

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Validez De La Hiperbilirrubinemia Como Factor Predictor De Perforación
Apendicular en el Hospital Belén De Trujillo”

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Llanque Cutipa, Albeer Anthony

Jurado evaluador:

Presidente: Villena Ruiz, Miguel Ángel

Secretario: Vera Quipuzco, Miguel Alberto

Vocal: Burgos Chávez, Othoniel Abelardo

Asesora:

Morales Ramos, Eloisa Perpetua

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9666-671X>

Trujillo – Perú

2020

Fecha de sustentación: 2020/06/30

INDICE

CONTENIDO	Pág.
• RESUMEN.....	3
• ABSTRACT.....	4
• INTRODUCCION.....	5
• MATERIAL Y METODO.....	16
• RESULTADOS.....	27
• DISCUSION.....	34
• CONCLUSIONES.....	38
• RECOMENDACIONES.....	39
• REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
• ANEXOS.....	45

RESUMEN

Objetivo: El estudio realizado tuvo como objetivo verificar si la hiperbilirrubinemia es un factor valido para predecir perforación apendicular.

Material y métodos: El estudio realizado es prospectivo, de tipo prueba diagnóstica , la muestra incluyo los datos de 112 historias clínicas ,que cumplieron con los criterios de selección, las cuales fueron registradas en fichas de registro de datos, luego se creó una base de datos en Excel 2013, para posteriormente ser procesada por el paquete estadístico SPSS25 ; Y así dar un análisis para la sensibilidad, especificidad , valor predictivo positivo ,valor predictivo negativo , área bajo la curva para la bilirrubina sérica total, y así demostrar la validez pronostica de la hiperbilirrubinemia en la perforacion apendicular.

Resultados: Se observó asociación entre la hiperbilirrubinemia y la perforación apendicular en pacientes que presentaron apendicitis aguda así mismo el 15.2% de los pacientes presentaron hiperbilirrubinemia y perforación apendicular; un 57.7% no presentó ninguna de las 2 condiciones.; El mejor punto de corte de los valores de bilirrubina sérica para predecir perforación apendicular fue de 0.94 mg/dl; La sensibilidad y especificidad fue de la 45.9% y 78.7% respectivamente; El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fue de 51.5% y 74.7% respectivamente. Las variables con asociación estadística con la perforación apendicular son los neutrófilos y edad en la tercera década de vida de manera significativa; y la anemia de manera altamente significativa; por el contrario, el recuento de leucocitos, PCR y género no presentaron asociación significativa.

Conclusión: La validez de la hiperbilirrubinemia como factor predictor de perforación apendicular fue de 70.3% correspondiente a una exactitud pronostica intermedia. El diagnostico de perforación puede sospecharse cuando los niveles de bilirrubina son >0.94 mg/dl. Por lo cual recomendamos el uso de la hiperbilirrubinemia para el diagnóstico de perforacion apendicular.

Palabras clave: *Hiperbilirrubinemia, apendicitis aguda, perforación apendicular.*

ABSTRACT

Objective: The objective of the study is to verify if hyperbilirubinemia is a valid factor to predict appendicular perforation.

Material and methods: The study is prospective, of a diagnostic test type, the sample included data from 112 medical records, which fulfilled the selection criteria, which were recorded in data record sheets, then a database was created in Excel 2013 , to be subsequently processed by the statistical package SPSS25; And so give an analysis for sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the curve for total serum bilirubin, and thus demonstrate the prognostic validity of hyperbilirubinemia in appendicular perforation.

Results: An association was observed between hyperbilirubinemia and appendicular perforation in patients suffering from acute appendicitis, as well as 15.2% of patients presenting with hyperbilirubinemia and appendicular perforation, 57.7% without any of the 2 conditions; The best cut-off point for serum bilirubin values to predict appendicular perforation of 0.94 mg / dl, Fuel sensitivity and specificity of 45.9% and 78.7% respectively; The positive predictive value and the negative predictive value were 51.5% and 74.7% respectively. The variables with statistical association with appendicular perforation are neutrophils and age in the third decade of life significantly; and anemia in a highly significant way, on the contrary, leukocytes, CRP and gender no significant association relationship.

Conclusion: The validity of hyperbilirubinemia as a predictor of appendicular perforation was 70.3%, corresponding to an intermediate prognostic accuracy. The diagnosis of perforation can be suspected when bilirubin levels are > 0.94 mg / dl. Therefore we recommend the use of hyperbilirubinemia for the diagnosis of appendicular perforation.

Keywords: *Hyperbilirubinemia, acute appendicitis, appendicular perforation.*

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco teórico:

La apendicitis aguda sigue siendo considerada la patología más frecuente dentro del campo de la cirugía y es la mayor causante de "abdomen quirúrgico agudo", Y la apendicetomía es uno de los procedimientos más frecuentes en la emergencia (1). En la actualidad el diagnóstico de apendicitis aguda es problemático inclusive teniendo avances de laboratorio y de imágenes a nuestra disposición. La aproximación al diagnóstico de la apendicitis aguda se puede hacer con una combinación armónica y sincronizada entre la historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio, pero aun así seguir teniendo un cierto grado de inexactitud (2).

En los países occidentales, se reporta que entre un 8% de la población padecerá apendicitis aguda, a lo largo de su vida; la prevalencia de apendicitis aguda se torna mayor entre los 20 a 30 años de vida (3). Y en el Perú se ha reportado una mayor tasa de apendicitis aguda en pobladores de la selva y una menor en pobladores de la sierra, adjudicando esta variabilidad a la temperatura ambiental y a la dieta (4). La incidencia de apendicitis es constante tanto en hombres como en mujeres, pero durante la adolescencia y adultez temprana hay una variación a esta proporción, la cual pasa a tener una relación de 3/2 (5).

La mayoría de los pacientes que padecen de apendicitis aguda pueden ser identificados fácilmente, pero contar con un diagnóstico firme sigue siendo difícil, esto podría ser explicado por la posición del apéndice o la gran variabilidad sintomatológica que puede causar (6). Está documentado que el diagnóstico clínico a menudo puede estar sesgado y que se necesita un adyuvante para su confirmación. Y así poder prevenir una intervención quirúrgica innecesaria (7).

Después de la realización de apendicetomías los estudios mencionan que el porcentaje de apéndices encontrados normales varía entre el 15% y el 25%, y que se

puede acompañar de complicaciones postoperatorias hasta de un 9.7% en estos pacientes (8). Pero aun así tenemos que tener presente que un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la apendicitis aguda puede llevarnos a una perforación apendicular o peritonitis y causar una mayor tasa de morbilidad. La evidencia reciente manifiesta que la perforación apendicular cuenta con una tasa de complicación entre 5-9% (9).

Las investigaciones actuales sobre pruebas laboratoriales, han generado un gran interés en el análisis de la proteína C reactiva, la bilirrubina, el recuento de leucocitos, neutrofilia, etc (10). El uso de la ultrasonografía, como herramienta imagenológica de apoyo diagnóstico para la apendicitis, también ha generado un gran interés (11). Y en nuestro medio ya es conocida y utilizada en la práctica clínica diaria.

En las últimas décadas, muchos investigadores han tratado de asegurar y guiar hacia un diagnóstico más eficiente, proponiendo y utilizado varias escalas que combinan características clínicas, de laboratorio e imágenes entre los más conocidos podemos mencionar a la escala Alvarado, a la escala de Alvarado modificado, entre otros (12). Aun así, hasta la actualidad no contamos con un marcador de laboratorio eficiente que nos sirva para el diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda (13); menos aun algún marcador que nos sirva para prevenir sus complicaciones.

Se define a la hiperbilirrubinemia como un nivel elevado de bilirrubina sérica en la sangre, que se puede producir por el aumento de la producción de bilirrubina o por una alteración en el aclaramiento de esta (14). Hasta el día de hoy la bilirrubina sérica no es un marcador de laboratorio de significancia aceptada para el diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda o indicador de perforación apendicular (15).

Sin embargo, recientes estudios mencionan una importancia significativa a la bilirrubina sérica en la perforación apendicular. Y esto se hipotetiza por las observaciones de pacientes sépticos o que tienen infecciones extra-hepáticas como es el caso de la apendicitis aguda perforada, en los cuales se presentan citoquinas inflamatorias junto a una colestasis inducida por el óxido nítrico fruto del daño

hepatocelular (16). Es bien sabido que cuando los microbios invaden el cuerpo este reacciona y se defiende, lo cual nos lleva hacia un aumento en el recuento de leucocitos y además conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL6, etc (17). Son estas citoquinas inflamatorias las que llegan al hígado a través de la vena mesentérica superior, y que pueden producir inflamación o disfunción del hígado, ya sea directa o indirectamente (18). Y así pudiendo generar un desbalance sistémico, afectando valores como la frecuencia cardiaca y la temperatura, o repercutiendo directamente en el flujo sanguíneo hepático, lo que da como resultado la alteración de las pruebas de función hepática, particularmente los valores de bilirrubina. (19)

Otro punto a señalar son las bacterias que con más frecuencia se encuentran en el apéndice (*Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*) (20). Y que han demostrado ser responsables de causar daño sinusoidal, lo que podría ser explicada mediante una invasión directa o translocación de estas al sistema venoso portal, mediante el cual llegarían al parénquima hepático causando una interferencia en la excreción de la bilirrubina producida por sus endotoxinas, lo que explicaría este incremento de bilirrubina sérica en estos pacientes. (21). En estudios actuales se ha señalado que los lipopolisacáridos asociados con *Escherichia Coli* tienen un efecto sobre la captación y excreción de los hepatocitos y ácidos biliares que pueden inducir a la hemólisis de los eritrocitos; esto lleva a un incremento de la carga de bilirrubina en individuos infectados (22).

Podemos decir que el acierto diagnóstico de apendicitis sigue siendo un dilema dentro del campo clínico y quirúrgico a pesar de muchas innovaciones de laboratorio e imagenología (23). Pero la elevación del nivel de bilirrubina en suero nos podría ayudar en el diagnóstico más preciso de la apendicitis aguda, lo que es más importante, nos ayudaría a prevenir y actuar de forma anticipada ante complicaciones inminentes como es el caso de la perforación apendicular.

1.2 Antecedentes:

Barrera R, et al (Chile, 2009); realizó un estudio con el objetivo de comparar el rendimiento de la bilirrubina total (BT), leucocitosis, la proteína C reactiva en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, y así evaluar el valor que tienen estas para pronosticar la perforación apendicular. El estudio se realizó con un diseño observacional, prospectivo con una muestra de 143. El estudio hace empleo de las curvas Receiver Operating Characteristics para poder calcular la especificidad y sensibilidad de las variables que fueron investigadas, calculándose los mejores puntos de corte, que tuvieron la mejor especificidad y sensibilidad. El autor concluyó que el promedio de bilirrubina sérica total fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con apendicitis perforada que en el grupo sin perforación, pero no la recomendaba como un factor predictivo ya que fue superado por otros marcadores como la proteína C reactiva (24).

