

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**“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 Junio del 2017”**

Presentado por el Bachiller:

Brey Antoni Polienski Rojas Malpartida

Tesis para para optar el título de Médico Cirujano

Asesor de tesis:
Mg. Daisy Dalmira Sánchez Padilla

Lima - Perú

-2018-

Agradecimientos

Hoy quiero agradecer a todos aquellos sin rostro, aquellos que lloran la partida y rezan a la esperanza. Hoy quiero recordarlos, secar sus lágrimas y ayudar en sus plegarias.

Agradecer a mis padres, Brey y María, que con aquellas manos amorosas y firmes nos brindaron caricias a sus dos niños, el pan y un suspiro entregados al futuro.

A Ernie, mi hermano, por ser mi columna y soporte, oído y abrazo, el mejor hermano del mundo.

Al Director de tesis, Dr. Jhony De La Cruz Vargas por enseñarnos que la investigación es la puerta a nuevos conocimientos que ayudarán al desarrollo de la medicina en beneficio de los que más lo necesitan.

A mi Asesor de Tesis de Grado, Mg. Daisy Sanchez Padilla por la ayuda y dedicación brindada al momento de realizar la Tesis de grado.

DEDICATORIA

A mis abuelos

A los que están en la tierra como en el cielo

a ustedes que extraño y recuerdo

les dedico mi esfuerzo

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre el valor del índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la severidad de la colecistitis aguda (CA) en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017

Materiales y métodos: Tipo de diseño no experimental, tipo de estudio analítico y transversal. La población de estudio fue de 210 pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda. Se realizó el análisis estadístico en el programa Spss, utilizándose la curva de ROC y el índice de Youden para encontrar el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad para luego usar la prueba de Chi cuadrado para encontrar una asociación entre las variables a estudiar.

Resultado: La población comprendió de 210 pacientes de los cuales presentaron una edad promedio de 44.7 años, del total de la muestra 19% (n=40) fue del sexo masculino y 81% (n=170) del sexo femenino. Se presentó 70% (n=147) casos de CA leve, 28.6% (n=60) de CA moderada y 1.4% (n=3) de CA severa. Se realizó una curva de ROC para determinar un INL de >4.7 con una sensibilidad del 91% y especificidad del 90% para colecistitis moderada ($p<0.01$) y un INL de >12 con sensibilidad del 66% y especificidad del 92% para colecistitis severa ($p=0.055$).

Conclusiones: Se concluyó que existe una asociación entre el aumento del INL y el aumento de la severidad de la colecistitis aguda, teniendo como punto de corte un INL mayor a 4.7 para CA moderada, siendo estadísticamente significativo y un $\text{INL}>12$ para severa, no siendo estadísticamente significativa.

Palabras claves: Colecistitis aguda, severidad, neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos.

Abstract

Objective: To determine the association between the value of the ratio neutrophil / lymphocyte (INL) and the severity of acute cholecystitis (CA) in adult patients hospitalized in the surgery service of the II Vitarte-ESSALUD hospital from January 2016 to June 2017.

Materials and methods: Type of non-experimental design, type of analytical and cross-sectional study. The study population was 210 patients diagnosed with acute cholecystitis. Statistical analysis was carried out in the Spss program, using the ROC curve and the Youden index to find the cut-off point with the best sensitivity and specificity and then use the Chi-square test to find an association between the variables to be studied.

Result: Our population comprised of 210 patients of which they had an average age of 44.7 years, of the total sample 19% (n = 40) were male and 81% (n = 170) were female. There were 70% (n = 147) cases of mild CA, 28.6% (n = 60) of moderate CA and 1.4% (n = 3) of severe CA. An ROC curve was performed to find an INL of > 4.7 with a sensitivity of 91% and specificity of 90% for moderate cholecystitis (p <0.01) and an INL of > 12 with sensitivity of 66% and specificity of 92% for cholecystitis severe (p = 0.055).

Conclusions: It was concluded that there is an association between the increase in INL and the increase in the severity of acute cholecystitis, with a cut-off point greater than 4.7 for moderate CA, being statistically significant and an INL > 12 for severe. Meaningful.

Key words: Acute cholecystitis, severity, neutrophils, lymphocytes, neutrophil index / lymphocytes.

Indice de Contenido

Agradecimientos.....	2
Resumen	4
Abstract.....	5
Indice de Contenido.....	7
Indice de Graficos.....	9
Indice de Tablas.....	10
I. Introducción.....	12
II. Capítulo I: PLANTEAMIENTO DEL Problema	14
1.1 Descripción de la realidad del problema	14
1.2 Formulación del problema.....	15
1.3 Justificación.....	15
1.4 Objetivos.....	16
III. Capítulo II: Marco Teórico.....	17
2.1 Antecedentes de investigación.....	17
2.2 Marco teórico.....	20
IV. Capítulo III: Hipótesis	31
3.1 Hipótesis:	31
V. Capítulo IV: Metodología.....	32
4.1 Tipo y diseño de la investigación	32
4.2 Definiciones operacionales.....	32
4.3 Operacionalización de variables	32
4.4 Procedimiento para la recolección de datos	33
4.5 Instrumentos a utilizar y métodos para el control de la calidad de los datos	33
4.6 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos.....	34
4.7 Procesamiento y análisis de datos	34
VI. Capítulo V: Resultados Y Discusión.....	35
5.1 Resultados.....	35
5.2 Discusión de los resultados	46
VII. Capítulo VI: Conclusiones Y Recomendaciones.....	51

