



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS COMO PREDICTOR
DE SEVERIDAD PARA COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES
ADULTOS EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN DE PUNO, ENERO 2018
– DICIEMBRE 2019**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. MILAGROS YAMIN AJAHUANA MENDOZA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2022



DEDICATORIA

A mis padres, Jacinto y Dominga, por brindarme su apoyo y amor incondicional a lo largo de mi vida, por todo el esfuerzo y sacrificio que hicieron por mí para que pudiera cumplir mis sueños, por enseñarme a jamás rendirme ante la adversidad y levantarme luego de cada tropiezo, por sus sabios consejos que han hecho de mí una mejor persona.

A mis hermanas, Dayane y Cinthia, por su cariño, preocupación y palabras de aliento en todos estos años de mi formación profesional.

A mi familia en general por estar allí siempre que los necesité.

Milagros Yamin Ajahuana Mendoza



AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme una maravillosa familia, por guiarme en este difícil pero gratificante camino que he elegido, por darme salud y fortaleza para seguir adelante y poder ayudar a quien más lo necesite.

A mi Asesor de Tesis, el Dr. Juan Carlos Cruz de la Cruz, por su orientación, comprensión, paciencia y dedicación brindada durante el proceso de elaboración de este trabajo.

Al personal que labora en la Unidad de Apoyo a la Investigación y Docencia, el Servicio de Cirugía y la Unidad de Estadística e Informática del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de Puno, por su apoyo y amabilidad a la hora de permitir la realización de esta investigación.

A mis maestros de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno, por todas sus enseñanzas y consejos que hicieron que ame cada día más esta profesión.

Milagros Yamin Ajahuana Mendoza



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

INDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 10

ABSTRACT..... 11

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 12

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... 13

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN..... 14

 1.3.1. Objetivo General 14

 1.3.2. Objetivos Específicos..... 14

1.4. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN 15

CAPITULO II

REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN..... 16

 2.1.1. Antecedentes Internacionales 16

 2.1.2. Antecedentes Nacionales 18

 2.1.3. Antecedentes Regionales 19

2.2. ANATOMÍA 20

2.3. FISIOLOGÍA 20



2.3.1. Formación y composición de la bilis	20
2.3.2. Función de la vesícula biliar	22
2.4. COLECISTITIS AGUDA	23
2.4.1. Definición.....	23
2.4.2. Etiología	23
2.4.3. Fisiopatología.....	24
2.4.4. Complicaciones	28
2.4.5. Manifestaciones clínicas	29
2.4.6. Diagnóstico	29
2.4.7. Pronóstico.....	31
2.4.8. Tratamiento	33
CAPÍTULO III	
MATERIALES Y MÉTODOS	
3.1. MATERIALES.....	35
3.1.1. Población de estudio	35
3.1.2. Muestra.....	36
3.1.3. Variables	37
3.2. MÉTODOS	38
3.2.1. Recopilación de datos	38
3.2.2. Análisis estadístico.....	38
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1. RESULTADOS.....	40
4.2. DISCUSIÓN	50
V. CONCLUSIONES.....	54



VI. RECOMENDACIONES	55
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXOS.....	64

ÁREA: Ciencias Biomédicas

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Ciencias Médicas Clínicas

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 23 de setiembre del 2022



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Criterios Diagnósticos TG13/TG18 para colecistitis aguda.	31
Tabla 2.	Clasificación de severidad de la TG13/TG18 para colecistitis aguda.	32
Tabla 3.	Edad y sexo de pacientes con colecistitis aguda según la Clasificación de severidad de la TG18, en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.	43
Tabla 4.	Características de los pacientes con colecistitis en relación al punto de corte de INL atendidos en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.	46
Tabla 5.	Asociación entre el punto de corte de INL y la colecistitis grave, en pacientes con colecistitis del H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.	48



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Recuento de pacientes con colecistitis según el sexo en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.....	41
Figura 2. Recuento de pacientes con colecistitis según el grado de severidad en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.	42
Figura 3. Grados de severidad de la colecistitis según el sexo, en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.....	43
Figura 4. Curva ROC para el INL en pacientes con colecistitis del H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.....	45
Figura 5. Barras de error del INL según la gravedad de la colecistitis aguda en pacientes del H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.	47
Figura 6. Nomograma de Fagan según el INR	50



INDICE DE ACRÓNIMOS

- ASA.** American Society of Anesthesiologists
- AUC.** Área bajo la curva
- CA.** Colecistitis aguda
- CAL.** Colecistitis aguda litiásica
- CCK.** Colecistocinina
- CSD.** Cuadrante superior derecho
- DM.** Diabetes Mellitus
- FiO₂.** Fracción inspirada de oxígeno
- H.R.M.N.B.** Hospital Regional Manuel Núñez Butrón
- IL-1.** Interleucina 1
- IL-6.** Interleucina 6
- IL-8.** Interleucina 8
- IMC.** Índice de masa corporal
- INL.** Índice Neutrófilo Linfocito
- MPV.** Volumen plaquetario medio
- PaO₂.** Tensión de oxígeno arterial
- PCR.** Proteína C reactiva
- PT.** Tiempo de protrombina
- SIDA.** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- TG18.** Guía de Tokio 2018
- TNF- α .** Factor de necrosis tumoral
- WBC.** Recuento de glóbulos blancos



RESUMEN

Introducción: La colecistitis aguda es una patología gastrointestinal bastante frecuente que requiere de una atención hospitalaria y manejo quirúrgico oportuno, de lo contrario daría lugar a complicaciones que pueden llegar hasta una disfunción estructural que necesite ser atendida en una unidad de cuidados intensivos. Es por ello que la aplicación de biomarcadores pronósticos, como lo es el Índice Neutrófilo Linfocito (INL), nos serían de mucha utilidad a la hora de predecir la severidad de la enfermedad. **Métodos y materiales:** Durante un periodo de dos años (2018-2019), se evaluó las historias clínicas de 187 pacientes diagnosticados con colecistitis aguda en el departamento de cirugía del H.R.M.N.B de Puno y se tomó una muestra de 118 de ellos. En el análisis estadístico, se empleó la curva de ROC para determinar un punto de corte para el INL que pudiera discriminar entre una colecistitis leve-moderada de una grave, se utilizó las pruebas de U de Mann-Whitney y Chi cuadrado para ver diferencias en ambos grupos. Así mismo se utilizó la correlación de Spearman para ver el grado de asociación entre el INL y la gravedad de la enfermedad. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** La mediana de la edad fue de 41 años, el sexo femenino fue predominante con un 72.03%. Un INL de 5.24 fue el mejor punto de corte para diferenciar ambos grupos, con una sensibilidad y especificidad de 86.4 % y 88.5% respectivamente ($p < 0,001$). No hubo diferencia significativa con respecto al edad ($p = 0,212$) y sexo ($p = 0,448$) en dichos grupos. Hubo una fuerte asociación entre el incremento de INL y el aumento de la gravedad ($p < 0,001$). **Conclusiones:** Un $INL \geq 5.24$ es útil como indicador de severidad para la colecistitis aguda pudiendo discriminar una colecistitis leve o moderada de una colecistitis grave.

Palabras clave: Colecistitis Aguda, Índice Neutrófilos Linfocitos, Severidad.



ABSTRACT

Introduction: Acute cholecystitis is a fairly common gastrointestinal pathology that requires hospital care and timely surgical management; otherwise it would lead to complications that can reach structural dysfunction that needs to be treated in an intensive care unit. That is why the application of prognostic biomarkers, such as the Neutrophil Lymphocyte Index (NLI), would be very useful when predicting the severity of the disease. **Methods and materials:** During a period of two years (2018-2019), the medical records of 187 patients diagnosed with acute cholecystitis in the surgery department of the H.R.M.N.B of Puno were evaluated and a sample of 118 of them was taken. In the statistical analysis, the ROC curve was used to determine a cut-off point for INL that could discriminate between a mild-moderate cholecystitis from a severe one, the Mann-Whitney U test and Chi square were used to see differences in both groups. Likewise, Spearman's correlation was used to see the degree of association between INL and disease severity. A value of $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** The median age was 41 years; the female sex was predominant with 72.03%. An INL of 5.24 was the best cut-off point to differentiate both groups, with a sensitivity and specificity of 86.4% and 88.5%, respectively ($p < 0.001$). There was no significant difference regarding age ($p = 0.212$) and sex ($p = 0.448$) in these groups. There was a strong association between increased INL and increased severity ($p < 0.001$). **Conclusions:** An $INL \geq 5.24$ is useful as an indicator of severity for acute cholecystitis, being able to discriminate mild or moderate cholecystitis from severe cholecystitis.

Keywords: Acute Cholecystitis, Neutrophil Lymphocyte Index, Severity



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colecistitis aguda (CA) constituye del 3 al 10 % de casos de pacientes que acuden a emergencia por dolor abdominal, está definida como una enfermedad inflamatoria generalmente causada por cálculos biliares (1,2). Los cálculos biliares poseen una prevalencia de 10 a 15 % en adultos y del total de pacientes diagnosticados con litiasis vesicular el 1 al 2 % presentan síntomas cada año, y solo el 10% de estos desarrolla colecistitis aguda (2,3).

Con los avances en el manejo de la colecistitis aguda, la morbimortalidad de la enfermedad ha disminuido notablemente, no obstante puede presentar complicaciones dependiendo de las características de la enfermedad y del paciente, además de la rapidez con la que recibe el tratamiento (2,4). Según un estudio hecho en Japón y Taiwán, la tasa de mortalidad a los 30 días fue de 1.1 % y a los 90 días es de 1.3 % (1). En el Perú, la CA ocupa el sexto lugar en mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas, teniendo en promedio una tasa de mortalidad estandarizada de 0.4% por cada 100 mil personas al año (5). La prevalencia de colecistitis grave es de un 24,7% (6).

Por lo general, predomina en el sexo femenino, aunque esto puede variar según el tipo de etiología presente, como por ejemplo en la colecistitis alitiásica la cual está presente mayormente en el sexo masculino (1,7–9). Otra característica a resaltar es que se desarrolla en una edad mayor a 50 años (2).

El pronóstico de la CA no se considera malo, pero esto depende del estado de la severidad de la enfermedad (10). Los criterios diagnósticos y los grados de severidad de



la guía de Tokio 2018 (TG18), nos son de mucha utilidad en la práctica clínica, además de ser un indicador útil para predecir el pronóstico de la enfermedad (10).

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La CA es una patología gastrointestinal muy común que requiere de hospitalización y tratamiento quirúrgico. Un tratamiento tardío sumado a una progresión a colecistitis grave provoca muchas complicaciones, como la formación de abscesos, perforación de la vesícula biliar y una disfunción orgánica que pueda requerir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (10,11). Por ello, es necesaria una detección temprana de la severidad de la enfermedad y actuar en consecuencia previniendo complicaciones asociadas y un menor tiempo de hospitalización del paciente (11).

La respuesta inflamatoria frente al estrés posee características particulares como una neutrofilia y linfopenia, mientras más persista la respuesta inmune producirá cambios más drásticos en la relación entre neutrófilos y linfocitos (INL), es por ello que se utiliza como un biomarcador pronóstico que correlaciona la gravedad del cuadro y su respuesta al tratamiento (12,13). Además es fácilmente accesible, calculable y que no involucra ningún costo agregado (11,13). El incremento en el INL ha estado asociado a sepsis, trauma o estrés quirúrgico, endocarditis infecciosa, complicaciones y mortalidad después de una cirugía cardíaca, como predictor pronóstico luego de un accidente cerebrovascular isquémico agudo y riesgo de desarrollar una hemorragia intracraneal, apendicitis aguda grave, y biomarcador de inflamación para abscesos periamigdalinos (13–20).