Müller S, et al (Alemania, 2015); En su estudio analizó a 493 pacientes, teniendo a 125 pacientes que no cursaron con inflamación apendicular representando un 25%, del resto de pacientes con apendicitis, 312 tuvieron apendicitis aguda no perforada (64%) y 56 pacientes tuvieron perforación apendicular (11%). Del análisis se pudo concluir que el incremento de la bilirrubina mayor a 1.1 mg / dL fue significativamente diferente entre los grupos de pacientes que cursaron sin inflamación apendicular 14%, en comparación con cualquier otra etapa de la apendicitis aguda 36% ($p < 0.0001$), resaltando que esta diferencia entre los pacientes sin perforación apendicular y los pacientes con perforación apendicular fue de 48% ($p = 0,04$). No obstante, las razones de probabilidad positivas y negativas (LR) para la bilirrubina elevada fueron pobres a la hora de discriminar los grupos: no hubo inflamación apendicular versus ninguna apendicitis: LR + 2.62 (IC 95% 1.65 a 4.16) y LR- 0.75 (IC 95% 0.67 a 0.83) ; O a la hora de comparar la no perforación apendicular versus perforación apendicular: LR + 1.74 (IC 95% 1.28 a 2.38) y LR- 0.72 (IC 95%

0.55 a 0.93)). Y concluyendo que la hiperbilirrubinemia se encuentra presente ante un proceso de apendicitis aguda, pero que tiene un factor predictor bajo y señala que tiene un valor limitado en la práctica clínica diaria (25).

Erazo E. et al (Ecuador, 2015); encaminó un estudio para determinar la relación que existe entre la hiperbilirrubinemia como factor pronostico en pacientes con apendicitis aguda perforada diagnosticados por histopatología, el estudio que se realizó fue retrospectivo en el cual tuvo como muestra a 112 pacientes. Se evaluó las muestras histopatológicas encontrando que con valores de bilirrubina mayor a 2.2 mg/dL se presentó más frecuencia la perforación apendicular en 12 pacientes (11%) y en la apendicitis gangrenada en 6 pacientes (5%) . Y observando que la bilirrubina en rangos mayores de 1.1 a 1.9 mg/dL, 13 pacientes presentaron apendicitis gangrenada (12%) , solo 10 pacientes presentaron apendicitis perforada (9%) , 11 pacientes presentaron apendicitis catarral (10%) y 11 pacientes presentaron apendicitis supuradas (9%). Por último, la bilirrubina en rangos menores a 1.1 mg/dL se encontró más relacionado a la apendicitis supurada con 20 pacientes (18%), en 19 pacientes con apendicitis catarral (17%), en 6 pacientes con apendicitis gangrenada (5%) y solo en 5 pacientes con apendicitis perforada (4%). Concluyendo que en su estudio la hiperbilirrubinemia presento una mayor sensibilidad con valores de 81.5% y una especificidad de 52.9% en pacientes con perforación apendicular comparada con los caso de apendicitis gangrenada que solo se hayo una sensibilidad de 76.0% y una especificidad de 50.6%. Aconsejando que la hiperbilirrubinemia es útil para el diagnóstico de apendicitis gangrena y perforada (26).

Alanis B, et al (México, 2016); realizó un estudio para evaluar si la aparición de hiperbilirrubinemia es un marcador útil para poder pronosticar preoperatoriamente la presencia de perforación apendicular. Desarrolló un estudio retrospectivo, con 225 pacientes, hallando que en el 56.9% de pacientes estudiados presentó una bilirrubina menor a 1 mg/dL, de este grupo el 16.4% presentó perforación apendicular, mientras tanto se halló que los pacientes con una bilirrubina mayor a 1 mg/dL que representan una proporción de 43.1% del estudio, el 62.88% se encontró

perforación apendicular. El estudio concluye que el hallazgo de hiperbilirrubinemia es un factor de riesgo para perforación apendicular, el cual incrementa hasta 17 veces la posibilidad de desarrollar una perforación apendicular (RMP: 17.63; IC 95%: 6.882-45.207; $p < 0.001$) (27).

Mujahid M, et al (India, 2016); Realizo un estudio con 615 pacientes, que tuvieron características como: una edad media de $23,94 \pm 7,476$ años en un rango de 12 a 49 años y una relación entre hombres/mujeres de 141/100. De los cuales 274 pacientes tenían un recuento leucocitario mayor a 11000/ mm³ que representa el 44.6% de total de pacientes, y observando que el grupo leucocitario más afectado fue los neutrófilos con un porcentaje medio de $80,84 \pm 6,94$. El análisis histopatológico realizado 376 pacientes tuvieron apendicitis aguda no perforada 61.1%; y 160 pacientes presentaron perforación apendicular 26.0% y que 79 pacientes no se evidencio perforación ni inflamación apendicular 12.9%. De los análisis de laboratorio se encontró que la comparación de pacientes con apéndice normal y pacientes con apendicitis, de los cuales la mayoría eran varones, tenían un recuento leucocitario elevado y valores de proteína C reactiva incrementada. Este estudio señalo que los pacientes con perforación apendicular tenían niveles de bilirrubinas incrementados en comparación con los pacientes con apendicitis sin perforación $P < 0.001$ o versus pacientes con apéndices normales $P < 0.001$, mediante el análisis estadístico y haciendo uso de la curva ROC se calculó la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y así escoger el valor más alto de sensibilidad y especificidad como puntos de cortes de: el recuento leucocitario, la proteína C reactiva y la bilirrubina total para el diagnóstico de apendicitis. El autor tomo los siguientes valores para análisis (leucocitos $> 9000/ \text{mm}^3$, PCR $> 6 \text{ mg/L}$, hiperbilirrubinemia $> 1.5 \text{ mmol/L}$). El rendimiento diagnóstico de la leucocitosis, la PCR y la hiperbilirrubinemia individualmente y en combinación para el diagnóstico de apendicitis aguda y para perforación apendicular tuvo una alta especificidad de 83.54% para diagnosticar apendicitis aguda; y una alta sensibilidad y especificidad (100.0% y 83.54%) para detectar perforación apendicular. Pero recalcando que la proteína C reactiva tuvo una alta sensibilidad para detectar apendicitis aguda 94,68% pero baja especificidad para apendicitis aguda y perforación apendicular 30.38%. Y

la hiperbilirrubinemia tuvo una sensibilidad alta para detectar perforación apendicular 77.50%. Pero fue la combinación de la leucocitosis y la proteína C reactiva la que tuvo una alta sensibilidad 96.25% y especificidad 83.54% para detectar perforación apendicular, además la especificidad aumento a un 89.87% cuando se le agrego a la combinación la hiperbilirrubinemia (28).

Ramaswami Y. et al (India, 2017); Encamino un estudio retrospectivo que abarco el período de enero - diciembre del 2015, con un tamaño muestral de 100 pacientes que tuvieron apendicitis aguda o perforación apendicular con diagnóstico clínico como ecográfico a los cuales se les realizo un dosage de bilirrubina serica antes de la intervención quirúrgica . El estudio demostró que la hiperbilirrubinemia mayor a 1.2 mg / dL estaba presente en 47 pacientes de los cuales: 19 tuvieron apendicitis aguda y 28 perforacion apendicular, mientras que los 53 pacientes restantes cursaron con valores de bilirrubina normal, menores o iguales a 1.2 mg / dL, y se reportó que 51 pacientes tuvieron apendicitis aguda y que solo 2 pacientes tuvieron perforación apendicular. El autor concluye indicando que bilirrubina sérica total parece ser un nuevo marcador laboratorial con un gran potencial predictivo para la perforación apendicular (29).

Quisanga L. et al (Ecuador, 2017); realizaron un estudio epidemiológico, con un diseño observacional, analítico y transversal , que tuvo como tamaño muestral a 225 pacientes, analizando las variables como: Los niveles de bilirrubina, recuento de glóbulos blancos, hallazgo histopatológica de la apendicitis aguda, el tiempo de evolución de proceso patológico y algunas cualidades sociodemográficas; este estudio dio a conocer que una hiperbilirrubinemia ≥ 1 mg/dl tiene una la especificidad es de 94,9% y sensibilidad del 35,7%, para predecir perforación apendicular. Calculándose también un valor predictivo positivo de un 83,3% y un valor predictivo negativo de un 67,3% (30).

Ramu T, et al (India, 2018); Llevaron a cabo un estudio prospectivo durante el periodo enero – noviembre del 2012. teniendo como tamaño muestral a 378 pacientes, el 18% de la muestra tenía perforación apendicular y el 82% tenía

apendicitis aguda no perforada. De las 67 pacientes con perforación apendicular, 60 pacientes tuvieron hiperbilirrubinemia (90%), mientras que en el resto de pacientes con apendicitis (311 pacientes): solo 89 (29%) curso con valores de bilirrubina incrementada. Mediante el análisis estadístico el autor señala que la bilirrubina con un punto de corte de 0.9 mg/dl tiene una sensibilidad del 89.6% y una especificidad del 71.4%, encontrando también el valor predictivo positivo y negativo para tal punto de corte (27% y 96.9%) . no obstante , lo más resaltante fue tomar como punto de corte a valores mayores de 1.3 mg/dl de bilirrubina en los pacientes con perforación apendicular teniendo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 89%, calculándose también los valores predictivo positivo y negativo (93% y 96%) (31).

1.3 Justificación:

Durante el progreso de la Medicina y más específicamente de la Cirugía General, se han hecho muchas innovaciones para el diagnóstico eficaz de la apendicitis aguda, ya que es una de las patologías que cuenta con elevadas tasas de prevalencia e incidencia en nuestra sociedad, y teniendo en consideración que un diagnóstico temprano nos permite aplicar un mejor manejo y control de las complicaciones, es por eso que es conveniente profundizar en los factores y variables que acompañan a la apendicitis aguda. El objetivo de este estudio fue encontrar un marcador útil para predecir y evitar la perforación apendicular de una apendicitis aguda; de forma sencilla, económica, no invasiva y de fácil replicación, porque hasta el día de hoy no contamos con un método diagnóstico eficiente y fiable que nos ofrezca la identificación temprana de la perforación apendicular, la cual puede traer complicaciones graves conduciendo hasta la muerte del paciente. Las investigaciones y descubrimientos actuales, han hipotetizado y guiado a la investigación de la hiperbilirrubinemia como un marcador sérico que podría predecir la perforación apendicular, es fruto a esta realidad y a la búsqueda de respuestas lo que motivó a la realización de este estudio con el fin de alcanzar mejores estrategias para afrontar un proceso apendicular complicado. Por tal motivo esta investigación es relevante e innovadora pues está orientado al médico clínico y al cirujano, durante el momento de toma de decisiones y en el apoyo diagnóstico de una apendicitis aguda y así poder atender a tiempo y evitar las complicaciones en el manejo de la apendicitis aguda, y así también dar un uso responsable a los recursos de los hospitales, priorizando la sala de operaciones para aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de perforación apendicular , y así también disminuyendo intervenciones innecesarias

1.4 Problema:

✚ ¿Es la hiperbilirrubinemia un factor válido para predecir perforación apendicular?

