;27(3):122-6.
42. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. febrero de 2013;100(3):322-9.
43. Shuaib A, Alhamdan N, Arian H, Sallam MA, Shuaib A. Hyperbilirubinemia and Hyponatremia as Predictors of Complicated Appendicitis. *Med Sci (Basel)*. 4 de julio de 2022;10(3):36.
44. Gavriilidis P, de'Angelis N, Evans J, Di Saverio S, Kang P. Hyperbilirubinemia as a Predictor of Appendiceal Perforation: A Systematic Review and Diagnostic Test Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. marzo de 2019;11(3):171-8.
45. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: a systematic review. *Scand J Surg*. 2013;102(2):55-60.

VII. ANEXOS

Anexo 01: BASES DE DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

PUBMED

(Direct bilirubin OR Conjugated bilirubin OR Hyperbilirubinemia OR Bilirubinemia OR Bilirubinemias OR Bilirubin) AND (C-reactive protein OR CRP) AND (Complicated acute appendicitis OR Perforated appendicitis OR complicated appendicitis)

EMBASE

('direct bilirubin'/exp OR 'direct bilirubin' OR 'conjugated bilirubin'/exp OR 'conjugated bilirubin' OR 'hyperbilirubinemia'/exp OR 'hyperbilirubinemia' OR 'bilirubinemia'/exp OR bilirubinemia OR bilirubinemias OR 'bilirubin'/exp OR bilirubin) AND ('c-reactive protein'/exp OR 'c-reactive protein' OR 'crp'/exp OR crp) AND ('complicated acute appendicitis'/exp OR 'complicated acute appendicitis' OR 'perforated appendicitis'/exp OR 'perforated appendicitis' OR 'complicated appendicitis'/exp OR 'complicated appendicitis')

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY (("Direct bilirubin" OR "Conjugated bilirubin" OR "Hyperbilirubinemia" OR bilirubinemia OR bilirubinemias OR bilirubin) AND ("C-reactive protein" OR crp) AND ("Complicated acute appendicitis" OR "Perforated appendicitis" OR "complicated appendicitis"))

WEB OF SCIENCE

("Direct bilirubin" OR "Conjugated bilirubin" OR "Hyperbilirubinemia" OR Bilirubinemia OR bilirubinemia OR Bilirubin) AND ("C-reactive protein" OR CRP) AND ("Complicated acute appendicitis" OR "Perforated appendicitis" OR "complicated appendicitis") (All Fields)

Anexo 02: Cálculo de las tablas de 2 por 2 de los estudios

Autor, año		PCR		Bilirrubina directa	
		Complicada	No complicada	Complicada	No complicada
Sakr A; 2022	+	10	10	19	0
	-	38	253	29	263
Zhang Q; 2024	+	220	397	163	256
	-	122	775	179	916
Yeni M; 2021	+	35	19	28	17
	-	14	60	21	62