El INL se consigue haciendo una división entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos (13,21). La inflamación induce la



liberación de metabolitos de ácido araquidónico y activadores de plaquetas elementos que resultan en neutrofilia, además el estrés provocado por cortisol resulta en linfopenia relativa y, por consiguiente, el INL es un buen representante del proceso inflamatorio subyacente (11).

La finalidad de esta investigación, es obtener una prueba alternativa de rápido acceso y fácil cálculo para predecir una colecistitis grave. El hemograma es un examen de rutina en cualquier hospital, por ello obtener el INL, no será una tarea difícil. Si el INL cumple con esta función nos ayudaría a reducir la morbilidad de la enfermedad y los costos que implicarían una estancia hospitalaria prolongada debido a las complicaciones.

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo General

Evaluar la utilidad del Índice de Neutrófilos Linfocitos como indicador de severidad en pacientes con colecistitis aguda en el servicio de Cirugía del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de Puno.

1.3.2. Objetivos Específicos

2. Establecer un punto de corte óptimo de INL que discrimine a la colecistitis leve-moderada de la grave.
3. Evaluar la capacidad discriminativa de dicho punto de corte para diferenciar la gravedad de la colecistitis en dichos pacientes.
4. Determinar la asociación existente entre el INL y la gravedad en la colecistitis aguda en el grupo de estudio.



1.4. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

- **H0:** El INL no puede distinguir a los pacientes con colecistitis grave de los que no lo son, en adultos que fueron tratados en el servicio de cirugía del H.R.M.N.B. de Puno.
- **H1:** El INL puede distinguir a los pacientes con colecistitis grave de los que no lo son, en adultos que fueron tratados en el servicio de cirugía del H.R.M.N.B. de Puno.



CAPITULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Lee *et al.* (2014) evaluaron la capacidad del INL como indicador pronóstico en pacientes con colecistitis severa, se estudió a 632 pacientes colecistectomizados entre los años 2007 y 2014 en el servicio de cirugía del The Catholic University of Korea Daejeon St. Mary's Hospital, obtuvieron a 503 pacientes con colecistitis simple y 129 pacientes con colecistitis severa, además el $INL \geq 3.0$ podía prever una colecistitis severa con una sensibilidad del 70.5% y una especificidad de 70.0% (11). Así mismo, de que un INL alto se vinculó a una edad avanzada, sexo masculino, una mayor duración de la operación, una alta incidencia de complicaciones postoperatorias y una hospitalización prolongada (11).

Andrei *et al.* (2016) compararon los poderes discriminativos del INL con el recuento de glóbulos blancos (WBC) y la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico de colecistitis aguda, un estudio de cohorte retrospectivo en Nueva Zelanda desde el 2004 hasta el 2009 donde se evaluó a 177 pacientes con colecistitis aguda comparándolos con 45 sujetos de control que tenían histología de vesícula biliar normal (21). En los resultados se obtuvo que un aumento en la INL se relacionó con un incremento de 2.5 veces en las probabilidades de CA; los valores de corte de INL de 4.1, 3.25 y 4.17 fueron diagnósticos para la colecistitis aguda general, leve y moderada-severa, respectivamente (21).



Hareen *et al.* (2017) estudiaron que tan útil era el INL como un indicador pronóstico en pacientes que tengan colecistitis y determinar un valor de INL que permita discriminar entre una colecistitis simple de una grave; fue un análisis retrospectivo que abarca tres años (2015-2012) en el Hospital y Centro de Investigación RL Jalappa, Tamaka, Kolar, Karnataka, India, donde se recabó información de 250 pacientes con colecistitis simple y 109 pacientes con colecistitis severa; los resultados más relevantes fueron que un INL de 3.0 podría predecir colecistitis severa con una sensibilidad del 70.5% y una especificidad del 70.0%, además de asociarse significativamente una colecistitis severa y un tiempo de hospitalización prolongada en pacientes colecistectomizados, llegando a la conclusión de que INL podría ser considerado como un marcador sustituto útil para la colecistitis severa (22).

Gutiérrez y Cruz (2017) decidieron analizar el INL como predictor de gravedad en pacientes con colecistitis aguda, dicho estudio se ejecutó en el Hospital de San Francisco en Quito, Ecuador; donde se estudiaron a 296 pacientes donde se determinó que el INL tiene una alta sensibilidad (71%) y especificidad (99%) para identificar una colecistitis aguda severa con un punto de corte de 2.97, además de una correlación moderada entre el INL y la cantidad de los días de hospitalización (23).

Micic *et al.* (2018) realizaron un estudio con el objetivo de investigar si el INL preoperatorio en pacientes con colecistitis podría discriminar entre colecistitis simple y severa; se analizó a 136 pacientes colecistectomizados en la Clínica de Cirugía de Emergencia del Centro clínico de Serbia en Belgrado, los pacientes se dividieron en dos grupos según el valor límite de INL: INL alto (≥ 4.18) y bajo INL (< 4.18), obteniéndose como resultados que en el grupo de INL alto fue significativamente más frecuente una colecistitis severa y un nivel más alto de PCR y el WBC, la incidencia de colecistitis



severa fue de 16.9%, el INL de 4.18 podría predecir colecistitis severa con 78.3% de sensibilidad y 74.3% de especificidad (24).

Meena y Saxena (2018) estudiaron el papel de la relación preoperatoria de INL en la predicción de la gravedad de la colecistitis, en este estudio observacional realizado en el departamento de cirugía general del SMS Medical College Hospital, Jaipur, se recopilaron datos de pacientes colecistectomizados desde el junio hasta agosto del 2016; se incluyeron 47 pacientes, se tomó un valor INL de 3.00 como referencia y se dividió a los pacientes en dos grupos: $INL > 3.00$ y un $INL < 3.00$ al ingreso donde se encontró un valor de INL de más de 3.00 asociado significativamente con un mayor tiempo de operación y una mayor duración de la hospitalización postoperatoria; concluyendo que INL se puede utilizar como un complemento en la valoración y manejo de pacientes con CA (25).

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Caballero (2015) se planteó hallar la utilidad del INL preoperatorio para predecir colecistitis aguda severa, estudio llevado a cabo en el hospital regional docente de Trujillo, donde se evaluaron a 320 pacientes operados por CA distribuidos en 2 grupos, el primer grupo fueron pacientes con colecistitis severa y el segundo grupo pacientes sin colecistitis severa; se obtuvo que la sensibilidad y especificidad para punto de corte de INL de 3 fue 83,33% y 71,69%, para 4 fue 81,25% y 83,09% y con 5 fue 79,17% y 95,59% respectivamente, se concluyó que la exactitud diagnóstica del INL para predecir colecistitis aguda severa fue 91% (26).

Rojas (2018) realizó un estudio donde evaluaron la asociación del INL y la CA en pacientes adultos en el departamento de cirugía del Hospital II Vitarte-Essalud, Lima, en éste trabajo se concluyó que existe una posible asociación entre el incremento



del INL y el incremento de la severidad de la colecistitis aguda, se encontraron punto de corte del INL superior a 4.7 y mayor a 12 para poder diferenciar la colecistitis aguda leve a moderada, y una colecistitis aguda grave respectivamente (27).

Reyes (2020) hizo una investigación donde buscaba establecer una relación existente entre el INL y la gravedad en colecistitis aguda, para ello fueron estudiados 118 pacientes de la Clínica San Juan de Dios de Arequipa durante un periodo comprendido entre el 2009 y 2019; entre los resultados obtenidos en dicho trabajo resaltaba el predominio de sexo femenino con un 60.17% del total de pacientes, una edad promedio de 45 años, además de ser agrupados según la severidad del cuadro con un 68.64% de grado leve, 22.88% grado moderado y 8.47% grado severo (28). Conjuntamente a ello establecieron un valor de INL de 4.18 como predictor de severidad con un valor pronostico del 90%, haciéndolo sensible, específico y de alto valor predictivo negativo para colecistitis aguda severa (28).

Gutierrez y Hernández (2022) tuvieron el objetivo de determinar si el INL era un predictor de severidad en la colecistitis aguda litiásica, para ello realizaron el estudio en el Hospital Regional Docente de Trujillo, con un total de 132 historias clínicas de pacientes con colecistitis aguda litiasica (CAL) entre los años 2018 y 2019, los cuales fueron clasificados en la escala de severidad obteniendo el 46.6% grado leve, 24.8% grado moderado y 26.5% grado severo; además establecieron que un valor de INL >5.24 se asocia con un paciente con alto riesgo de desarrollarse a colecistitis severa, demostrando la utilidad de dicho índice como predictor de severidad (29).

2.1.3. Antecedentes Regionales

No existen antecedentes regionales.



2.2. ANATOMÍA

La vesícula biliar (VB) presenta la forma de pera o bombilla, con una medida aproximada entre 7 a 10 mm de largo y tiene la capacidad de almacenar en su interior de 30 a 60 ml de bilis, que puede incrementarse hasta a 300 ml en situaciones anormales, como por ejemplo en una obstrucción; dividiéndose anatómicamente en 4 partes: fondo, cuerpo, infundíbulo y cuello (30,31).

Los conductos biliares externos al hígado son: los conductos hepáticos izquierdo y derecho, el conducto hepático común, el conducto cístico y el colédoco, éste último tiene una longitud de 7 a 11 cm y un diámetro que varía de 5 a 10 mm y se inserta en el duodeno a 10 cm distales del píloro por medio de la ampolla de Vater a través del esfínter de Oddi, el cual es una capa gruesa de músculo liso circular que controla el flujo de bilis y jugo pancreático hacia duodeno (30,31).

La irrigación de la VB está proporcionada por la arteria cística, que es rama de la arteria hepática derecha y, aunque su trayecto es variable, casi siempre se sitúa en el triángulo hepatocístico o de Calot (limitada por el conducto cístico, hepático común y el borde del hígado), los conductos biliares están irrigados por las arterias gastroduodenal y la hepática derecha (30,31). El retorno venoso, la mayoría de las veces, se lleva a cabo por pequeñas venas que penetran directamente al hígado o en una vena cística que desemboca en la vena porta; la inervación proviene del nervio vago y ramas simpáticas que circulan a través del plexo celiaco (30,31).

2.3. FISIOLOGÍA

2.3.1 Formación y composición de la bilis

El lobulillo hepático es la unidad funcional más pequeña del hígado, posee una vénula hepática terminal central que converge en las venas hepáticas y finalmente en la



vena cava; cada lobulillo hepático está compuesto de variadas placas celulares hepáticas y abandonan de la vena central como los radios de una rueda, entre las placas celulares hay espacios conocidos como sinusoides hepáticos que están expuestos constantemente a la sangre venosa portal y que después se dirigen a la vénula central; el revestimiento endotelial de los sinusoides tienen poros muy grandes y permiten a las sustancias plasmáticas moverse libremente hacia el espacio de Disse, el cual está en contacto con la superficie sinusoidal del hepatocito, esta área se encarga de la absorción de los componentes de la bilis, suceso que es importante en la circulación enterohepática (30–32). La bilis producida por los hepatocitos fluye a través de los canalículos biliares, los cuales drenan a pequeños conductillos que circulan por los tabiques fibrosos que aíslan a los lobulillos hepáticos, terminando en conductos biliares terminales, los cuales se unen en conductos gradualmente mayores hasta acabar en el conducto hepático, colédoco y finalmente en el duodeno (30–32).