1.5 Hipótesis

✚ Alternativa:

- La hiperbilirrubinemia es un factor válido para predecir perforación apendicular.

✚ Nula:

- La hiperbilirrubinemia no es un factor válido para predecir perforación apendicular.

1.6 Objetivos

✚ Objetivos generales:

- Verificar si la hiperbilirrubinemia es un factor valido para predecir perforación apendicular.

✚ Objetivos específicos:

- Definir la sensibilidad de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular.
- Definir la especificidad de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular.
- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular.
- Determinar el valor predictivo negativo (VPN) de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular.
- Calcular los mejores puntos de corte de los valores de bilirrubina sérica en la predicción de perforación apendicular.
- Determinar si las variables intervinientes como: leucocitosis, proteína C reactiva, anemia, neutrofilia, sexo y edad, son factores asociados a la perforación apendicular

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Diseño de Estudio

✚ **Tipo de estudio:** El presente estudio de investigación correspondió

Según la asignación de la investigación:	Según la comparación de grupos:	Según la naturaleza del estudio:	Según la recolección de datos:
Observacional	Analítico	Prospectivo	Transversal

✚ **Diseño específico:** El presente estudio de investigación correspondió a un estudio de pruebas diagnosticas

		PERFORACIÓN APENDICULAR	
		SI PERFORACIÓN	NO PERFORACIÓN
HIPERBILIRRUBINEMIA	PRESENTE	W	X
	AUSENTE	Y	Z

- Se calculara la sensibilidad con ; $\frac{w}{w+y}$
- Se calculara la especificidad con ; $\frac{z}{x+z}$
- Se calculara el valor predictivo positivo (VPP) ; $\frac{w}{w+x}$
- Se calculara el valor predictivo negativo (VPN) ; $\frac{z}{y+z}$

2.2 Población:

Población universo:

- Todos los pacientes atendidos en el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo que tuvieron como diagnóstico apendicitis aguda durante el periodo Mayo - Octubre del 2019.

Población de estudio:

-  Pacientes atendidos por el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo y que tuvieron diagnóstico de apendicitis aguda, que cumplieron con los criterios de selección del estudio durante el periodo Mayo - Octubre del 2019.

2.3. Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Los criterios de inclusión de este estudio serán todos los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, mayores de 15 años de ambos sexos y cuyas historias clínicas tenga el perfil hepático, reporte postoperatorio y anatopatológico.

Criterios de Exclusión:

- Los criterios de exclusión fueron todos los pacientes que tengan: Diagnóstico de cirrosis hepática, hepatocarcinoma, enfermedad de vías biliares, hiperbilirrubinemia congénita, hepatitis, enfermedades hepáticas alcohólicas, diagnóstico de pancreatitis crónica, embarazadas o aquellos pacientes a los que se

transferido hacia otros hospitales de los cuales no se les haya podido hacer el seguimiento.

2.4. Muestra:



Unidad de Análisis

- Paciente atendido por el servicio de Cirugía del hospital Belén de Trujillo con diagnóstico de con apendicitis aguda durante el periodo Mayo - Octubre del 2019.



Unidad de Muestreo :

- Historia clínica de cada paciente con apendicitis aguda atendidos en el servicio de Cirugía del Hospital Belén de Trujillo en el periodo Mayo – Octubre del 2019, cuyos datos fueron analizada e ingresados en la hoja de registro de datos.



Tamaño muestral :

- Para el cálculo del tamaño de la muestra de este estudio se empleó la fórmula para estudios de una población finita (32) se evaluó un artículo el cual informó la prevalencia de la apendicitis aguda en pacientes atendidos por el hospital Belén de Trujillo en el año 2013 con 694 casos de apendicitis (33) . Otro estudio local en la misma institución reportó 606 casos de apendicitis para el año para el año 2015 (34); También se tomó en consideración un estudio que tuvo como objetivo reportar la incidencia de apendicitis relacionadas a factores ambientales durante los periodos 2010- 2017 el cual dio como resultado una incidencia de apendicitis para el año 2017 un total de 780 casos de apendicitis (35). Con fines estadísticos se trabajó el total de población con un valor de 1000 casos:

$$n_0 = \frac{N \cdot Z^2 \cdot \alpha \cdot p_e \cdot q_e}{d^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot \alpha \cdot p_e \cdot q_e}$$

Donde:

- ✓ n_0 : Es Tamaño de muestra.
- ✓ N : Es el total de la población = 1000
- ✓ Z_α : Coeficiente de confiabilidad; es de 2.57, el cual se empleara para obtener un nivel de confianza de 99%.
- ✓ p_e : Especificidad de la hiperbilirrubinemia como predictor de perforación apendicular (según referencias bibliográficas): $0.05 = (5\%) \cdot (25)$
- ✓ $q_e = 1 - p_e$, que para tal caso será $1 - 0.05 = 0.95$
- ✓ $p_e \cdot q_e$: Variabilidad estimada.
- ✓ d : es la precisión 0.05 (5%).

Y así calculamos, para nuestro estudio:

$$n = 112 \text{ pacientes como tamaño muestral}$$

- ✓ **Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico, consecutivo.

2.5. VARIABLES:

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
<u>VARIABLE RESULTADO</u>				
Perforación apendicular	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Reporte anatopatológico	Perforada(Si) No perforada(No)
<u>VARIABLE EXPOSICION</u>				
Hiperbilirrubinemia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Perfil hepático	Si No
<u>VARIABLES INTERVINIENTES</u>				
Leucocitosis	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Hemograma	Si No
Proteína C reactiva (PCR)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	Elevada (Si) No elevada (No)
Anemia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Hemograma	Si No
Neutrofilia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Hemograma	Si No
Genero	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Mujer Hombre
Edad	Cuantitativa	Continua	Historia Clínica	Años

2.6. DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES

- ✚ **Perforación apendicular:** Se define la perforación apendicular a una etapa de la historia natural de la apendicitis aguda, donde las paredes apendiculares se rompen por persistencia de la obstrucción en el lumen apendicular, generando la liberación de secreción purulenta y heces hacia la cavidad abdominal (19). para fines del presente estudio se tomarán en cuenta los hallazgos del reporte operatorio y/o reporte anatopatológico.
- ✚ **Hiperbilirrubinemia:** según el artículo revisado que considerará hiperbilirrubinemia cuando se evidencia niveles de bilirrubina sérica total mayores a 1 mmol/dl (36). Por tal motivo y teniendo en cuenta la institución en la que se llevó acabo el estudio y considerando el equipo de laboratorio que se utiliza para el dosage de bilirrubina los rangos normales a tomar en cuenta serán 0.10-1.20ml/dl
- ✚ **Leucocitosis:** se considera leucocitosis al incremento de leucocitos mayor a 10,000/L (37). Por lo tanto, al coincidir el valor de leucocitosis del referido artículo citado con el valor que maneja el laboratorio de la institución se optó por tomar como leucocitosis a los valores $> 10 \times 10^3$.
- ✚ **Proteína C reactiva (PCR):** Es un reactivo útil y sensible pero poco específico que nos ayuda a identificar procesos inflamatorios , la proteína C reactiva suele incrementarse luego de algún estímulo nocivo inflamatorio, .se percibe un alza de los niveles de la proteína C reactiva en el plasma cuando han transcurrido entre 6 a 12 horas ; Luego de eso se observa una normalización en el transcurso de 2 días siempre y cuando no se presenten complicaciones; y se ha reportado que en personas sanas el nivel proteína C reactiva sérica se puede encontrar $> 1\text{mg/L}$ o $> 3\text{ mg/l}$ en el 90% de los casos sin asociación a

complicaciones, pero en la mayoría de caso del estudio reporto el artículo citado que se encontró valores >10 mg/l en el 96% en personas sanas (38) . Es por eso que este marcador puede ayudar a identificar una infección microbiana y puede ayudar al médico al seguimiento y vigilancia de la efectividad del tratamiento. Según la información analizada del articulo referenciado, recomienda como valores normales al rango < 6 ml/L (39) Pero teniendo en cuenta la institución en la que se realizó el estudio y el procesamiento que realiza el laboratorio de tal institución (turbimetria), se optó por utilizar el rango normal de tal laboratorio por fines académicos, y que quede como precedente tal rango para futuros estudios locales en la misma institución, consideraremos el rango normal de proteína C reactiva en personas sanas menor al 7.5mg/L .

- ✚ **Anemia;** Se define a la anemia como el bajo nivel de la hemoglobina dosada en la sangre, la OMS señala rangos de referencia normales según edad y sexo. Teniendo en cuenta eso la OMS señala que es anemia a los valores menores a 13g/l en hombres y menores a 12g/l en mujeres, y resaltando que estos valores no son tomados en cuenta en mujeres embarazadas ni en niños (40). y es por todo esto y teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS se optó por tomar tales valores (>13 g/L en hombres y >12 g/ en mujeres), haciendo hincapié en el sexo del paciente cuando fueron clasificados.
- ✚ **Neutrofilia:** Se considera neutrofilia al incremento de neutrófilos mayor a 75% (41). Y es por eso que por coincidir el valor de neutrofilia del referido por artículo citado con el valor que reporta el laboratorio de la institución se optó por tomar como neutrofilia a los valores $> 75\%$.
- ✚ **Género:** Es la condición orgánica, biológica y cromosómica que definen a un ser humano en mujer u hombre (42). se registró el sexo encontrado a la fecha de aplicación del estudio.

✚ **Edad:** Se define a la edad al número de años cumplidos desde el nacimiento (42). se registró la edad cumplida en años encontrada a la fecha de aplicación del estudio.

2.7. Procedimiento:

- ✚ Fueron seleccionados las historias clínicas brindadas por el servicio de estadística del hospital belén de Trujillo las cuales fueron de los pacientes que contaron con un diagnóstico de apendicitis aguda (K35.0,K35.1,K35.9,K36,K37) y que fueron atendidos por el servicio de Cirugía del hospital Belén de Trujillo durante el periodo Mayo - Octubre del 2019; estas historias fueron evaluadas y solo se escogió aquellas historias que cumplieron con los criterios de selección; luego de eso se procedió a realizar la recolección de los datos para la evaluación de las variables en estudio, los cuales se incorporaron en la hoja de registro de datos (Ver anexo 1), luego se de llegar al tamaño muestral requerido, con todas las hojas de registro de datos se elaboró una base de datos para así proceder al análisis correspondiente.

2.8. Procesamiento y análisis de la información:

- ✚ La base de datos fue creada en Excel 2013 y luego procesada con el Software estadístico SPSS 25.