El hígado de un adulto normal con una dieta promedio produce de 600 a 1000 ml de bilis por día y su secreción está sujeta a estímulos neurógenos, humorales y químicos; la estimulación vagal incrementa la secreción de la bilis, en cambio la de los nervios espláncnicos la disminuye, otro punto importante a resaltar es la función de la secretina que incrementa la producción y flujo de bilis (30–32).

La bilis está compuesta por agua, electrolitos (sodio, potasio, calcio y cloro), sales biliares, bilirrubina, colesterol y lecitina, su pH generalmente es neutro o levemente alcalino, pero esto cambia con la dieta (30–32). Las células hepáticas sintetizan 6 g de sales biliares a partir de colesterol; la bilis tiene un papel muy importante en la absorción y digestión de las grasas, todo ello gracias a las sales biliares que no solo tienen una acción detergente sino que también favorecen a la absorción de las grasas a través de la mucosa del intestino, otra función significativa es como un



medio de excreción de toxinas y de metabolitos celulares normales, como lo son la bilirrubina y el exceso de colesterol (30–32).

2.3.2. Función de la vesícula biliar

La función de la VB es almacenar la bilis y regular su flujo junto al esfínter de Oddi y los conductos biliares para que, dependiendo de su requerimiento, sea llevada al duodeno; la mayor parte de la bilis se encuentra almacenada en la VB que gracias a su mucosa se reabsorbe continuamente agua, sodio y cloruro, esto hace que la bilis se concentre hasta en 10 veces, aumentando las concentraciones de colesterol y calcio (32). El cuello de la VB y el conducto cístico proveen glucoproteínas que ayudarían a resguardar la vesícula biliar de la actividad detergente de la bilis, pero que también favorecen el proceso de cristalización del colesterol; las células de la vesícula biliar también secretan iones de hidrógeno que disminuyen el pH de la bilis, en consecuencia, la acidificación promovería la solubilidad del calcio y así evitar su precipitación en sales de calcio (30–32).

El llenado de la VB está sujeto a un mecanismo retrógrado. En ayunas, el incremento de la contracción tónica del esfínter de Oddi eleva la presión del colédoco, facilitando el llenado de la vesícula biliar ya que posee una menor presión intraluminal, además el paso de grasas, proteínas y ácidos al duodeno estimula la liberación al torrente sanguíneo de la colecistocinina (CCK) proveniente de las células epiteliales del duodeno 30 minutos después de la ingesta de comida (30–32). La CCK provoca las contracciones rítmicas de la pared de la VB y a su vez induce la relajación del esfínter de Oddi; éste trabajo conjunto permite el vaciado de un 50 a 70% de contenido biliar en un transcurso de 30 a 40 minutos. La actividad vagal también induce al vaciado de la VB, aunque en menor medida, provocando su contracción, en cambio la



estimulación simpática esplácnica disminuye esta actividad, así por ejemplo los medicamentos parasimpaticomiméticos contraen la VB y la atropina causa relajación (30–32).

2.4. COLECISTITIS AGUDA

2.4.1. Definición

La colecistitis aguda (CA) es la enfermedad inflamatoria aguda de la vesícula biliar, ocasionado generalmente por un cálculo que obstruye el cuello vesicular o el conducto cístico; pero también pueden existir otros factores asociados como isquemia, alteración en la motilidad, daño químico directo por la bilis estancada, infecciones, entre otros (2,33). Por lo general, clínicamente se manifiesta como dolor abdominal, sensibilidad en el hipocondrio derecho, leucocitosis y fiebre (3,7).

2.4.2. Etiología

La CA, habitualmente, es una complicación causada por un cálculo en el 90 al 95 % de los casos (1,7). Aunque se describe que entre un 5 a 10 % dicho cálculo está ausente en inicio de la enfermedad y está asociado a otras condiciones del paciente (2,8).

El factor de riesgo más relevante es presentar es el antecedente de cálculos en la vesícula biliar (70.3 %), la mayoría son cálculos de colesterol (80 al 90%) y permanecen asintomáticos (80%) (1,2). En el SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida), dos tercios de los pacientes presentan funciones hepáticas alteradas, y de estos algunos presentan enfermedad biliar debida, en su mayoría, a la colangiopatía del SIDA y colecistitis alitiásica (2). También se ha asociado el uso de anticonceptivos orales con el riesgo de desarrollar cálculos y, aunque se desconoce si el embarazo aumenta el riesgo de colecistitis, esta es la segunda causa más frecuente de abdomen



agudo después de la apendicitis en las mujeres embarazadas (2). Otro factor a considerar es la obesidad y la dieta, ya que los pacientes con colelitiasis tienden a ser más obesos que los pacientes sin colelitiasis; la diabetes mellitus (DM) junto a la hipertensión arterial también se han hallado en este conjunto de pacientes (2,9).

Se ha descrito también que un paciente típico con colecistitis aguda debe presentar las 4 o 5 “F”, esto sería: piel clara, gorda, femenina, fértil y cuarentona (por las palabras en inglés fair, fat, female, fertile, and forty) (2).

2.4.3. Fisiopatología

La CAL se ha descrito como una complicación de litiasis vesicular, la obstrucción causada por el cálculo es el detonante de todo el proceso patológico, al haber una interrupción el en flujo de la bilis causa un aumento en la presión intraluminal y la distensión de la VB, con posterior inflamación y edema de su pared e incluso sufrir una contaminación bacteriana (15 al 30%) debido a la bilis estancada (30,31). Pasado un tiempo la pared se torna gruesa y rojiza con hemorragia subserosa, además de hiperemia y necrosis de la mucosa, hasta progresar a casos graves (5 a 10%) con isquemia y necrosis de la pared de la VB, inclusive llegando muy raras veces a la perforación, contaminación peritoneal, abscesos intraabdominales, todo ello aumentando la mortalidad (7,30,31).

Existen teorías basadas en experimentos con animales que sugieren la presencia de otro elemento significativo en el desarrollo de la CA, conjuntamente con la descrita anteriormente, y esta sería la obstrucción de una rama de la arteria que irriga la vesícula biliar, ya que no todas las obstrucciones del conducto cístico progresan a colecistitis, y esto también dependería del tamaño del cálculo biliar (2).



La colecistitis aguda alitiásica (CAA), es una obstrucción del conducto cístico en ausencia de ausencia de cálculos biliares, y que está asociado a pacientes críticamente enfermos, que han sufrido algún trauma o se encuentran en un posoperatorio crítico con ventilación mecánica o shock, además de deshidratación, quemaduras extensas, nutrición parenteral o ayuno prolongado (7,8,31). Su fisiopatología no se conoce con exactitud y se postula que es de origen multifactorial, se presume que la falta de funcionamiento vesicular, además de una concentración y un estancamiento de la bilis, y posterior infección, estarían involucrado en el proceso (7,31). También se ha propuesto que la disminución de perfusión sanguínea en la vesícula por la isquemia, como por ejemplo en un periodo de hipotensión podría actuar en la patogénesis de la enfermedad (8).

La colecistitis complicada con un infección puede convertirse en colecistitis gangrenosa aguda y, si el microorganismo involucrado es formador de gas, colecistitis enfisematosa aguda (31). Siendo los gérmenes más frecuentes los Gram negativos en un 75%, como E. Coli (el más frecuente), Klebsiella, enterobacter y proteus; y Gram positivos en el restante 25% como streptococo, enterococo, estalilococo y anaerobio c. perfringens (7,34).

La prostaglandina E también está implicada en el aumento de la absorción y secreción a nivel de la mucosa (7).

Entonces teniendo en cuenta todo lo descrito, la progresión de la enfermedad se explica en fases: fase congestiva y edema, fase hemorrágica y de necrosis, fase purulenta, colecistitis crónica. A continuación se desarrolla cada uno de ellos:

1. **Fase congestiva y edema.** También llamada como colecistitis edematosa.

Durante los 2 a 4 días del inicio del cuadro, debido al cálculo obstructivo que



- presiona la pared de VB (cuello) hay un trastorno circulatorio que la vuelve congestionada y edematosa con derrame en la vesícula, causando su distensión (2,33).
2. **Fase hemorrágica y de necrosis.** O colecistitis necrotizante y se desarrolla de 3 a 5 días del inicio de la enfermedad. La pared vesicular se somete la presión interna elevada, el trastorno circulatorio alcanza su punto máximo produciéndose obstrucción del flujo sanguíneo, necrosis tisular y hemorragia (2,33).
 3. **Fase purulenta.** Conocida como colecistitis supurativa, comienza 5 días después del inicio de la clínica y termina de 2 a 3 semanas. En esta fase se produce infiltración de leucocitos en el tejido necrótico e inicia la supuración, se acumula pus en la luz y se forman abscesos en la pared, además se evidencia el proceso activo de la reparación de la inflamación, la vesícula comienza a contraerse y las paredes se hipertrofian debido a la proliferación fibrosa (2,33).
 4. **Colecistitis crónica.** Se desarrolla de 2 a 3 semanas después del proceso agudo, con ataques repetido de colecistitis leve y está caracterizado por atrofia de la mucosa y fibrosis de la pared de la vesícula biliar (2,33).

Papel de la inflamación en la patogenia de la colecistitis grave

La respuesta inmune tiene un rol muy importante en la lesión, inflamación e infección de los tejidos. En condiciones adversas como en la sepsis, traumatismos y quemaduras, la expresión de genes de leucocitos que modulan la respuesta inmune innata, además del reconocimiento de patógenos o la inflamación tienden a elevarse, mientras que los genes que modulan la inmunidad adaptativa, incluida la presentación de antígenos y la activación de células T, simultáneamente tienden a disminuir (21). En estados graves de la enfermedad, la respuesta inmunitaria del huésped y la fuerza del



estímulo del patógeno están desequilibradas, lo que lleva a una disfunción e insuficiencia orgánica (35).

En la sepsis grave o shock séptico, hay una sobreexpresión de los mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), e interleucina-8 (IL-8), denominado “tormenta de citosinas” que puede ser mucho más dañina que la infección original (35).

La respuesta del sistema inmunitario innato está representada por los neutrófilos que son esenciales para reconocer y destruir patógenos a través de una serie ordenada de pasos que incluyen adhesión, quimiotaxis, fagocitosis, liberación de moléculas citotóxicas y posterior muerte celular por apoptosis (35). Sin embargo, cuando se desarrolla una sepsis grave, se pierde la regulación funcional de los neutrófilos, lo que da como resultado una hiperactivación de los neutrófilos y una supervivencia prolongada, que se manifiesta como neutrofilia. (21,35). Este fenómeno colabora en la disfunción endotelial y la liberación de moléculas citotóxicas, lo que determina una lesión inflamatoria en los órganos del anfitrión (35).

En la respuesta inmunitaria adaptativa, los linfocitos T colaboradores tienen un papel decisivo tras ser activados por las células presentadoras de antígenos del sistema inmune innato, teniendo inicialmente efectos proinflamatorios y adoptando un fenotipo regulador al cabo de unos días (35). En la sepsis grave se describe una muerte acelerada de los linfocitos por apoptosis que resulta en una disminución de los mismos además de la pérdida de su función reguladora, lo que se manifiesta como linfopenia (21,35). Además el TNF- α retrasa la apoptosis de los neutrófilos, y a su vez promueve la apoptosis de los linfocitos, lo que incrementa aún más la diferencia entre estas dos poblaciones celulares (21).



La neutrofilia y la linfopenia se han descrito escenarios clínicos que están asociados con sepsis y mortalidad en pacientes críticos, en donde una respuesta inmunitaria persistente conlleva a cambios drásticos en relación a neutrófilos y linfocitos (13,21). Es por eso que la relación entre neutrófilos y linfocitos (INL) es utilizado como medida de las respuestas reguladoras del sistema inmune innato y adaptativo frente a la inflamación, infección y lesión tisular, y también un biomarcador que correlaciona de manera directa la gravedad de la enfermedad y al respuesta al tratamiento en el paciente (13,21).

2.4.4. Complicaciones

Se cree que un factor importante en el desarrollo de las complicaciones es el tiempo en que paciente demora en acudir a un centro de atención sanitaria; otros factores involucrados son la edad avanzada de 65 a 90 años y la comorbilidad asociada (2,4).

Se describen cuatro tipos de complicaciones (2):

1. La más frecuente es la **perforación de la vesícula biliar**, como consecuencia de la isquemia y necrosis de su pared (2).
2. La **peritonitis biliar** puede ser subsecuente a la perforación como también a traumatismos, desprendimiento del catéter durante el drenaje biliar o sutura incompleta después de la operación (2).
3. El **absceso pericolecístico**, también después de la perforación con tejido circundante alrededor de ésta (2).
4. **Fístula biliar**, generalmente entre la vesícula biliar y el duodeno causada por un cálculo que erosiona la pared vesicular (2).



2.4.5. Manifestaciones clínicas

El 80 % de pacientes a los centros hospitalarios por colecistitis, tienen el antecedente de colecistitis crónica, que a diferencia de este último el dolor persiste por varios días (30).

Típicamente se encuentra dolor en el cuadrante superior derecho (CSD) o en el epigastrio, y éste a su vez puede irradiarse hacia la zona derecha y superior de la espalda o a la región interescapular, además suele estar acompañada por fiebre, anorexia, náuseas o vómitos y, en algunos casos, un antecedente una ingesta copiosa de comida rica en grasa (9,30). En la exploración física hay hipersensibilidad y defensa muscular en el cuadrante superior derecho, llegando incluso a palparse una masa que es la vesícula biliar (30,31). También es exclusivo el signo de Murphy (cese de la respiración a la palpación por debajo de la línea del margen costal derecho) (30,31).

2.4.6. Diagnóstico

La ecografía es la prueba más ventajosa y económica para el diagnóstico de la colecistitis aguda con una sensibilidad del 85% y especificidad del 95%, ya que nos precisa la presencia o ausencia de cálculos (mostrando un foco de ecogenicidad con una sombra característica por detrás del cálculo), la existencia del engrosamiento de la pared vesicular ($\geq 4\text{mm}$), aumento de la vesícula biliar ($\geq 8\text{cm} \times 4\text{cm}$), líquido pericolecístico y signo de Murphy ecográfico (2,30,31).

Otros estudios que nos pueden ayudar al diagnóstico son: la gammagrafía con radionúclidos, que en casos atípicos a falta de llenado vesicular puede advertirnos de una obstrucción en el conducto cístico, y la tomografía computarizada que nos proporciona una mayor información anatómica identificando la causa y el punto exacto de la obstrucción biliar (30,31).



Los parámetros sanguíneos bioquímicos que son indicadores eficaces y útiles para el diagnóstico de colecistitis aguda son el recuento de glóbulos blancos (WBC), proteína C reactiva (PCR), volumen plaquetario medio (MPV), el índice neutrófilos linfocitos (INL) (36).

Aunque suele haber aumento de leucocitos leve a moderado con 12 000 a 15 000 células/mm³, en algunos pacientes el nivel de leucocitos está dentro de los parámetros normales. Cifras de leucocitos mayores a 20 000 células/mm³ está asociado a formas complicadas de colecistitis. También podemos encontrar un incremento en los valores de bilirrubina sérica, amilasa, fosfatasa alcalina y transaminasas. La ictericia está relacionada habitualmente con la obstrucción del colédoco o infundíbulo de la vesícula biliar, colangitis o síndrome de Mirizzi (30,31).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con una úlcera gástrica perforada, pancreatitis, apendicitis, hepatitis, isquemia del miocardio, neumonía, pleuritis y herpes zoster del nervio intercostal (30).

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de la TG18 tiene una alta sensibilidad y especificidad para la CA, por ello se recomienda su uso ya que han demostrado su efectividad (10). En la Tabla 1 se resume éstos criterios diagnósticos.

Tabla1. Criterios Diagnósticos TG13/TG18 para colecistitis aguda.

A. Signos locales de inflamación <ol style="list-style-type: none">1. Signo de Murphy positivo2. Masa en el CSD/dolor/sensibilidad
B. Signos sistémicos de inflamación <ol style="list-style-type: none">2. Fiebre3. Proteína C reactiva (PCR) elevada4. Recuento de leucocitos elevado
C. Hallazgos por imágenes <ol style="list-style-type: none">1. Hallazgos por imagen característicos de colecistitis aguda.

Sospecha Diagnóstica: 1 ítem A + 1 ítem B

Diagnóstico definitivo: 1 ítem A + 1 ítem B + 1 ítem C

Fuente: Yokoe *et a.* (2018, pag. 43) (10).

En un estudio realizado en Alemania, diseñaron un sistema de puntuación clínica preoperatoria de colecistitis aguda útil para la toma de decisiones clínicas, que incluía a factores como edad avanzada (>65), sexo masculino, índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m², grosor de la pared vesicular (>4mm), cólicos biliares recurrentes, proteína C reactiva (PCR) mayor a 5, puntuación ASA (>2) y recuento de glóbulos blancos (>12.000), donde se les otorgó a cada factor un punto (excepto a la puntuación ASA que son dos puntos si es mayor a 3), obteniendo un total de 9 puntos; el Grado III de colecistitis aguda se clasificó con una puntuación mayor o igual a 7 (37).

2.4.7. Pronóstico

Actualmente existen una gran variedad de estudios sobre mortalidad y morbilidad, pero son dificultosas de comparar ya que hay diferenciaciones en los criterios diagnósticos, la presencia de comorbilidades, el tipo de operación realizada, y la situación sanitaria del paciente (1,2).

En un estudio epidemiológico colaborativo realizado Japón y Taiwán, se describen bajas tasas de mortalidad, del 1.1% a los 30 días y 1.3% a los 90 días; las comorbilidades asociadas fueron coledocolitiasis (8.9%), colangitis aguda (7.6%), pancreatitis aguda (1.9%), cáncer de vesícula biliar (1%) (1).

Criterios de Gravedad

Un indicador útil como predictor pronóstico es la clasificación de severidad de la colecistitis aguda de la TG18 (ver Tabla 2), donde el Grado III tuvo un pronóstico significativamente peor que para los Grados I y II (10).

Tabla2. Clasificación de severidad de la TG13/TG18 para colecistitis aguda.

Colecistitis aguda de grado III (grave)

La colecistitis aguda de "grado III" está asociada con la disfunción de cualquiera de los siguientes órganos o sistemas:

1. Disfunción cardiovascular: con hipotensión que requiere tratamiento con dopamina $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ por min, o cualquier dosis de norepinefrina
2. Disfunción neurológica: con una disminución del nivel de conciencia
3. Disfunción respiratoria: relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
4. Disfunción renal: con oliguria, creatinina $> 2,0 \text{ mg}/\text{dl}$
5. Disfunción hepática: donde $\text{PT-INR} > 1,5$
6. Disfunción hematológica: con un recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$

Colecistitis aguda de grado II (moderada)

La colecistitis aguda de "Grado II" está relacionada a las siguientes condiciones:

1. Recuento elevado de glóbulos blancos ($> 18\ 000/\text{mm}^3$)
 2. Masa sensible palpable en el cuadrante superior derecho del abdomen.
 3. Duración de las quejas mayor a 72 h.
 4. Inflamación local marcada (colecistitis gangrenosa, absceso pericolecístico,
-

absceso hepático, peritonitis biliar, colecistitis enfisematosa).

Colecistitis aguda de grado I (leve)

La colecistitis aguda de "Grado I" cualquier estado que no cumpla con los criterios de colecistitis aguda para el "Grado III" o "Grado II". Puede definirse como una colecistitis aguda en un paciente sano sin disfunción orgánica y cambios inflamatorios leves en la vesícula biliar, lo que le permite a la colecistectomía ser un procedimiento quirúrgico seguro y de bajo riesgo.

Fuente: Yokoe *et al.* (2018, pag. 49) (10).

2.4.8. Tratamiento

Todo paciente que presenta CA se le interrumpe la ingesta oral, se le administra líquidos por vía intravenosa, antibióticos y analgesia. Aunque es difícil saber con certeza si hay presencia de una infección secundaria, en la actualidad la antibioticoterapia constituye parte del tratamiento, y consta de una cefalosporina de tercera generación (con buen espectro frente a anaerobios), o una cefalosporina de segunda generación juntamente con metronidazol; en pacientes alérgicos a las cefalosporinas es recomendable una aminoglucósido con metronidazol (30,31). Para controlar el dolor suele brindarse opiáceos parenterales (31).

La colecistectomía laparoscópica o abierta es el tratamiento de preferencia para la colecistitis aguda y se divide en colecistectomía de emergencia y colecistectomía electiva (2,31). El riesgo quirúrgico es relativamente bajo, pero esto va a depender de la extensión de la invasión quirúrgica y el estado general del paciente. En pacientes con bajo riesgo la colecistectomía temprana sería lo ideal (dentro de la 48 a 72 horas después de iniciar el cuadro clínico) siendo el procedimiento de elección la colecistectomía laparoscópica (2,30). Pasado este tiempo por lo general se opta por un tratamiento médico para después una colecistectomía electiva (30). En pacientes con



alto riesgo es mejor optar por el drenaje de la vesícula biliar para salvar su vida y luego programar una intervención quirúrgica cuando el paciente esté más estable (2). Algo a destacar es que se sabe que después de 2 a 3 semanas del inicio de la enfermedad, es probable que ocurra sangrado durante la cirugía (2).



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

La actual investigación es un estudio de tipo analítico de corte transversal, observacional, retrospectivo y de pruebas diagnósticas.

3.1. MATERIALES

3.1.1. Población de estudio

Todos los pacientes que ingresaron al servicio de Cirugía del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de la ciudad de Puno, que presentaron colecistitis aguda en un período incluido entre enero del 2018 hasta diciembre del 2019 y que cumplen con los criterios de selección. Así, se obtuvo una población de 187.

3.1.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad (mayor o igual a 18 años).
- Pacientes de ambos géneros (masculino y femenino).
- Pacientes con historias clínicas completas, con datos sociodemográficos, hallazgos clínicos, exámenes de laboratorio y de imagen compatibles al diagnóstico de colecistitis aguda (29).
- Pacientes con un diagnóstico postoperatorio de colecistitis aguda.

3.1.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad (menos a 18 años).
- Pacientes con historias clínicas incompletas.

- Pacientes con patologías diferentes a colecistitis aguda que alteren el hemograma preoperatorio, como enfermedades hepáticas, cardíacas, infecciones graves, malignidad, diabetes tipo I o II (24).
- Pacientes con colecistitis aguda que no fueron sometidos a una colecistectomía (11).