2.9. Eestadística Descriptiva:

- ✚ Se utilizó estadística descriptiva a través de cuadros de distribución de frecuencias para dar la mejor interpretación de los resultados.

2.10. Estadística Analítica:

- ✚ Se usó estadística analítica para las variables cualitativas que fueron analizadas mediante chi-cuadrado para evaluar asociación con un valor de significancia de $p < 0.05$ reportándolos en porcentajes , Para evaluar la sensibilidad y especificidad así como el rendimiento de la hiperbilirrubinemia como predictor de perforación apendicular se utilizó la curva ROC con sus respectivos intervalos de confianza , para variables cuantitativas se utilizó la prueba de diferencia de medias para poblaciones independientes

2.11. Estadígrafo propio del estudio:

- ✚ Se calculó la sensibilidad y especificidad; así como el valor predictivo positivo y negativo. También se calculó el rendimiento pronostica de la hiperbilirrubinemia en relación a la perforacion apendicular en pacientes con apendicitis aguda; se determinó del área bajo la curva para verificar la exactitud pronostica y se determinó el mejor punto de corte.

2.12. Aspectos éticos:

- ✚ El estudio de investigación contó con la autorización del comité de Bioética de la Universidad Particular Antenor Orrego bajo la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO y por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina humana bajo la RESOLUCION N° 1172-2019-FMEHU-UPAO y la del Hospital Belén de Trujillo bajo MEMORANDO N° 731-2019-GRLL/GGR/GS-HBT-DE-OADI. El estudio desarrollado fue de tipo prueba diagnóstica el cual solo requirió datos de las historias clínicas de los pacientes que tuvieron diagnóstico de apendicitis aguda a los cuales se les confirió el mayor anonimato y confidencialidad por eso no recolectamos nombres ni el número de historia clínica; se tomó en consideración la declaración de Helsinki II tomando a los numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23 (43). Y también la Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013(44), ley que hace referencia a la higiene y salubridad. Así mismo se tomó en consideración al Artículo N° 48, del código de ética y deontología del colegio médico peruano el cual señala que el médico debe de respetar el derecho de los pacientes en el ámbito de confidencialidad de su historial médico y personal, así mismo dar un adecuado manejo responsable de esta información sin incurrir en delitos como el plagio y la falsificación (45).

2.13. Limitaciones:

- ✚ La investigación tiene un diseño prospectivo, y se tomaron solo los datos encontrados y registrados en la herramienta de recolección de datos, y siendo que la perforación apendicular está influida por el tiempo de evolución de los síntomas, y el período entre el inicio de ellos y el momento en que el paciente solicita una atención cirugía podríamos decir y que el estudio está afectado por el sesgo de medición, debido a que los datos provienen de una fuente de datos secundaria. Y También tomando en cuenta que la bilirrubina sérica total corresponde a una valoración analítica que no se solicita de manera rutinaria a los pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda en el contexto de emergencia en el ámbito hospitalario en donde se desarrolló el estudio; fue necesario solicitar de manera directa este marcador el cual fue cubierto en todos los casos por medio de Sistema de Seguro Integral de salud para todos los pacientes que formaron parte de la muestra.

III. RESULTADOS:

Tabla 01.

Distribución de pacientes atendidos con diagnóstico de apendicitis aguda en el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo durante el periodo Mayo – Octubre del 2019, según hiperbilirrubinemia y perforación apendicular

Hiperbilirrubinemia	Perforación apendicular				Total	
	Si perforación		no perforación		n	%
	n	%	n	%		
Presente	17	15.2%	16	14.3%	33	29.5%
Ausente	20	17.9%	59	52.7%	79	70.5%
Total	37	33.0%	75	67.0%	112	100.0%

$X^2 = 7.22$ g.l. = 1 $p = 0.0072 < 0.05$ OR = 3.134375 I.C. 95% [1.34 ; 7.34]

Fuente: Fichas de recolección de datos

- ❖ De la tabla 01 se aprecia que existe asociación entre la hiperbilirrubinemia y la perforación apendicular en pacientes que presentaron apendicitis aguda ($p < 0.05$), así mismo el 15.2% de los pacientes presentaron hiperbilirrubinemia y perforación apendicular y un 57.7% no presentó ninguna de las 2 condiciones.

Tabla 02.

Sensibilidad y Especificidad de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular en pacientes que tuvieron diagnóstico de apendicitis aguda atendida en el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo durante el periodo Mayo – Octubre del 2019

Hiperbilirrubinemia	Perforación apendicular				Total	
	Si perforación		no perforación		N	%
	n	%	n	%		
Presente	17	45.9%	16	21.3%	33	29.5%
Ausente	20	54.1%	59	78.7%	79	70.5%
Total	37	100.0%	75	100.0%	112	100.0%
Sensibilidad (%) = 17/37 =45.9%		I.C. 95% [28.5% ; 63.4%]				
Especificidad (%) = 59/75 = 78.7%		I.C. 95% [69.7% ; 88.6%]				

Fuente: Fichas de recolección de datos.

- ❖ Se observa en la tabla 02 que el valor de hiperbilirrubinemia tiene una sensibilidad de 45.9%, indicando que de cada 100 pacientes casi 46 tengan la perforación apendicular y pueden ser correctamente diagnosticados usando como referencia el marcador de Hiperbilirrubinemia.
- ❖ Se observó en la tabla 02 que el valor de hiperbilirrubinemia presentó una especificidad del 78.7%, lo que lleva a concluir que aproximadamente de cada 100 pacientes casi 79 no tenga perforación apendicular y que podrán ser correctamente diagnosticados usando el valor de hiperbilirrubinemia.

Tabla 03.

Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular en pacientes que tuvieron diagnóstico de apendicitis aguda atendidos en el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo durante el periodo Mayo – Octubre del 2019

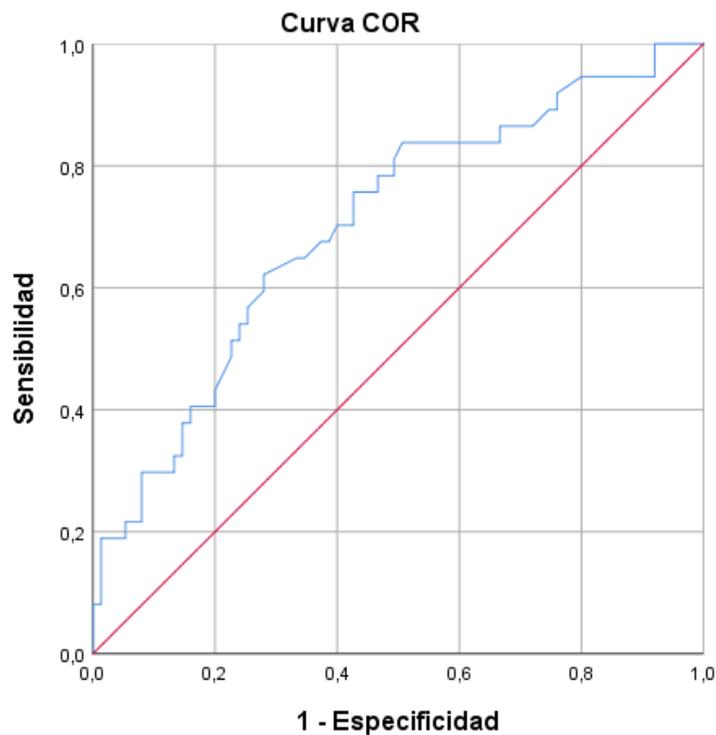
Hiperbilirrubinemia	Perforación apendicular				Total	
	Si perforación		No perforación		n	%
	n	%	n	%		
Presente	17	51.5%	16	48.5%	33	100.0%
Ausente	20	25.3%	59	74.7%	79	100.0%
Total	37	33.0%	75	67.0%	112	100.0%
Valor predictivo + (%) = $17/33 = 51.5\%$			I.C. 95% [32.95% ; 70.1%]			
Valor predictivo - (%) = $59/79 = 74.7\%$			I.C. 95% [64.5% ; 84.9%]			

Fuente: Fichas de recolección de datos

- ❖ Se observó en la tabla 03 que de cada 100 pacientes con hiperbilirrubinemia más de la mitad habrán sido diagnosticados correctamente de perforación apendicular (51.5%), por otro lado, si el paciente ha presentado ausencia de hiperbilirrubinemia, el paciente tiene 74.7% de haber sido diagnosticado correctamente que no tiene perforación apendicular.

Figura 01.

Curva ROC del valor de hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular en pacientes que tuvieron diagnóstico de apendicitis aguda atendida en el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo durante el periodo Mayo – Octubre del 2019



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva (AUC): 0.7031 $p = 0.000 < 0.001$

Fuente: Fichas de recolección de datos

- ❖ La figura 01 indica que el área bajo la curva es de 0.7031, catalogándose con una exactitud predictiva intermedia y significativa.

Tabla 04.
Punto de corte optimo del valor de hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular

Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba:

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
0.9000	0.757	0.427
0.9200	0.757	0.427
0.9250	0.703	0.427
0.9350	0.703	0.400
0.9400	0.703	0.400
0.9450	0.676	0.387
0.9650	0.676	0.373

Las variables de resultado de prueba: bilirrubina total tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

- ❖ El punto de corte para la bilirrubina total se estableció en 0.94, evidenciándose en la tabla 04.

Tabla 05.

Comparación de características de pacientes que tuvieron diagnóstico de apendicitis aguda con y sin perforación apendicular en el servicio de cirugía del hospital Belén de Trujillo durante el periodo Mayo – Octubre del 2019

FACTORES	Hallazgo operatorio del apéndice				Total		OR I.C. 95%	Sig. (p)
	Perforada (n=37)		No perforada (n=75)		n	%		
	N	%	n	%				
Leucocitos								
Si	33	89.2%	68	90.7%	101	90.2%	0.85 [0.23; 3.11]	0.805 n.s.
No	4	10.8%	7	9.3%	11	9.8%		
PCR								
Si	34	91.9%	64	85.3%	98	87.5%	1.95 [0.51; 7.46]	0.324 n.s.
No	3	8.1%	11	14.7%	14	12.5%		
Neutrófilos								
Si	35	94.6%	56	74.7%	91	81.3%	5.94 [1.30; 27.07]	0.011 *
No	2	5.4%	19	25.3%	21	18.8%		
Anemia								
Si	16	43.2%	13	17.3%	29	25.9%	3.63	0.003 **

No	21	56.8%	62	82.7%	83	74.1%	[1.50; 8.79]	
Género								
femenino	19	51.4%	39	52.0%	58	51.8%	0.97 [0.44; 2.14]	0.948 n.s.
masculino	18	48.6%	36	48.0%	54	48.2%		
Edad								
	36.3 ± 17.6		29.6 ± 14.2		31.8 ± 15.7			0.044 *

Fuente: Fichas de recolección de datos

- ❖ La tabla 05 nos muestra que las variables con una asociación estadística con los hallazgos de perforación apendicular son los neutrófilos y edad de manera significativa; y en el caso de la anemia de manera altamente significativa, Por el contrario, Leucocitos, PCR y género no presentaron asociación.