3.1.2. Muestra

3.1.2.1. Unidad de análisis

Los elementos para analizar son la población obtenida correspondiente a 187 que fueron pacientes con el diagnóstico de colecistitis aguda que ingresaron al servicio de Cirugía del H.R.M.N.B. de Puno en un período incluido entre enero del 2018 hasta diciembre del 2019, que cumplían con los criterios de selección antes mencionados. Esta cifra será utilizada para determinar el tamaño de la muestra.

3.1.2.2. Tamaño de la muestra

$$n = \frac{N \times Z_{1-\alpha}^2 \times p \times q}{e^2(N-1) + Z_{1-\alpha}^2 \times p \times q} = 118$$

Dónde:

n = tamaño de la muestra.

N = 187 (tamaño de la **población**)

Z_{1-α} = 1.96 para un nivel de confianza para el 95%

p = 0.7050 (sensibilidad esperada del INL) (11).

q = 1 - p = 0.295 (probabilidad de fracaso)

e = 0.05 (error de estimación máximo aceptado del 5%)

Reemplazando los datos, el resultado es igual a **118**.



Entonces, la **muestra** obtenida es de **118** pacientes y cuyos datos son los que serán utilizados para la presente investigación.

3.1.2.3.Muestreo

Para la selección de la muestra se empleó un muestreo probabilístico, ya que cada elemento de la población tuvo la misma probabilidad de ser elegido para la muestra.

Tipo de muestreo

El tipo de muestreo probabilístico utilizado fue el muestreo aleatorio simple, donde se escogieron al azar los miembros de la población, cada uno tenía la misma probabilidad de ser elegido, con ayuda de un programa estadístico (SPSS) fueron seleccionados de forma aleatoria hasta completar el tamaño de la muestra fijado anteriormente (38).

3.1.3. Variables

3.1.3.1.Variables de estudio

Variables independientes

Severidad de la colecistitis, colecistitis grave, sexo, edad.

Variables dependientes:

INL (Índice Neutrófilo/linfocitos), INL alto.

3.1.3.2.Operacionalización de las variables

Ver Anexo 1.



3.2. MÉTODOS

3.2.1. Recopilación de datos

Previa autorización del Director del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de Puno, de la Jefa de la Unidad de Apoyo a la Investigación y Docencia y del Jefe del Servicio de Cirugía General, se hizo una revisión retrospectiva de la información recopilada de las historias clínicas pertenecientes a pacientes con CA colecistectomizados en el servicio de cirugía de dicho hospital, desde enero del 2018 hasta diciembre del 2019. Utilizando los criterios de selección se obtuvo un total de 187 pacientes, de los cuales se tomó una muestra aleatoria de 118.

El INL de cada paciente se calculó dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos, obtenidos del hemograma completo (21).

Los datos hallados fueron ordenados en una ficha de recolección de datos (ver Anexos) que permitió establecer edad, sexo, INL, el grado de severidad según las guías de Tokio 2018.

3.2.2. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 28 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois) (11). Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de los datos obtenidos. Las variables que tenían una distribución no normal fueron expresadas como mediana y rango, además de ser comparadas mediante la prueba de U de Mann-Whitney; por otro lado, las variables cualitativas fueron descritas como frecuencias y porcentajes, se contrastaron mediante la prueba Chi cuadrado (38). Las correlaciones entre las variables en estudio se realizaron



mediante la correlación de Spearman (38). Se efectuó una curva ROC (Receiver-Operating-Characteristic) para hallar un valor que nos permitiera discriminar entre una colecistitis leve-moderada y grave. Se determinó como significativo un valor de $p < 0,05$ (11).



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

Se analizaron un total de 118 historias clínicas pertenecientes a pacientes diagnosticados con CA colecistectomizados durante el periodo comprendido entre enero del 2018 hasta diciembre del 2019.

Las variables cuantitativas como la edad y el INL fueron analizadas con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov tenían una distribución no normal con un $p=0,029$ y $p<0,001$ respectivamente. Por ello ambas variables se expresaron como mediana y rango.

La mediana de la edad obtenida en la población de estudio fue de 41 años (19 – 80), la mediana de INL fue de 2.8 (0.95 – 21.57). De la totalidad de pacientes, sexo femenino fue predominante con 85 (72.03%) evaluados y el sexo masculino correspondió a 33 (27.97 %) (Ver Figura 1).

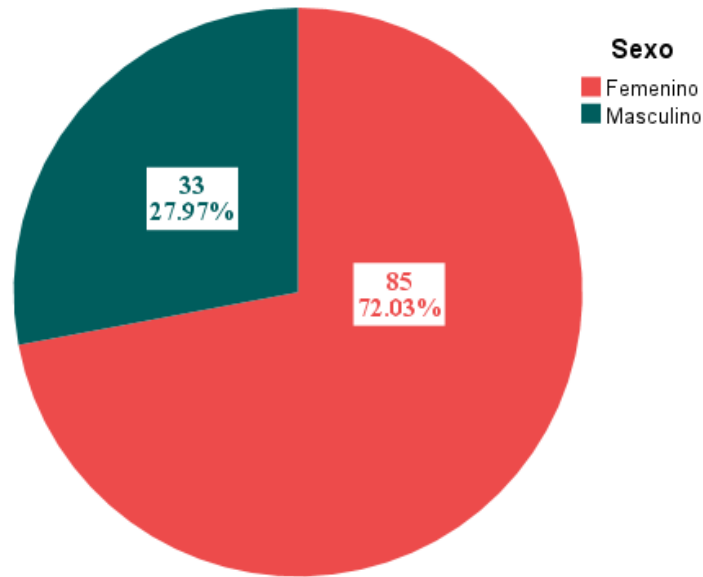


Figura 1. Recuento de pacientes con colecistitis según el sexo en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

Fuente: Elaborado por el autor

Así mismo, basándonos en la clasificación de severidad de la TG18, se obtuvo que en general, 56 (47.46%) pacientes presentó colecistitis leve, 40 (33.90%) fue colecistitis moderada y 22 (18.64%) se catalogó como colecistitis grave (Ver Figura 2).

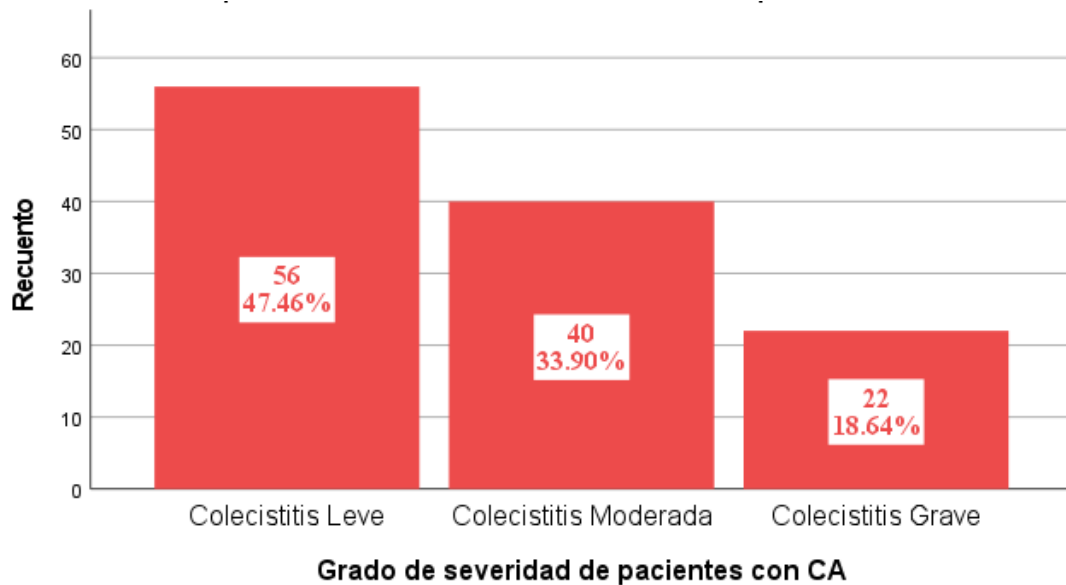


Figura 2. Recuento de pacientes con colecistitis según el grado de severidad en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

Fuente: Elaborado por el autor.

En dichos grupos, no hubo diferencia significativa en cuanto a la mediana de la edad en el grado moderado y severo de la enfermedad, 45 y 46 años respectivamente; aunque sí se mostró una mediana de la edad menor (37 años) en el grupo con colecistitis leve (Ver Tabla 3).

Con respecto al sexo predominante presente cada grupo, el sexo femenino tuvo un mayor porcentaje con 76.8 %, 65 % y 72.7 %, frente al 23.2 %, 35 % y 27.3 % del sexo masculino, en los grupos de colecistitis leve, moderada y severa respectivamente (Ver Tabla 3). Se pudo observar también que el sexo masculino presentó menos casos de colecistitis leve, que en comparación del sexo femenino (Ver Figura 3).

Tabla3. Edad y sexo de pacientes con colecistitis aguda según la Clasificación de severidad de la TG18, en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

	Leve (Grado I)	Moderado (Grado II)	Severo (Grado III)
N° pacientes	56	40	22
Edad (Mediana)	37	45	46
Femenino n (%)	43 (76.8 %)	26 (65 %)	16 (72.7 %)
Masculino n (%)	13 (23.2 %)	14 (35 %)	6 (27.3 %)

Fuente: Elaborado por el autor

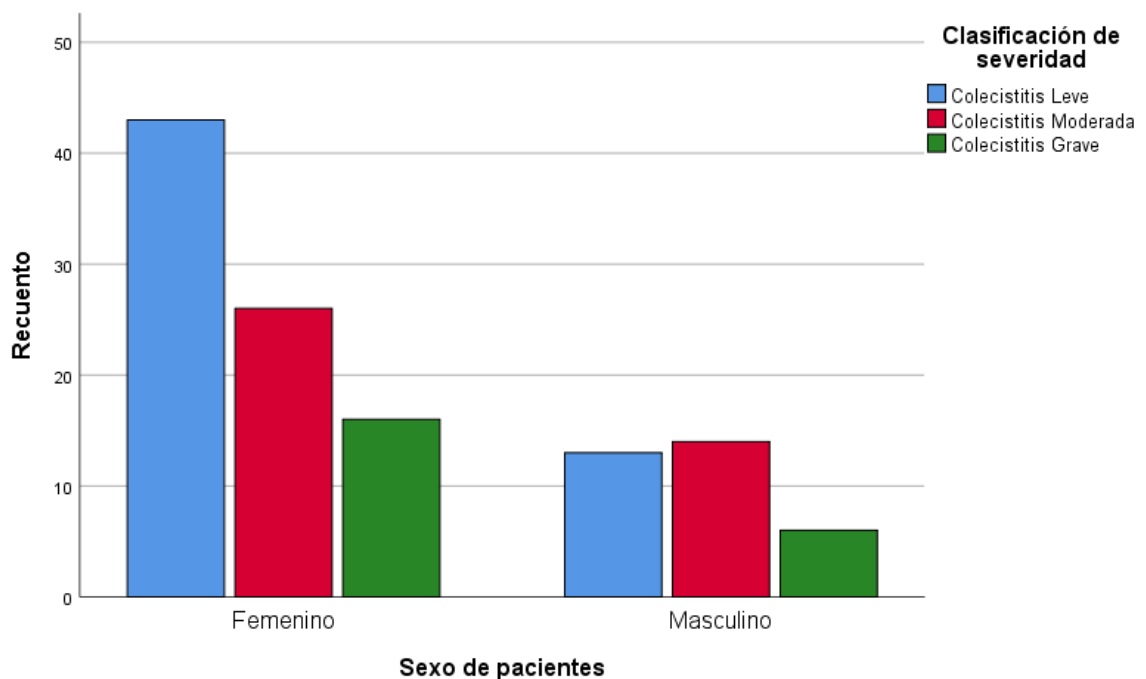


Figura 3. Grados de severidad de la colecistitis según el sexo, en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

Fuente: Elaborado por el autor

Se realizó la curva de ROC, para determinar qué tan exacta es nuestra nueva prueba, el INL, en la discriminación de pacientes graves de lo que no lo son, frente a una prueba Gold estándar que sería la clasificación de severidad de la TG18 en la



colecistitis aguda (2). Basado en esta clasificación y en especial en el Grado III (Grave) de la guía, se creó una nueva variable dicotómica denominada “colecistitis grave” cuyos valores se dividían en “Si” y “No”.