IV. DISCUSIÓN:

En la actualidad, la medicina ha estado adquiriendo grandes avances en todas sus áreas tanto como en la prevención y tratamiento de las enfermedades; La apendicitis aguda es una enfermedad con una tasa de prevalencia medianamente alta a nivel mundial (1,3), y que cuenta con una gama de complicaciones graves si no se brinda una atención y un manejo oportuno y adecuado.(9) Bajo esta problemática los estudios de pruebas diagnóstica , son parte fundamental en la práctica clínica diaria, colaborando tanto para el diagnóstico y el tratamiento de la apendicitis.(10,11,12,13).

Burgos E (Chile, 2010), desarrolla un estudio en el cual nos recuerda que son los médicos los cuales se encuentran con la incertidumbre y duda en la toma de decisiones, a la hora de pedir o no un análisis que contribuyan con el mejor manejo de los pacientes; pero que, aun así, luego de la decisión de pedir una prueba de análisis tenemos que darles la mejor interpretación. (46) Y es por el acelerado desarrollo científico que nos vemos seducidos por las nuevas pruebas diagnósticas o cambios de otras ya existentes. Por tal motivo y por el bien de los pacientes los médicos deben adquirir la habilidad de discernir en la elección e interpretar de las mejores pruebas diagnósticas.

El objetivo de este estudio fue encontrar un marcador útil para predecir perforación apendicular; de forma sencilla, económica, no invasiva y de fácil replicación, porque aún no contamos con un método diagnostico eficiente y fiable que nos ofrezca la identificación temprana de la perforación apendicular y así evitar sus complicaciones.

Y bajo esta premisa se ha encontrado que existe asociación entre la hiperbilirrubinemia y la perforación apendicular en pacientes que presentaron apendicitis aguda ($p < 0.05$), así mismo de nuestra muestra de 112 pacientes el 15.2% (17 paciente) presentaron hiperbilirrubinemia y perforación apendicular, y un 52.7% (59 pacientes) no presentó ninguna de las 2 condiciones. Datos similares de esta distribución se encontró con el estudio de Mir FA.et al (India, 2017) con una muestra de 82 pacientes encontró que un 9.7% (8 pacientes) presentaron hiperbilirrubinemia

y perforación apendicular; diferenciándose con nuestro estudio porque el encontró que un 14,6% (12 pacientes) no presentó ninguna de las 2 condiciones. Esta disyuntiva con este estudio se debe al rango que designo el autor para definir hiperbilirrubinemia con un valor de >1 mg/dl en contraste con nuestro de >1.2 mg/dl , dando un mayor margen de la detección de hiperbilirrubinemia en los casos de apendicitis no perforadas, teniendo en consideración que el estudio de Mir FA se enfocó en el uso de la hiperbilirrubinemia para el diagnóstico de apendicitis aguda y sus complicaciones, llegando a la conclusión que la bilirrubina sérica no ayudaría para el diagnóstico de apendicitis aguda pero que si serviría para predecir perforación apendicular .(23) Alanis B.et al (Mexico,2015) realizo un estudio retrospectivo entre los años 2012-2014 con una muestra de 168 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, encontrando valores muy similares a los nuestros con un 27.1% (61 pacientes) tuvieron hiperbilirrubinemia y perforación; Y un 47.6% (107 pacientes) que no tuvieron hiperbilirrubinemia ni perforación apendicular; Alanis concluye diciendo que la limitación de su estudio fue el diseño retrospectivo, pero pudo inferir bajo sus resultados que la hiperbilirrubinemia si podría ayudar al diagnóstico de perforación apendicular ;y que debería ser considerando dentro de un protocolo para el manejo de perforación apendicular.(27)

Mediante el análisis estadístico se calculó que la hiperbilirrubinemia tiene una sensibilidad de 45.9%, y una especificidad del 78.7%, Al-Abed YA et al. (Inglaterra, 2014) cuyo análisis de 447 pacientes tiene una similitud con el valor de especificidad con un 80.3% y coincidimos con el valor de sensibilidad con un 45.9%, este estudio se enfocó en diagnóstico de apendicitis aguda perforada mediante marcadores como el conteo de leucocitos, la proteína C reactiva y la hiperbilirrubinemia. Concluyendo que una de las limitaciones de su estudio era su diseño retrospectivo , aun así señalan que la hiperbilirrubinemia tiene una buena sensibilidad y un valor predictivo positivo elevado 93.7%, pero que este incrementaría su poder predictivo para perforación apendicular si se evaluaba junto al recuento de leucocitos y proteína C reactiva, dándonos valores de especificidad de 95.1% de sensibilidad de un 31.1% ,un valor predictivo positivo de 97.6% y un valor predictivo negativo de 17.6%.(15) Motie MR.et al (iran,2017) mostro una sensibilidad de 48% y una especificidad de

61% con un tamaño muestral de 174 pacientes con criterios de selección similares a nuestro estudio y con una definición de hiperbilirrubinemia con un valor de $> 1.2\text{ml/dl}$ igual al nuestro, concluyendo que la hiperbilirrubinemia tiene un buen desempeño como predictor de perforación apendicular(36), pero el estudio de Beltrán S.et al (chile,2009) con una muestra de 132 paciente y definiendo la hiperbilirrubinemia con un valor de $>1.2\text{ mg/dl}$ con criterios de selección similares al nuestro, encontró una sensibilidad de 57% y una especificidad de 51%, concluyendo que su estudio no recomienda el uso de la hiperbilirrubinemia para el diagnóstico de perforación apendicular(24). No obstante, D'Souza N .et al (Inglaterra, 2012) reporto una sensibilidad de 70% y una especificidad de 82% (16); de manera similar a Panagiotopoulou IG. Et al (Inglaterra, 2012) con una muestra de 1313 pacientes con una definición de hiperbilirrubinemia de $>21\text{ ummol/l}$ encontró una sensibilidad de 63.8% y una especificidad de 82% (2). Reforzando así que la hiperbilirrubinemia tiene un gran valor específico para la perforación apendicular.

Calculamos también los valor predictivo de la hiperbilirrubinemia para la perforación apendicular teniendo un VPP de 51.5% y un VPN de 74.7% valores similares al de D'Souza N et al (Inglaterra, 2012) con un VPP 47% y un VPN de 93%(16); semejante al de Shareef SH et al (Iraq, 2018) que con un estudio prospectivo con una definición de hiperbilirrubinemia con un valor de $>1.1\text{ mg/dl}$ con una muestra de 211 pacientes calculo que el VPP fue de 62% y VPN fue de 86%.(3). Tan bien Alanis.et al (México, 2016) señalo que su estudio tuvo un VPP 62% y un VPN de 83%.(27) Por lo cual podemos señalar el gran apoyo del VPN de la hiperbilirrubinemia guiando a que su ausencia en pacientes de apendicitis aguda es poco probable que tenga perforación apendicular.

Mediante análisis de la curva ROC se calculó el área bajo la curva de nuestro estudio hallándose un valor de 0.703 : Beltrán S.et al (Chile,2009) hallo un área bajo la curva de 0.633 (24); Farooqui W .et al (Dinamarca,2014) con un estudio retrospectivo de 3 años y una muestra de 700 calculo el área bajo la curva de 0.617 (1); Alanis B .et al (mexico,2016) reporto un área bajo la curva de 0.785 (27); Mujahid M, et al (india,2016) con un estudio prospectivo con una muestra de 615 pacientes calculo un

área bajo la curva de 0.779 (28) .Y analizando estos estudios podemos concluir que la hiperbilirrubinemia tiene una exactitud predictiva intermedia y significativa.

El mejor punto de corte para la bilirrubina total para perforación apendicular que obtuvimos se estableció en 0.94, valores similares obtuvo Alanis.et al (Mexico,2016) con un punto de corte de 0.9mg/dl (27), Motie MR.et al (Iran,2017) con un punto de corte de 0.85 mg/dl (36) y Beltrán S.et al (Chile, 2009) su mejor punto de corte fue de 0.76mg/dl (24), hallándose que esta proximidad de valores y su variabilidad se deba a la definición de hiperbilirrubinemia que utilizaron los estudios para analizar la hiperbilirrubinemia como factor predictor de perforación apendicular.

El estudio de Aguirre GA.et al (Colombia, 2014) trabajo con una población de 74 pacientes (50 hombres y 24 mujeres). Dentro de su análisis el reporta que no evidenció correlación estadística con los estadios de la apendicitis aguda (complicada y no complicada) y el sexo; pero con respecto a la edad, fue la segunda y cuarta décadas de la vida las cuales incrementaban de la incidencia. Este estudio hallo que el valor promedio de los niveles de proteína C reactiva en casos de apendicitis aguda en fases complicadas se encontraba en un rango de 8,7 a 14,85 mg/dl, la neutrofilia (>75 %) tuvo una significativa correlación estadística con la apendicitis complicada (p=0,008); Sin embargo esto no sucedió al estudiar la leucocitosis porque no mostro una significativa correlación estadística con el estadio de la apendicitis complicada. (47) Al igual que nuestro análisis no se encontró una diferencia estadística entre el género que demuestre asociación. Como lo que respecta la edad tuvimos una mayor incidencia en la tercera década de vida encontrando también que la neutrofilia tiene una asociación significativa con la perforación apendicular y con la anemia de manera altamente significativa, concordamos con Aguirre en que no encontramos una asociación estadística con la leucocitos, pero no con la PCR el cual en nuestro estudio no demostró una asociación estadística con la perforación apendicular.

V. CONCLUSIONES

- La hiperbilirrubinemia es un factor valido para la perforación apendicular.
- La validez de la hiperbilirrubinemia como factor predictor de perforación apendicular fue de 70.3% correspondiente a una exactitud pronostica intermedia.
- La sensibilidad y especificidad de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular fue de 45.9% y 78.7% respectivamente
- El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la hiperbilirrubinemia para predecir perforación apendicular fue de 51.5% y 74.7% respectivamente.
- El mejor punto de corte de los valores de bilirrubina sérica predecir perforación apendicular fue de 0.94 mg/dl
- las variables con asociación estadística con la perforación apendicular son los neutrófilos y edad en la tercera década de vida de manera significativa; y la anemia de manera altamente significativa, por el contrario, leucocitos, PCR y género no presentaron asociación significativa.

VI. RECOMENDACIONES

- Las tendencias encontradas debieran ser reconocidas para sustentar la inclusión del dosaje de bilirrubina sérica total en la valoración pronóstica rutinaria en pacientes con apendicitis aguda con riesgo a desarrollar perforación apendicular.
- Es necesario llevar a cabo nuevos estudios con la finalidad de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso, teniendo en cuenta, la procedencia y el tiempo de la sintomatología haciendo un análisis con las muestras anatómicas en las distintas etapas de la apendicitis aguda para que de este modo se pueda extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional y nacional.
- Es conveniente hacer efectiva la valoración de nuevos parámetros clínicos, analíticos e imagenológicos, e integrarlos por medio de escalas de medición con el objetivo de predecir las complicaciones en la historia natural de pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Farooqui W, Pommergaard HC, Burcharth J, Eriksen JR. The diagnostic value of a panel of serological markers in acute appendicitis. *Scand J Surg.* 2015;104(2):72-78.
2. Panagiotopoulou IG, Parashar D, 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.* 2013;95(3):215-221.
3. Hama Shareef, S., Ahmed Mohammed, D. and Ameer Ahmed, G, Evaluation of Serum Bilirubin as a Predictive Marker for Simple and Complicated Appendicitis in Sulaimani Emergency Teaching Hospital. *Kurd J Appl Res.* 2018;15-20.
4. Tejada-Llacsá Paul J, Melqarejo-García Giannina C.. Incidencia de apendicitis aguda y su relación con factores ambientales, Perú, 2013. *An. Fac. med.* 2015 Jul;253-256.
5. Steele R. Disorders of small intestine and vermiform appendix. In: Cuschieri A, Steele RJC, Hanna GB (eds). *Essential Surgical Practice Higher Surgical Training in General Surgery*; 2016; 5(2): 527-568
6. Alhamdani YF, Rizk HA, Algethami MR, et al. Negative Appendectomy Rate and Risk Factors That Influence Improper Diagnosis at King Abdulaziz University Hospital. *Mater Sociomed.* 2018;30(3):215-220.
7. Kollár D, McCartan DP, Bourke M, Cross KS, Dowdall J. Predicting acute appendicitis? A comparison of the Alvarado score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and clinical assessment [published correction appears in *World J Surg.* 2015 Jan;39(1):112]. *World J Surg.* 2015;39(1):104-109.
8. Majrashi SA, Almalki M, et al. Retrospective Study to Explore a New Predictor for the Early Diagnosis of Perforated Acute Appendicitis. *J Clin Case Stu* 2018; 3(5): 11-13.
9. United Kingdom National Surgical Research Collaborative, Bhangu A. Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Ann Surg.* mayo de 2014; 259(5):894-903.

10. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2013;20(7):703-710.
11. Orr RK, Porter D, Hartman D. Ultrasonography to evaluate adults for appendicitis: decision making based on meta-analysis and probabilistic reasoning. *Acad Emerg Med.* 1995;2(7):644-650.
12. Berger Y, Nevler A, Shwaartz C, et al. Elevations of serum CA-125 predict severity of acute appendicitis in males. *ANZ J Surg.* 2016;86(4):260-263.
13. Mán E, Simonka Z, Varga A, Rárosi F, Lázár G. Impact of the Alvarado score on the diagnosis of acute appendicitis: comparing clinical judgment, Alvarado score, and a new modified score in suspected appendicitis: a prospective, randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2398-2405.
14. Nomura S, Watanabe M, Komine O, et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis. *Surg Today.* 2014;44(6):1104-1108
15. Al-Abed YA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. *Am J Surg.* 2015;209(6):1043-1047.
16. D'Souza N, Karim D, Sunthareswaran R. Bilirubin; a diagnostic marker for appendicitis. *Int J Surg.* 2013;11(10):1114-1117.
17. Stankovic N, Surbatovic M, Stanojevic I, et al. Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis. *Ital J Pediatric.* 2019 Oct 15; 45(1):125.
18. Hong YR, Chung CW, Kim JW, et al. Hyperbilirubinemia is a significant indicator for the severity of acute appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012 Oct; 28(5):247-252.
19. Beltrán S M, Barrera C, Díaz J, et al. Progresión de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con apendicitis. *Rev. Chile Cir.* 2014; 66(4): 333-340.
20. Guzmán-Ortiz JD, et al. Hiperbilirrubinemia y cultivo de líquido peritoneal en apendicitis aguda. *Rev. mexicana de cirugía del aparato digestivo* 2015 sep. 4(3): 95-99
21. Sarah-May M, Roel B, Andries B, et al. Microbiota of Children With Complex Appendicitis: Different Composition and Diversity of The Microbiota in Children

With Complex Compared With Simple Appendicitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019; 38(10).

22. B Anil Kumar, et al. Perforation in acute appendicitis: Evaluation of hyperbilirubinemia and elevated C reactive protein as a predictive factor. *IAIM*, 2017; 4(3): 18-23.
23. Mir FA, et al. Diagnostic value of serum hyperbilirubinemia in acute appendicitis and its complications. *Int Surg J*. 22 de abril de 2017; 4(5):1710-4.
24. Beltrán S MA, et al. Hiperbilirrubinemia en apendicitis: ¿Es un factor predictivo de perforación? *Rev. Chile Cir.* octubre de 2009; 61(5):413-22.
25. Muller S, et al. Diagnostic accuracy of hyperbilirubinemia in anticipating appendicitis and its severity *Emergency Medicine Journal* 2015;32:698-702.
26. Erazo E. Correlación de los diagnósticos histopatológicos con la hiperbilirrubinemia con factor pronóstico de apendicitis: estudio a realizar en pacientes mayores de 15 años en el Hospital Dr., Teodoro Maldonado Carbo en el período enero 2013-agosto 2014 (Master`s thesis), Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Mèdicas. Escuela de Medicina): 2015.
27. Alanis-RB, et al. Hiperbilirrubinemia como factor predictivo de apendicitis perforada. *Rev. Médica Inst Mex Seguro Soc*. 15 de septiembre de 2016; 54(5):552-61.
28. Mujahid Ahmad Mir, Inaamul Haq, Farzana Manzoor. Diagnostic Value of Total Leucocyte Count (TLC), C-reactive protein (CRP) and Bilirubin in Patients with Suspected Acute Appendicitis. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2016;3(5):1249-1253
29. Ramaswami YB, Prakash HS, Raghavendra TC, Faiyaz AJ. Hyperbilirubinemia: a new diagnostic marker for appendicular perforation. *Int Surg J* .2017;4(9):3024-3027.
30. Quisanga-Llumiluisa LN, et al. Utilidad de la bilirrubina total como predictor de perforación apendicular en pacientes sometidos a apendicetomía en el Hospital San Francisco de Quito durante el periodo enero – diciembre de 2016. 2017

31. Ramasamy RT, Chinnakkulam KS, Andappan A, Sankar T B. A Prospective Study on the Diagnostic Value of Hyperbilirubinemia as a Predictive Factor for Appendicular Perforation in Acute Appendicitis. *Cureus*. 2018;10(8):e3214.
32. García J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.
33. Vilela CD, Cusma TN. Asociación entre la obstrucción apendicular y el tipo morfológico de apendicitis aguda. *Rev. gastroenterol. Perú*]. 2015. 2020 ; 35(1): 32-37.
34. Nicacio J. Incidencia de pacientes con apendicetomías no necesarias en Hospital Regional Docente de Trujillo, enero - diciembre 2015 (Master`s thesis). Universidad Nacional de Trujillo: 2016.
35. Ayala B. Estaciones climáticas como factor de influencia en la incidencia de apendicitis aguda: estudio multicéntrico (Master`s thesis). Universidad Privada Antenor Orrego – UPAO: 2018
36. Motie MR, Nik MM, Gharaee M. Evaluation of the diagnostic value of serum level of total bilirubin in patients with suspected acute appendicitis. *Electron Physician*. 2017;9(4):4048-4054.
37. Mir MA, Haq I, Manzoor F. Diagnostic Value of Total Leucocyte Count (TLC), C-reactive Protein (CRP) and Bilirubin in Patients with Suspected Acute Appendicitis. 2016; 3(5):5.
38. Gülcher SS, Bruins NA, Kingma WP, Boerma EC. Elevated C-reactive protein levels at ICU discharge as a predictor of ICU outcome: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):5.
39. Rosanova MT, Tramonti N, Taicz M, et al. Assessment of C-reactive protein and procalcitonin levels to predict infection and mortality in burn children. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):36-41.
40. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)

41. Tipán J, et al. Validación de la Puntuación de Apendicitis Pediátrica (PAS) frente a la Escala de Alvarado, para el diagnóstico de apendicitis en niños de 4 a 15 años de edad. Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca Diciembre de 2016;34(3):55-62
42. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.3 en línea]. <https://dle.rae.es> (25/09/2019)
43. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2013.
44. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013.
45. Ortiz Cabanillas P. Acerca del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú: fundamentos teóricos. Acta Médica Perú 2008;25:46–7
46. Burgos E, Manterola C. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. Rev. Chilena de Cirugía. Jun 2010 ; 62 (3); 301-308
47. Aguirre GA, Falla A, Sánchez W. et al. Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, neutrofilia y leucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda. Rev. Colomb Cir. Ene 2014;29(2):110-115

ANEXO N: 1
HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

VARIABLES INTERVINIENTES:

- + Leucocitosis
 - (Si / No)
- + Proteína c reactiva (PCR):
 - (Elevada / No elevada)
- + Neutrofilia:
 - (Si / No)
- + Anemia:
 - (Si /No)
- + Edad:
- + Sexo :
 - (Femenino / Masculino)

VARIABLE RESULTADO:

- + Hallazgo operatorio del apéndice :
- + (Perforada / No Perforada)Diagnostico Anatopatòlogicas :
 - (Catarral / Supurada / Gangrenada / Perforada)

VARIABLE EXPOSICION:

- + Hiperbilirrubinemia:
 - (Si / No)
- + Nivel de bilirrubina sérica:

ANEXO N: 2
BASE DE DATOS CON INDICES

fecha de alta	leucocitos	PCR	neutrofilos	hemoglobina	edad	genero	hallazgo	operatorio del apendice	diagnostico anatomico	total	bilirrubina
02/05/2019	si	no	si	no	41	masculino	no perforada	supurada	no		
07/05/2019	no	no	si	no	22	femenino	no perforada	supurada	no		
09/07/2019	si	no	si	no	23	masculino	no perforada	supurada	no		
06/06/2019	si	no	si	no	43	femenino	no perforada	supurada	no		
14/05/2019	si	no	si	si	34	femenino	perforada	perforada	si		
03/07/2019	si	no	si	no	18	masculino	perforada	perforada	no		
03/07/2019	si	no	si	no	30	masculino	no perforada	supurada	no		
08/07/2019	no	no	no	no	25	femenino	no perforada	catarral	no		
20/05/2019	si	no	si	no	34	femenino	no perforada	supurada	no		
15/05/2019	si	no	no	no	16	femenino	no perforada	supurada	no		
15/05/2019	si	no	si	no	18	femenino	no perforada	catarral	no		
04/05/2019	no	no	si	no	51	femenino	perforada	perforada	si		
24/06/2019	si	no	no	no	17	masculino	no perforada	supurada	no		
24/06/2019	si	no	si	si	45	masculino	no perforada	gangrenada	si		
26/07/2019	si	si	si	no	29	femenino	no perforada	gangrenada	no		
19/06/2019	si	si	si	si	24	femenino	no perforada	gangrenada	si		
15/07/2019	si	si	no	no	64	femenino	no perforada	catarral	no		
28/06/2001	si	si	si	no	68	femenino	no perforada	supurada	no		
02/07/2019	si	si	no	no	32	femenino	no perforada	gangrenada	no		
24/05/2019	no	si	no	no	16	femenino	no perforada	supurada	no		
26/06/2019	si	si	no	si	24	femenino	no perforada	catarral	no		
12/06/2019	si	si	no	no	45	masculino	no perforada	gangrenada	no		
16/05/2019	no	si	no	no	32	femenino	no perforada	catarral	no		
26/07/2019	si	si	no	no	51	masculino	no perforada	gangrenada	si		
03/06/2019	si	si	si	no	16	femenino	no perforada	catarral	no		
25/05/2019	si	si	si	no	61	masculino	no perforada	gangrenada	si		
03/07/2019	si	si	si	no	20	femenino	perforada	perforada	no		
15/05/2019	si	si	si	si	18	femenino	no perforada	gangrenada	no		
23/07/2019	si	si	si	no	26	femenino	no perforada	gangrenada	no		
30/05/2019	si	si	no	no	15	masculino	no perforada	supurada	no		
01/06/2019	si	si	si	si	34	femenino	no perforada	catarral	no		
24/05/2019	si	si	si	no	16	femenino	no perforada	catarral	no		
21/05/2019	no	si	no	no	18	masculino	no perforada	supurada	no		
01/07/2019	si	si	si	no	25	femenino	no perforada	gangrenada	no		
20/07/2019	si	si	si	no	61	femenino	no perforada	gangrenada	no		
27/05/2019	si	si	si	no	15	masculino	no perforada	supurada	no		
11/05/2019	si	si	no	si	24	masculino	no perforada	gangrenada	no		
04/06/2019	si	si	si	no	27	femenino	no perforada	catarral	no		
09/05/2019	si	si	si	no	35	femenino	no perforada	supurada	no		
08/05/2019	si	si	si	no	45	masculino	no perforada	gangrenada	si		
17/06/2019	si	si	si	si	15	femenino	no perforada	gangrenada	no		
24/05/2019	si	si	si	no	60	femenino	no perforada	gangrenada	si		
20/06/2019	si	si	si	no	26	masculino	no perforada	supurada	no		
02/07/2019	si	si	no	si	22	femenino	no perforada	supurada	no		
18/06/2019	si	si	no	no	19	femenino	no perforada	catarral	no		
06/05/2019	si	si	si	no	25	femenino	no perforada	gangrenada	si		
04/06/2001	no	si	no	no	22	masculino	no perforada	catarral	no		
10/06/2019	si	si	si	no	16	femenino	no perforada	gangrenada	no		
15/07/2019	si	si	si	no	20	masculino	no perforada	gangrenada	no		
05/07/2019	si	si	si	no	16	femenino	no perforada	gangrenada	si		
21/05/2019	si	si	si	si	23	femenino	no perforada	gangrenada	si		
04/06/2019	si	si	si	no	16	masculino	no perforada	gangrenada	si		
05/07/2019	si	si	si	no	39	masculino	no perforada	gangrenada	no		
20/05/2019	si	si	no	no	53	femenino	no perforada	gangrenada	si		
22/07/2019	si	si	si	si	41	femenino	no perforada	gangrenada	si		
15/05/2019	si	si	si	no	24	femenino	no perforada	catarral	no		
15/06/2019	si	si	si	no	40	masculino	no perforada	gangrenada	no		
30/07/2019	si	si	si	no	21	masculino	no perforada	gangrenada	no		
07/05/2019	si	si	si	no	19	femenino	perforada	perforada	no		
06/05/2019	si	si	si	no	19	masculino	no perforada	gangrenada	si		
18/05/2019	si	si	si	no	22	femenino	no perforada	gangrenada	no		
07/06/2019	si	si	no	no	54	masculino	perforada	perforada	si		
03/06/2019	si	si	si	no	35	masculino	no perforada	gangrenada	no		
18/05/2019	si	si	si	no	58	masculino	perforada	perforada	si		
13/05/2019	si	si	no	no	58	femenino	perforada	perforada	si		
19/02/2019	si	si	si	si	29	masculino	perforada	perforada	no		
03/06/2019	si	si	si	no	19	masculino	perforada	perforada	no		
21/05/2019	si	si	si	no	23	femenino	perforada	perforada	no		
20/05/2019	no	si	si	si	26	femenino	perforada	perforada	si		
13/07/2019	si	si	si	no	21	masculino	no perforada	gangrenada	no		
24/06/2019	si	si	si	no	36	masculino	perforada	perforada	si		
21/06/2019	si	si	si	no	19	femenino	perforada	perforada	no		
20/05/2019	si	si	si	no	31	masculino	perforada	perforada	si		
30/05/2019	si	si	si	si	18	masculino	no perforada	gangrenada	no		
17/05/2019	si	si	si	no	23	femenino	no perforada	gangrenada	no		
15/06/2019	si	si	si	no	18	femenino	no perforada	gangrenada	no		
22/05/2019	no	si	si	no	33	masculino	perforada	perforada	si		
03/06/2019	si	si	si	no	18	masculino	no perforada	gangrenada	no		
02/07/2019	no	si	si	si	40	femenino	perforada	perforada	si		
30/07/2019	si	si	si	si	32	femenino	perforada	perforada	no		
11/07/2019	no	si	no	no	19	masculino	no perforada	gangrenada	no		
01/06/2019	si	si	si	si	23	femenino	perforada	perforada	no		
27/06/2019	si	si	si	no	17	masculino	no perforada	gangrenada	no		
24/07/2019	si	si	si	no	31	masculino	no perforada	gangrenada	no		
13/06/2019	si	si	si	no	53	masculino	no perforada	gangrenada	si		
13/07/2019	si	si	no	no	55	femenino	no perforada	supurada	no		
11/06/2019	si	si	si	si	22	femenino	perforada	perforada	no		
05/07/2019	si	si	si	si	82	femenino	perforada	perforada	no		
02/07/2019	si	si	si	no	58	masculino	no perforada	supurada	no		
07/05/2019	si	si	si	no	16	masculino	no perforada	gangrenada	si		
12/07/2019	si	si	si	si	49	masculino	perforada	perforada	no		
15/06/2019	si	si	si	no	19	masculino	no perforada	gangrenada	no		
21/06/2019	si	si	si	si	37	masculino	perforada	perforada	no		
24/06/2019	si	si	si	si	19	femenino	perforada	perforada	no		
21/06/2019	si	si	si	no	50	masculino	perforada	perforada	no		
17/06/2019	si	si	si	no	21	masculino	no perforada	gangrenada	no		
22/06/2019	si	si	si	no	31	masculino	no perforada	gangrenada	no		
21/05/2019	si	si	si	no	34	femenino	perforada	perforada	si		
04/07/2019	si	si	si	no	15	masculino	perforada	perforada	si		
31/07/2019	si	si	si	no	33	masculino	no perforada	gangrenada	no		
20/06/2019	si	si	si	no	18	masculino	perforada	perforada	si		
30/05/2019	si	si	si	no	34	masculino	perforada	perforada	si		
04/07/2019	si	si	si	no	40	femenino	perforada	perforada	no		
06/05/2019	si	si	si	si	57	masculino	perforada	perforada	si		
27/05/2019	si	si	si	no	43	femenino	no perforada	gangrenada	si		
30/07/2019	si	si	si	no	82	masculino	perforada	perforada	no		
03/05/2019	si	si	si	no	21	masculino	perforada	perforada	no		
11/06/2019	si	si	si	si	17	masculino	no perforada	supurada	no		
24/06/2019	si	si	si	no	20	masculino	perforada	perforada	no		
20/06/2019	si	si	si	si	58	femenino	perforada	perforada	no		
15/06/2019	si	si	si	si	27	femenino	perforada	perforada	si		
15/05/2019	si	si	si	si	54	femenino	perforada	perforada	si		