Se trabajó con todos los valores de INL de los 118 sujetos de estudio, además de su relación con la severidad de la colecistitis y de un supuesto mejor punto de corte de INL para cada situación. Se estableció la sensibilidad y especificidad para cada uno de los resultados observados y se ubicó en un gráfico (Ver Figura 4). Allí se colocó a cada valor según la sensibilidad de INL en el eje “y” de las coordenadas y 1-especificidad en el eje “x”, uniendo todos los valores se obtiene la famosa “curva ROC”.

Para la elección de un punto de corte de INL ideal en la curva ROC, se tomó aquel valor que tuviera tanto una buena sensibilidad como especificidad, que me permita discriminar en buena medida tanto a pacientes graves como a los pacientes no graves. Es importante tener una alta especificidad, ya que la colecistitis grave implica disfunción orgánica, y alta especificidad, porque el hecho de no padecerla podría reducir costos en su manejo y disminuir la carga psicológica del paciente.

Mientras la curva ROC se encuentre más próxima a la esquina superior izquierda, más alta será la exactitud de dicha prueba. Entonces el valor ideal es el aquel más cercano a 1.0 (100% verdaderos positivos) en sensibilidad y a 0 en 1-especificidad (0% falsos negativos).

En nuestro estudio ese punto más cercano a lo ideal se encontró en 5.24 ($S=0.864$, $1-E=0.115$). Así mismo, el área bajo la curva (AUC) en nuestro análisis fue de 0.928 (IC 95%: 0.874 – 0.982) que fue altamente significativa ($p<0,001$).

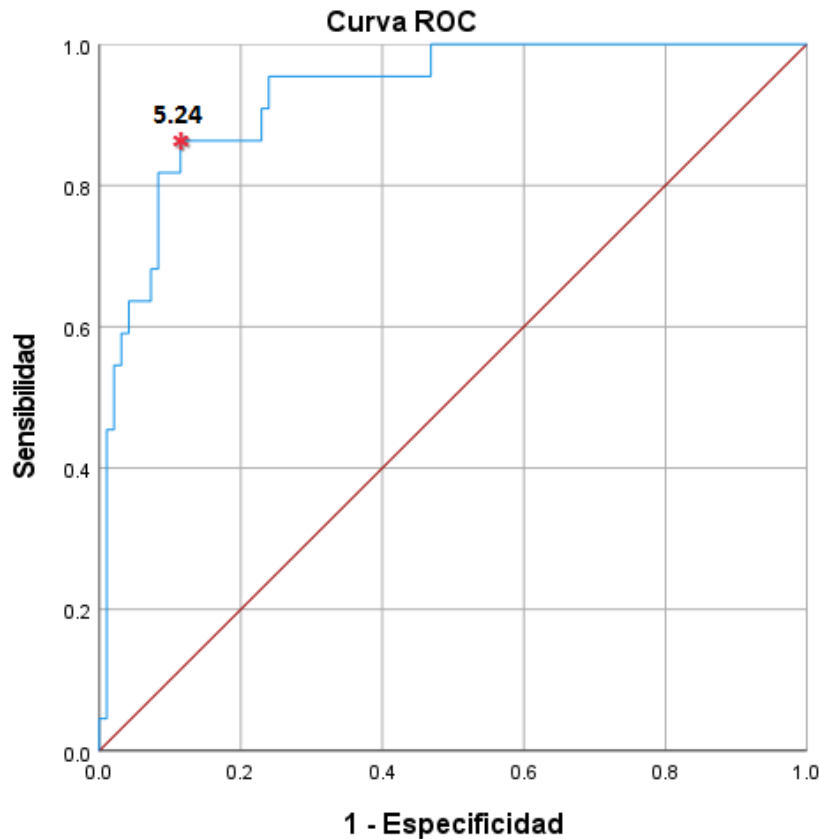


Figura 4. Curva ROC para el INL en pacientes con colecistitis del H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

Fuente: Elaborado por el autor utilizando SPSS (versión 28).

En base a ello, se dividió a los pacientes en dos grupos: un primer grupo con pacientes con un INL menor a 5.24 que fueron 88 (74.6%), y un segundo grupo con el INL mayor o igual a 5.24 que englobó a 30 (23.4%), creando una nueva variable dicotómica denominada “ $INL \geq 5.24$ ” cuyos valores fueron “Si” y “No”. De acuerdo a ello se comparó a éstos dos grupos, para observar si había diferencia en cuanto a la edad, sexo y gravedad de la colecistitis aguda (Ver Tabla 4). Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar la edad y Chi-cuadrado para el sexo en ambos grupos (21).

Tabla4. Características de los pacientes con colecistitis en relación al punto de corte de INL atendidos en el H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

Variable	INL<5.24	INL [≥] 5.24	Significación
Edad	39 (19-80)	43 (19-76)	0,212
Sexo femenino n (%)	65 (73,9)	20 (66,7)	0,448
Sexo masculino n (%)	23 (26,1)	10 (33,3)	0,448
Colecistitis grave (%)	3,4	63,3	<0,001

Fuente: Elaborado por el autor

No se encontró una diferencia significativa en relación a la edad ($p = 0.212$) y sexo ($p = 0.448$) entre los pacientes de ambos grupos. Entonces no hubo un grupo de edad o sexo mayormente afectado dependiendo de si tenía un INL mayor o menor.

Para comparar la gravedad de colecistitis presentada en ambos grupos también se utilizó la prueba Chi-Cuadrado. Se encontró una diferencia significativa ($p < 0,001$) en cuanto a la gravedad de la enfermedad entre dichos grupos, ya que en el grupo con un $INL \geq 5.24$ el 63.3 % eran graves, un porcentaje mucho mayor en comparación con el grupo con un $INL < 5.24$ donde la colecistitis grave solo se presentó un 3.4 %.

Entonces, se quiso investigar si había una correlación entre el INL (variable continua) y la gravedad de la enfermedad clasificada en grados según la TG18, para ello se utilizó la prueba de Spearman. La correlación de Spearman, reveló una correlación positiva moderada considerable significativa entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de 0.650 ($p < 0,001$). Esto quiere decir que a mayor INL habrá también un incremento en la gravedad de la colecistitis de forma moderada, y para reflejar este resultado se utilizó el diagrama de barras de error (ver Figura 5). Para cada grupo

colecistitis se representa el valor medio de INL, junto con su 95% intervalo de confianza.

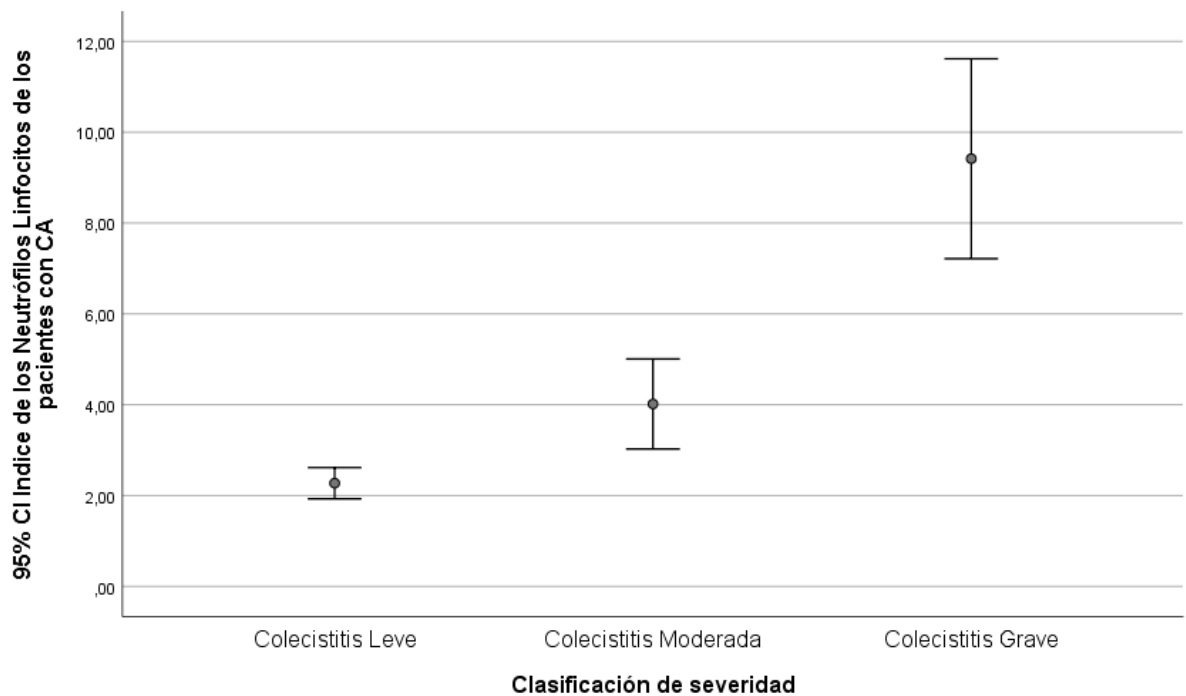


Figura 5. Barras de error del INL según la gravedad de la colecistitis aguda en pacientes del H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

Fuente: Elaborado por el autor utilizando el programa estadístico SPSS.

Ahora, para evaluar nuestra nueva prueba, el INL, y enfrentarla a la prueba Gold estándar para severidad según la TG18, se comparó ambas variables dicotómicas de “ $INL \geq 5.24$ ” y “Colecistitis grave” en una tabla cruzada o de contingencia, para que nos muestre realmente que tan efectiva es la prueba de $INL \geq 5.24$, clasificando los casos como verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos de ésta, para posteriormente hallar la sensibilidad, especificidad, VVP, VVN (39). De acuerdo a ello se analizó los resultados obtenidos, (ver Tabla 5). Para determinar significación estadística al comparar ambas variables se empleó la prueba estadística de Chi cuadrado, obteniendo un p-valor menor a 0,001.

Tabla5. Asociación entre el punto de corte de INL y la colecistitis grave, en pacientes con colecistitis del H.R.M.N.B. de Puno, 2018-2019.

INL alto (≥ 5.24)	Colecistitis Grave		
	Si	No	Total
Si	19	11	30
No	3	85	88
Total	22	96	118

Sensibilidad (%)	86.4
Especificidad (%)	88.5
VPP (%)	63.3
VPN (%)	96.6

Fuente: Elaborado por el autor.