ANEXO N: 3

BASE DE DATOS CON VALORES

fecha de alta	leucositos	PCR	neutrofilos	hemoglobina	edad	genero	hallazgo operatorio del apendice	diagnostico anatomopatologico	bilirrubina total	bilirrubina indirecta	bilirrubina directa
02/05/2019	21.68	0.9	80%	14.7	41	masculino	no perforada	supurada	0.57	0.41	0.16
07/05/2019	9.48	1.1	79%	12.6	22	femenino	no perforada	supurada	0.88	0.64	0.24
09/07/2019	14.91	1.2	77%	14.6	23	masculino	no perforada	supurada	0.82	0.68	0.14
06/06/2019	22.21	1.3	83%	14.2	43	femenino	no perforada	supurada	0.44	0.33	0.11
14/05/2019	20	1.8	94%	11.6	34	femenino	perforada	perforada	1.4	1.19	0.21
03/07/2019	16.38	2.7	92%	14	18	masculino	perforada	perforada	0.94	0.78	0.16
03/07/2019	14.99	3.1	81%	16.9	30	masculino	no perforada	supurada	0.63	0.51	0.12
08/07/2019	6.21	3.2	60%	15.1	25	femenino	no perforada	catarral	0.34	0.22	0.12
20/05/2019	15.6	4.2	76%	16	34	femenino	no perforada	supurada	0.75	0.61	0.14
15/05/2019	13.23	4.3	72%	13.9	16	femenino	no perforada	supurada	0.48	0.37	0.11
15/05/2019	17.08	4.3	80%	14	18	femenino	no perforada	catarral	0.48	0.31	0.17
04/05/2019	8.51	4.8	80%	13.6	51	femenino	perforada	perforada	1.42	1.18	0.24
21/06/2019	15.255	5.4	63%	13.5	17	masculino	no perforada	supurada	0.72	0.42	0.3
24/06/2019	14.7	7.2	80%	12.4	45	masculino	no perforada	gangrenada	1.33	0.92	0.41
26/07/2019	19.11	7.9	88%	15	29	femenino	no perforada	gangrenada	1.05	0.91	0.14
19/06/2019	11.77	9.1	85%	11.1	24	femenino	no perforada	gangrenada	1.37	0.98	0.39
15/07/2019	15.12	9.4	72%	14.3	64	femenino	no perforada	catarral	0.35	0.22	0.13
28/06/2001	10.59	9.52	76%	14.2	68	femenino	no perforada	supurada	0.57	0.39	0.18
02/07/2019	16.86	11.4	70%	12.6	32	femenino	no perforada	gangrenada	1.05	0.91	0.14
24/05/2019	6.38	11.6	61%	12.3	16	femenino	no perforada	supurada	0.48	0.27	0.21
26/06/2019	11.64	12.1	52%	11.9	24	femenino	no perforada	catarral	0.24	0.17	0.07
12/06/2019	14.88	12.7	73%	14.6	45	masculino	no perforada	gangrenada	1.01	0.82	0.19
16/05/2019	7.8	13.3	60%	13	32	femenino	no perforada	catarral	0.5	0.33	0.17
26/07/2019	13.74	17.7	74%	13	51	masculino	no perforada	gangrenada	1.27	1.13	0.14
03/06/2019	17.86	17.7	77%	13.6	16	femenino	no perforada	catarral	0.71	0.46	0.25
25/05/2019	15.81	19.5	86%	15.9	61	masculino	no perforada	gangrenada	1.49	1.22	0.27
03/07/2019	22.03	20.7	84%	12.9	20	femenino	perforada	perforada	0.75	0.53	0.22
15/05/2019	14.31	20.7	86%	11.5	18	femenino	no perforada	gangrenada	0.43	0.35	0.08
15/07/2019	25.38	24.2	86%	14.4	26	femenino	no perforada	gangrenada	0.57	0.44	0.13
30/05/2019	15.87	27.2	36%	14.8	15	masculino	no perforada	supurada	0.69	0.5	0.19
01/06/2019	10.24	27.3	81%	11.2	34	femenino	no perforada	catarral	0.86	0.63	0.23
24/05/2019	15.71	29.1	90%	12.6	16	femenino	no perforada	catarral	0.27	0.19	0.08
21/05/2019	9.59	29.3	42%	13.8	18	masculino	no perforada	supurada	0.55	0.4	0.15
01/07/2019	15.66	32.7	81%	14.1	25	femenino	no perforada	gangrenada	0.64	0.51	0.13
20/07/2019	18.15	37.5	94%	15.4	61	femenino	no perforada	gangrenada	0.73	0.53	0.2
27/05/2019	22.27	39.2	92%	16.2	15	masculino	no perforada	supurada	0.25	0.19	0.06
11/05/2019	17.12	40.5	73%	12	24	masculino	no perforada	gangrenada	1.09	0.97	0.12
04/06/2019	11.74	41.2	87%	13.8	27	femenino	no perforada	catarral	0.45	0.3	0.15
09/05/2019	12.92	47.4	77%	14.8	35	femenino	no perforada	supurada	0.35	0.23	0.12
08/05/2019	16.01	51.3	90%	16	45	masculino	no perforada	gangrenada	1.76	1.47	0.29
17/06/2019	29.43	51.5	90%	11.1	15	femenino	no perforada	gangrenada	1.01	0.88	0.13
24/05/2019	17.29	52.5	86%	12	60	femenino	no perforada	gangrenada	1.98	1.45	0.53
29/06/2019	17.47	53.7	80%	15.3	26	masculino	no perforada	supurada	0.37	0.24	0.13
02/07/2019	13.35	61.4	66%	10.6	22	femenino	no perforada	supurada	0.21	0.15	0.06
18/06/2019	13.12	61.4	71%	13.8	19	femenino	no perforada	catarral	0.34	0.22	0.12
06/05/2019	24.28	61.4	85%	13.4	25	femenino	no perforada	gangrenada	1.72	1.52	0.2
04/06/2001	7.37	61.7	56%	15.7	22	masculino	no perforada	catarral	0.67	0.48	0.19
10/06/2019	17.4	61.9	86%	12	16	femenino	no perforada	gangrenada	0.93	0.68	0.25
15/07/2019	17.08	64	77%	14.1	20	masculino	no perforada	gangrenada	0.72	0.49	0.23
05/07/2019	27.33	64.3	93%	13.9	16	femenino	no perforada	gangrenada	1.66	1.23	0.43
21/05/2019	15.7	70.4	86%	11.4	23	femenino	no perforada	gangrenada	1.32	1.14	0.18
04/06/2019	20.49	71.3	88%	13.5	16	masculino	no perforada	gangrenada	1.44	1.21	0.23
05/07/2019	1906	72.1	86%	15.4	39	masculino	no perforada	gangrenada	0.68	0.43	0.25
20/05/2019	12.5	73.4	57%	13	53	femenino	no perforada	gangrenada	1.55	1.29	0.26
22/07/2019	27.33	83.7	90%	8.3	41	femenino	no perforada	gangrenada	1.48	1.16	0.32
15/05/2019	13.35	91.9	82%	12.3	24	femenino	no perforada	catarral	0.29	0.18	0.11
15/08/2019	12.68	98.2	89%	12.4	40	masculino	no perforada	gangrenada	0.87	0.54	0.33
30/07/2019	23.8	108.4	92%	16	21	masculino	no perforada	gangrenada	1	0.87	0.13
07/05/2019	19.77	112.9	85%	12.3	19	femenino	perforada	perforada	1.07	0.65	0.42
06/05/2019	19.5	117.2	85%	13.6	19	masculino	no perforada	gangrenada	1.21	0.83	0.38
18/05/2019	12	117.2	77%	12	22	femenino	no perforada	gangrenada	0.82	0.51	0.31
07/06/2019	19.7	117.3	74%	15.1	54	masculino	perforada	perforada	1.21	0.93	0.28
01/08/2019	14.54	118.3	78%	13.1	35	masculino	no perforada	gangrenada	0.98	0.71	0.27
18/05/2019	16.26	123.4	92%	14.8	58	masculino	perforada	perforada	1.86	1.38	0.48
13/05/2019	14.15	126.5	72%	13.2	58	femenino	perforada	perforada	1.32	1.66	0.37
19/02/2019	12.28	126.9	82%	12.6	29	masculino	perforada	perforada	0.33	0.28	0.05
03/06/2019	20.44	131.13	82%	13.7	19	masculino	perforada	perforada	0.92	0.73	0.19
21/05/2019	19.65	132.5	96%	14.3	23	femenino	perforada	perforada	1.02	0.83	0.19
20/05/2019	8.1	135.7	82%	11	26	femenino	perforada	perforada	2.6	2.15	0.45
13/07/2019	14.75	137.2	86%	15.5	21	masculino	no perforada	gangrenada	0.62	0.39	0.23
24/07/2019	20.99	139.6	86%	11.1	36	masculino	perforada	perforada	4.24	2.74	1.5
21/02/2019	21.2	139.7	88%	13.2	19	femenino	perforada	perforada	1.01	0.87	0.14
20/05/2019	19	146.5	75%	13.3	31	masculino	perforada	perforada	1.36	1.16	0.2
30/05/2019	22.5	152.7	95%	11.4	18	masculino	no perforada	gangrenada	0.94	0.76	0.18
17/05/2019	24.83	154.8	81%	12.7	23	femenino	no perforada	gangrenada	0.95	0.77	0.18
15/06/2019	18.78	155.2	80%	12.3	18	femenino	no perforada	gangrenada	1.01	0.89	0.12
22/05/2019	7.4	157.3	88%	16	33	masculino	perforada	perforada	1.45	0.87	0.58
03/06/2019	16.65	163.7	88%	14.4	18	masculino	no perforada	gangrenada	1.01	0.84	0.17
02/07/2019	8.06	164.3	78%	11.7	40	femenino	perforada	perforada	1.68	1.45	0.23
30/07/2019	15.93	167.9	90%	11.7	32	femenino	perforada	perforada	0.58	0.39	0.19
11/07/2019	8.21	168.1	65%	14	19	masculino	no perforada	gangrenada	1.12	0.97	0.15
01/06/2019	12.78	171.4	75%	10.1	23	femenino	perforada	perforada	0.48	0.3	0.18
27/06/2019	17.2	174.2	88%	15.1	17	masculino	no perforada	gangrenada	0.93	0.78	0.15
24/07/2019	11.43	175.9	89%	13.4	31	masculino	no perforada	gangrenada	1.17	1.03	0.14
13/06/2019	10.42	176.3	85%	14.89	53	masculino	no perforada	gangrenada	2.18	1.47	0.71
15/07/2019	10.98	177.3	74%	14.8	55	femenino	no perforada	supurada	0.54	0.47	0.07
11/06/2019	26.58	185.2	88%	11.1	22	femenino	perforada	perforada	1.17	0.91	0.26
05/07/2019	15.89	188.3	91%	9.2	82	femenino	perforada	perforada	0.49	0.18	0.31
02/07/2019	15.66	190.7	78%	13.8	58	masculino	no perforada	supurada	0.27	0.15	0.12
07/05/2019	16.93	191.6	84%	15.1	16	masculino	no perforada	gangrenada	2.09	1.48	0.61
12/07/2019	13.1	193.7	83%	11.1	49	masculino	perforada	perforada	0.92	0.64	0.28
15/06/2019	18.13	194.1	77%	14.9	19	masculino	no perforada	gangrenada	0.67	0.46	0.21
21/05/2019	17.46	203.8	85%	12.6	37	masculino	perforada	perforada	0.54	0.4	0.14
24/06/2019	22.91	203.8	93%	11.5	19	femenino	perforada	perforada	1.14	0.78	0.36
21/06/2019	16.06	207.8	94%	16	50	masculino	perforada	perforada	0.98	0.74	0.24
17/06/2019	15.56	225.3	78%	15.2	21	masculino	no perforada	gangrenada	0.54	0.29	0.25
22/06/2019	13.67	226.2	82%	13.2	31	masculino	no perforada	gangrenada	0.98	0.74	0.24
21/05/2019	17.02	227	78%	12.3	34	femenino	perforada	perforada	2.64	1.87	0.77
04/07/2019	18.14	227.1	90%	15.2	15	masculino	perforada	perforada	4.45	4.15	0.3
31/07/2019	16.28	232.9	86%	13.3	33	masculino	no perforada	gangrenada	0.46	0.26	0.2
20/06/2019	20.19	238.2	93%	13	18	masculino	perforada	perforada	1.67	1.23	0.44
30/05/2019	13.05	242.1	89%	16.6	34	masculino	perforada	perforada	4.82	4.04	0.78
04/07/2019	22.14	250.7	85%	13.4	40	femenino	perforada	perforada	0.32	0.21	0.11
06/05/2019	12.6	257.8	77%	10.7	57	masculino	perforada	perforada	4.51	4.2	0.31
27/05/2019	12.8	267.1	76%	13.4	43	femenino	no perforada	gangrenada	13.4	4.3	4.05
30/07/2019	13.08	272.1	88%	14.4	82	masculino	perforada	perforada	1.1	0.95	0.15
03/05/2019	19.43	283.1	78%	13.1	21	masculino	perforada	perforada	1.05	0.93	0.12
11/06/2019	13.37	293.4	77%	12.3	17	masculino	no perforada	supurada	0.69	0.46	0.23
24/06/2019	24.92	382.7	93%	16	20	masculino	perforada	perfor			