Un INL ≥ 5.24 alcanzó una sensibilidad de 86.4 % y una especificidad de 88.5%, valores muy significativos, esto se traduce que en esta investigación el INL ≥ 5.24 tiene el 86.4 % de capacidad de detectar a los pacientes que presentaron una colecistitis grave, y por otro lado tiene la capacidad de detectar al 88.5% de pacientes con colecistitis no grave.

Lo que nos interesa en la práctica clínica es saber si esta nueva prueba, como lo es el INL, es realmente útil para predecir un la colecistitis grave o no, ya que sería de un fácil acceso y obtención, y para ello es importante conocer los valores predictivos que nos proporciona estimaciones de la probabilidad de la enfermedad. En nuestra investigación se obtuvo VPP de 63.3%, un VPN de 96.6 %. Significa que de los pacientes que después de ser clasificados en el grupo de INL ≥ 5.24 , sólo el 63.3% realmente tenía una colecistitis aguda grave y no nos garantizarían su diagnóstico por



completo; en cambio en el grupo con un $INL < 5.24$ tenían una alta probabilidad del 96.6% de no tener una colecistitis aguda grave.

Utilizando el Test Diagnostic Calculator de Araw (40) se encontró una prevalencia de colecistitis grave del 18.6 % antes de realizarse la prueba de INL en nuestra muestra estudiada. Además se estableció una razón de verosimilitud positiva (+LR) de 7.54 (IC 95%: 4.22 – 13), una razón de verosimilitud negativa (-LR) de 0.15 (IC 95%: 0.05 - 0.44). Las razones de verosimilitud nos muestran la ponderación entre la sensibilidad y especificidad, una vez conseguido el INL. En el Figura 6, podemos apreciar el nomograma de Fagan con los resultados obtenidos incorporados, donde un paciente con el $INL \geq 5.24$ tendrá una probabilidad del 63% (IC 95%: 49 – 75) de padecer una colecistitis grave, y en aquellos que tengan el $INL < 5.24$ la probabilidad de desarrollar colecistitis grave disminuiría hasta el 3% (IC 95%: 1 – 9).

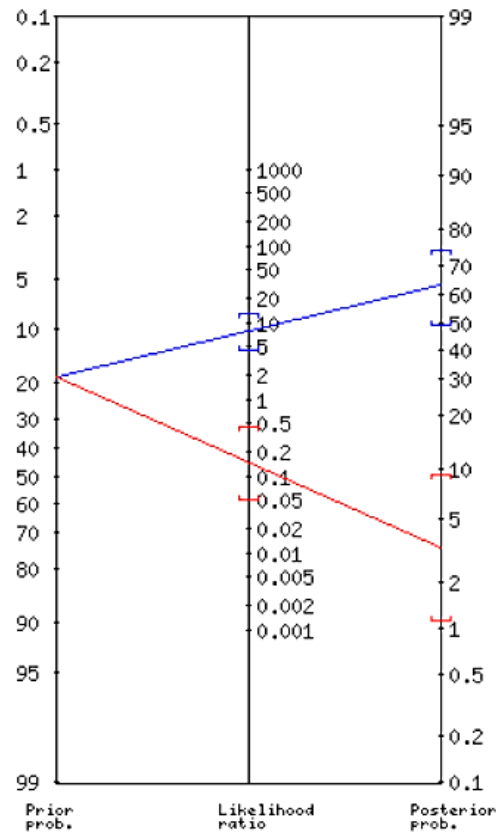


Figura 6. Nomograma de Fagan según el INR

Fuente: Diagnostic Test Calculator (40).

Estos resultados nos indicarían que si un paciente con el diagnóstico de colecistitis aguda se presenta y queremos conocer que tan probable sea que desarrolle una colecistitis grave, obtener un NLR menor de 5.24 descartaría en un 96.6% la probabilidad de severidad en su enfermedad, o que sólo tendría la probabilidad del 3 % de padecer la colecistitis aguda.

4.2. DISCUSIÓN

La colecistitis grave es un estado asociado a un daño orgánico que afecta el pronóstico de supervivencia (10). La clasificación de severidad de TG18 es considerada como un factor predictivo del pronóstico vital y también está asociada con tiempo de



hospitalización, la conversión a cirugía abierta y costos médicos que debe enfrentar el paciente (10,11,24).

Aunque la mortalidad de la colecistitis aguda es baja, una oportuna detección de la severidad en esta enfermedad y un rápido tratamiento son importantes para evitar que haya complicaciones potencialmente mortales para el paciente.

La respuesta inmune frente al estrés se define por un incremento en el recuento de los neutrófilos y a su vez una baja en el recuento de linfocitos, en un escenario donde hay una respuesta inflamatoria persistente hay cambios muy marcados en estas dos poblaciones celulares, es por ello que la relación entre neutrófilos y linfocitos es utilizada como marcadores de inflamación celular (13).

Entonces, siendo la colecistitis una enfermedad inflamatoria, el hallazgo del INL podría predecir el grado de severidad existente en dichos pacientes. Es por ello que es motivo de investigación en la comunidad científica su utilidad en esta patología.

Gutierrez y Hernández en su estudio presentaron el mismo resultado, siendo el INL de 5.24 un valor útil para excluir una colecistitis aguda litiásica severa de una que no lo es, tuvo una alta sensibilidad (97.6%) pero no una muy buena especificidad (54.55%), con un VPP de 42.31% y un VPN de 98.18% (29). Los autores concluyeron estos valores útiles como predictor de severidad. Los resultados evaluados en dicho estudio junto a los obtenidos en el nuestro fueron el mismo con respecto al punto de corte del INL de 5.24 y no en los datos de sensibilidad, especificidad, VVP, VVN, ya que se utilizaron los mismos criterios de clasificación de la severidad, pero al ser muestras y poblaciones distintas los demás resultados fueron diferentes (29). *Caballero* en su investigación describió que un punto de corte de $INL \geq 5$, tenía una sensibilidad



del 79.17%, una especificidad del 95.69%, VVP de 76% y VVN de 96.3% con respecto a la colecistitis severa (26); valores muy similares a los obtenidos en el presente estudio.

En nuestro estudio no se obtuvo ningún tipo de relación entre la edad ($p = 0.212$) y sexo ($p=0.448$) al tratar de encontrar una relación con el hecho de que tuvieran o no un $INL \geq 5.24$, aunque si hubo una diferencia verdaderamente significativa ($p < 0,001$) en comparación con aquellos que desarrollaron una colecistitis grave ya que hubo un mayor porcentaje alto de 63.3 % frente a un 3 % de los no graves. Estos valores que difieren un poco lo encontrado en **Vela-Polanco et al.**, donde se asociaba un INL alto con una edad mayor (41). Pero, aunque si se encontró una correlación moderada significativa ($p < 0,001$), donde mientras más aumentaba el INL, había más probabilidad incrementarse el grado la severidad de la enfermedad, valores similares obtenidos por **Micic et al.**, **Andrei et al.** y **Rojas** (21,24,27).

Lee et al. así como también **Hareen TVK et al.**, reportaron un punto de corte de INL menor, como lo es 3.0 con un sensibilidad del 70.5 % y una especificidad de 70%, y asociaron significativamente un $INL \geq 3.0$ con colecistitis grave y un mayor tiempo de hospitalización, esperando que de acuerdo al resultado se dé prioridad operatoria a los considerados en riesgo (11,22). **Beliaev et al.** y **Micic et al.**, obtuvieron resultados similares con un INL de 4.17 (sensibilidad de 93% y especificidad de 98%) y 4.18 (sensibilidad de 78.3% y especificidad de 74.3%) respectivamente (21,24). **Mahmood et al.**, obtuvieron que un $INL \geq 8$, con una sensibilidad de 71.7% y especificidad de 66.9% aceptándolo como un marcador sustituto para predecir una colecistitis complicada (42). **Vela-Polanco et al.**, también mostraron un INL elevado de 12.48 para diferenciar a colecistitis aguda grave con una sensibilidad del 70% y especificidad del 70%, y a su vez estuvo asociada a un edad mayor, mayores complicaciones, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (41).



Aunque estos resultados sean diferentes a los obtenidos en nuestra investigación, es probable que se deba la diferencia en la definición de colecistitis grave o severa en cada estudio realizado, donde la mayoría de autores la definió como una colecistitis complicada (hemorrágica, gangrenosa, enfisematosa, perforada o xantogranulomatosa), muy diferente en nuestra investigación donde la colecistitis grave se definió según el Grado III de la TG18 (25,43). Aun así resaltaron la utilidad del INL para predecir una colecistitis severa aunque se difiera en el punto de corte.



V. CONCLUSIONES

1. El índice de neutrófilos linfocitos (INL) es útil como indicador de severidad en la colecistitis aguda al ser capaz de reducir la incertidumbre asociada con los grados de severidad presente en la enfermedad.
2. El punto de corte óptimo de INL en la curva ROC fue de 5.24, el cual tiene la posibilidad de discriminar una colecistitis no grave (leve o moderada) de una colecistitis grave.
3. Un $INL \geq 5.24$ tiene la capacidad del 86.4% de detectar la colecistitis grave cuando está presente y a su vez un $INL < 5.24$ descarta la posibilidad de desarrollarla en un 88.5 % en los pacientes evaluados en la investigación; para la práctica clínica, un obtener un $INL \geq 5.24$ tendría una probabilidad del 63.3 % de desarrollar una colecistitis grave, del mismo modo poseer un $INL < 5.24$ indicaría una alta probabilidad del 96.6 % de no tenerla.
4. Existe una correlación positiva moderada significativa entre el INL y la gravedad de la colecistitis, donde se demuestra que una elevación en la cifra de INL estaría asociado también con un incremento en la gravedad de la enfermedad.



VI. RECOMENDACIONES

1. Utilizar el INL como indicador de severidad en pacientes con colecistitis aguda y promover su uso para optimizar el manejo de la patología, ya que posee una alta capacidad de discriminar pacientes graves de los no lo son, de esa manera se podría impedir las complicaciones que puedan surgir a lo largo del desarrollo de la enfermedad.
2. Incluir el INL como parte del protocolo y de los procedimientos de rutina realizados en el servicio de emergencia cirugía y hospitalización para de esa manera ser una herramienta útil para el personal médico comprometido con el manejo oportuno de la enfermedad.
3. Instruir a los profesionales de la salud en la correcta obtención del INL y su aplicación posterior, a partir de los resultados del hemograma del paciente con colecistitis aguda, así evitar errores en su interpretación que podrían repercutir en la recuperación del paciente.
4. Fomentar la importancia de la investigación en el área de la salud en los estudiantes y personal médico, ya que brinda beneficios no solo a la formación profesional de cada individuo sino que también a la comunidad en general.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yokoe M, Takada T, Hwang T, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Descriptive review of acute cholecystitis : Japan-Taiwan collaborative epidemiological study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2017;24:319–28. Available from: <https://doi.org/10.1002/jhbp.450>
2. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions , pathophysiology , and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis : Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* [Internet]. 2007;14:15–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17252293/>
3. Mou D, Tesfasilassie T, Hirji S, Ashley SW. Advances in the management of acute cholecystitis. *Ann Gastroenterol Surg* [Internet]. 2019;3:247–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/ags3.12240>
4. Escartín A, González M, Muriel P, Cuello E, Pinillos A, Santamaría M, et al. Colecistitis aguda litiásica : aplicación de las Guías de Tokio en los criterios de gravedad. *Acad Mex Cirugía* [Internet]. 2021;89(1):12–21. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2444-054X2021000100012&script=sci_arttext
5. Castillo-Contreras O, Flores-Flores C. Mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas en la población adulta del Perú , 2010 – 2015 Ofelia Mortality from non-neoplastic digestive diseases in the adult population of Peru , 2010 - 2015. *An Fac med* [Internet]. 2019;80(1):39–44. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832019000100007&script=sci_abstract



6. Sánchez León JA. Colecistitis aguda severa según criterios de Tokio y factores asociados en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca 2017 [Internet]. Universidad de Cuenca; 2019. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/3195>
7. Monestes J, Galindo F. COLECISTITIS AGUDA. Cirugía Dig [Internet]. 2009;IV(441):1–8. Available from: <https://sacd.org.ar/wp-content/uploads/2020/05/ccuarentayuno.pdf>.
8. Cárdenas-Quirós MF. Colecistitis aguda alitiásica. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2018;3(6):3–8. Available from: <https://doi.org/10.31434/rms.v3i6.128>
9. Chocán Guerrero LP. “CARACTERÍSTICAS CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON COLECISTITIS AGUDA ATENDIDOS EN HOSPITAL DE LA AMISTAD PERÚ- COREA II - SANTA ROSA, ENERO - DICIEMBRE 2018” [Internet]. Universidad Nacional de Piura; 2019. Available from: <https://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/1631>
10. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G. Tokyo Guidelines 2018 : diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet]. 2018;25:41–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>
11. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis : a retrospective cohort study. BMC Surg [Internet]. 2014;14(100):1–7. Available from: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-14-100>
12. Velissaris D, Pantzaris N-D. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission . A series of 50



- patients. ROM J INTERN MED [Internet]. 2018;56(3):153–7. Available from: <https://www.sciendo.com/it/article/10.2478/rjim-2018-0005>
13. Monares-Zepeda E, Ríos-Ayala MA, Garza-De la Maza A. Interpretación clínica de la citometría hemática en el paciente grave. El enfoque del intensivista. Rev Mex Patol Clínica Med Lab [Internet]. 2019;66(2):100–6. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89320>
 14. Cruz-Romero C, Rodríguez-Barrera L, Godínez-Vidal A, Gómez-Contreras K, Gracida-Mancilla N. ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN SEPSIS ABDOMINAL . Rev Española Investig Quirúrgicas [Internet]. 2018;XXI(3):75–8. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6601253>
 15. Meshaal MS, Nagi A, Eldamaty A, Elnaggar W, Gaber M, Rizk H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as independent predictors of outcome in infective endocarditis (IE). Egypt Hear J [Internet]. 2019;71(13). Available from: <https://doi.org/10.1186/s43044-019-0014-2>
 16. Weedle RC, Costa M Da, Veerasingam D, Soo AWS. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications post cardiac surgery. Ann Transl Med [Internet]. 2019;7(23):778. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.11.17>
 17. Perry LA, Liu Z, Loth J, Penny-Dimri JC, Plummer M, Segal R, et al. Perioperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Mortality After Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2022;36(5):1296–303. Available from:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077021005735>)

Abstract:

18. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z, et al. Prognostic role of neutrophil – lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(45):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008624>
19. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis : A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* [Internet]. 2019;219(1):154–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
20. Şentürk M, Azgın I, Övet G, Alatas N, Betül A, Yılmaz E. The role of the mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio in peritonsillar. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;82(6):662–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.11.018>
21. Beliaev AM, Angelo N, Booth M, Bergin C. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis. *J Surg Res* [Internet]. 2016;209:93–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.09.034>
22. Hareen T, Bhaskaran A, Jaswanthi AR. Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis : a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital. *Int Surg J* [Internet]. 2017;4(1):372–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20164472>
23. Cruz Guerrero MA, Gutiérrez Félix AE. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE



- NEUTRÓFILO / LINFOCITO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN COLECISTITIS AGUDA EN EL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO – IESS DURANTE EL PERÍODO AGOSTO 2016 A JULIO 2017 [Internet]. Universidad Nacional Católica del Ecuador; 2018. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/15225>
24. Micic D, Stankovic S, Lalic N, Dukic V, Polovina S. PROGNOSTIC VALUE OF PREOPERATIVE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO FOR PREDICTION OF SEVERE CHOLECYSTITIS Kratak sadr`aj. J Med Biochem 2018; [Internet]. 2018;37(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294096/>
25. Meena LN, Saxena M. Neutrophil to Lymphocyte Ratio : A New Marker For Early Insight Into Severity of Cholecystitis : An Observational Study. IOSR J Dent Med Sci [Internet]. 2018;17(1):48–51. Available from: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol17-issue1/Version-9/I1701094851.pdf>
26. CABALLERO ALVARADO JA. UTILIDAD DE LA RAZÓN PREOPERATORIA DE NEUTROFILOS – LINFOCITOS EN PREDECIR COLECISTITIS AGUDA SEVERA EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO - ENERO DEL 2012 A JULIO DEL 2015 [Internet]. Universida Privada Antenor Orrego; 2015. Available from: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/2763>
27. Rojas Malpartida BAP. “ Índice de neutrofilos / linfocitos asociados a colecistitis aguda en pacientes adultos del servicio de cirugía del Hospital II Vitarte-Essalud de Enero del 2016 a J unio del 2017 ” [Internet]. Universidad Ricardo Palma;



2018. Available from:
https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UCSM_cbed0371fe6a983cfb1e4cf213e9d35e
28. Reyes Loaiza YM. “RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD PARA COLECISTITIS AGUDA: CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS AREQUIPA 2009-2019” [Internet]. Universidad Católica Santa María; 2020. Available from:
<http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/9998>
29. Gutierrez Araujo VS, Hernández Santos EE. Índice neutrófilo - linfocito como predictor de severidad en colecistitis aguda litiásica [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2022. Available from:
<https://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/18792>
30. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, et al. Vesícula Biliar y sistema biliar extrahepático. In: F. Charles Brunicardi, MD F, editor. SCHWARTZ PRINCIPIOS DE CIRUGÍA. 11 Edición. México, D. F.: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.; 2020. p. 1889.
31. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sistema biliar. In: SABISTON TRATADO DE CIRUGÍA Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 20 Edición. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2018. p. 2149.
32. Hall JE. GUYTON Y HALL. TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA 13 ED.pdf. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2016. p. 1168.
33. Adachi T, Eguchi S, Muto Y. Pathophysiology and pathology of acute cholecystitis: A secondary publication of the Japanese version from 1992. J



- Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet]. 2021;0:1–5. Available from:
<https://doi.org/10.1002/jhbp.912>
34. Coto FM. CIRUGÍA GENERAL COLECISTITIS CALCULOSA AGUDA :
DIAGNÓSTICO Y MANEJO. Rev MEDICA COSTA RICA Y Centroam
[Internet]. 2016;LXXIII(618):97–9. Available from:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161s.pdf>
35. Alberto C, Jeong M, Koh K. Bases moleculares de la sepsis. Rev la Fac Med
[Internet]. 2014;57(3):9–21. Available from:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422014000300009
36. ŞahİN L, Gül HF, Dolanbay T, Makav M, Aras M. The Efficacy of Blood
Parameters and Its Derivatives in the Diagnosis of Acute Cholecystitis. Med J
Mugla Sitki Kocman Univ [Internet]. 2020;7(3):135–40. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/347975504_The_Efficacy_of_Blood_Parameters_and_Its_Derivatives_in_the_Diagnosis_of_Acute_Cholecystitis
37. Ambe PC, Papadakis M, Zirngibl H. A proposal for a preoperative clinical
scoring system for acute cholecystitis. J Surg Res [Internet].
2015;23(September):1–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.09.010>
38. Celis de la Rosa A de J, Labrada Martagón V. Bioestadística. Tercera Ed.
[México, D. F.]: Editorial El manual Moderno, S.A. de C.V.; 2014.
39. del Valle Benavides AR. Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus
aplicaciones. [Internet]. Universidad de Sevilla; 2017. Available from:
<https://idus.us.es/handle/11441/63201>



40. Schwartz A. Diagnostic Test Calculator [Internet]. p. 1–2. Available from:
<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>
41. Vela-Polanco FF, Pinillos-Somalo A, Escartin-Arias A, Jara-Quezada JH, Gonzalez-Daigües ML, Salvador-Roses H, et al. THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AS A SIMPLE TOOL TO PREDICT SEVERE ACUTE CHOLECYSTITIS AND MORTALITY. *Int Hepato-Pancreato-Biliary Assoc* [Internet]. 2021;23(January):S947–8. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.08.599>
42. Mahmood F, Akingboye A, Malam Y, Thakkar M, Jambulingam P. Complicated Acute Cholecystitis: The Role of C- Reactive Protein and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Predictive Markers of Severity. *Cureus* [Internet]. 2021;13(2). Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006862/>
43. Ay S, Tanrikulu C Sen. Diagnostic utility of neutrophil lymphocyte ratio in acute complicated cholecystitis. *Ann Med Res* [Internet]. 2019;26(2):135–8. Available from: <https://www.bibliomed.org/?mno=9416>

ANEXOS

ANEXO 1: Cuadro de Operacionalización de las variables

Variables	Definición conceptual	Indicadores	Categorías	Medida	Tipo
Edad	Número de años del paciente cuando fue hospitalizado.	Fecha de nacimiento		Discreta	Cuantitativa
Sexo	Características biológicas o fisiológicas determinadas al nacer.	Sexo	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Severidad de la colecistitis	Nivel de gravedad presente en la colecistitis aguda.	Clasificación de severidad de la colecistitis según la guía de Tokio 2018	Grado I Grado II Grado III	Ordinal	Cualitativa
Colecistitis grave	Colecistitis que supone un riesgo serio para la salud del paciente.	Grado III (TG18)	No grave Grave	Nominal dicotómica	Cualitativa
INL	Índice obtenido a partir de la división del recuento total de Neutrófilos y el recuento total de Linfocitos.	Razón entre Neutrófilos/linfocitos		Continua	Cuantitativa
INL alto	INL por encima del promedio que indica gravedad de la enfermedad.	INL mayor o igual a 5.24	Si No	Nominal	Cualitativa

Fuente: Elaborado por el autor.



ANEXO 2: Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N°:		
Edad:		
Sexo:	Masculino	
	Femenino	

Hemograma	Neutrófilos	
	Linfocitos	
	INL	

CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD TG18

III	GRAVE
	Hipotensión que requiere tratamiento
	Disminución del nivel de conciencia
	Relación PaO ₂ /FiO ₂ <300
	Oliguria, creatinina >2,0 mg/dl
	PT-INR >1,5
	Recuento de plaquetas <100.000/mm ³
II	MODERADO
	Glóbulos blancos (>18 000/mm ³)
	Masa sensible palpable en el CSD
	Duración de las quejas >72 h.
	Colecistitis gangrenosa, absceso pericolecístico, absceso hepático, peritonitis biliar, colecistitis enfisematosa
I	LEVE
	No grado III ni II

Fuente: Este instrumento de recolección de datos fue modificado en base al instrumento utilizado en el estudio de investigación de Gutierrez y Hernández: “Índice neutrófilo - linfocito como predictor de severidad en colecistitis aguda litiásica” (2022, pág. 23) (29).