6.1 Conclusiones.....	51
6.2 Recomendaciones	51
ANEXOS	58
ANEXOS A	59
Anexo 1: Matriz de Consistencia.....	60
Anexo 2: Ficha de recolección de datos.	62
Anexo 3: Ficha de recolección de datos.	64
ANEXOS B	67
Anexo 1: Acta de aprobación de proyecto de tesis.....	68
Anexo 2: Carta de compromiso del asesor de tesis	69
Anexo 3: Carta de aprobación del proyecto de tesis	71
Anexo 4: Carta de aceptación de ejecución de la tesis por la sede hospitalaria	72
Anexo 5: Acta de aprobación de borrador de tesis	74
Anexo 6: Turnitin	75
Anexo 7: Certificado de asistencia al curso taller de tesis	77

Indice de Graficos

Gráfica 1: Distribución de pacientes en relación al sexo.....	36
Gráfico 2: Distribución de colecistitis en relación a la severidad	37
Gráfico 3. Curva ROC 1.....	38
Gráfico 4. Curva ROC 2.....	40
Gráfico 5. Asociación entre el INL y la colecistitis aguda leve.	42
Gráfico 6. Asociación entre el INL y la colecistitis aguda moderada.	43
Gráfico 7. Asociación entre el INL y la colecistitis aguda severa.....	44
Gráfico 8. Asociación entre el INL y el sexo de los pacientes.....	45
Gráfico 9. Asociación entre el grado de colecistitis aguda y sexo de pacientes.....	46

Indice de Tablas

Tabla 1. Características demográficas y preoperatorias de los pacientes que se sometieron a una colecistectomía.....	35
Tabla 2. Curva ROC 1.....	37
Tabla 3. Asociación entre el INL (punto de corte 4.7) y el grado de severidad de la colecistitis aguda.	39
Tabla 4. Curva ROC 2.....	40
Tabla 5. Asociación entre el INL (punto de corte 12.0) y el grado de severidad de la colecistitis aguda.	41

I. Introducción

La colecistitis aguda es una de las patologías gastrointestinales más comunes en el ingreso hospitalario, debido en su mayoría a una obstrucción del conducto cístico por la presencia de un lito. Estos cálculos son más frecuentes en el sexo femenino, personas obesas y mayores de 40 años.

Habitualmente las personas con colelitiasis no presentan sintomatología y pueden permanecer muchos años así y no requerir tratamiento alguno. El proceso inflamatorio vesicular inicia al obstruirse el conducto cístico o enclavarse el lito en el bacinete provocando así la colecistitis aguda.

En cuanto a la tasa de mortalidad se informa que va alrededor del 1% y que puede aumentar debido a un mayor grado de colecistitis aguda, mayor edad y retraso en el diagnóstico llegando a un 21%, motivo por el cual se debe implementar nuevas y mejores pruebas diagnósticas así como pruebas que ayuden a predecir la gravedad del cuadro de colecistitis aguda, evitando así una alta tasa de complicaciones y muertes.

Se ha informado de múltiples scores para poder predecir la severidad de la colecistitis aguda, como es el caso del uso de PCR, APACHE II, Glasgow, y recientemente el uso de procalcitonina. Sin embargo se debe recopilar más información y así poder estandarizar su uso en la práctica médica. Entre uno de estos scores está el índice de neutrófilos linfocitos, índice que toma importancia por ser una prueba accesible a la gran mayoría de centros hospitalarios además de contar con múltiples estudios en diversas áreas médicas como predictor de gravedad. La importancia de este estudio radica en encontrar una prueba que ayude a determinar el grado de colecistitis, de la mano del examen clínico, para una mejor toma de decisiones en la práctica médica diaria.

II. Capítulo I: PLANTEAMIENTO DEL Problema

1.1 Descripción de la realidad del problema

El dolor abdominal es una de los principales síntomas encontrados en la emergencia médica, siendo una de las causas la afección por cálculos biliares (litiasis biliar) como una patología común del tubo digestivo.

La prevalencia de colelitiasis en la población adulta varía entre el 10% a 22%¹ siendo más común en mujeres y personas mayores de 40 años.² La posibilidad de que estos cálculos se presenten como una colecistitis aguda (CA) es del 20% en los pacientes con enfermedad sintomática, con amplia variación en la gravedad.³ Se informa que en necropsias realizadas se muestra una prevalencia de litiasis vesicular de 11 a 36%.⁴

La mortalidad general de los pacientes con colecistitis aguda se informa es de alrededor del 0.6% al 1%.^{4, 5} Sin embargo, en adultos mayores y pacientes con comorbilidades significativas, la mortalidad puede aumentar de 3% a 6%⁵ teniendo un pico entre 70 y 75 años.⁶ Se debe tener en cuenta que la mortalidad depende de la gravedad de la colecistitis aguda. Lee et al. reportaron menos del 1% de mortalidad en casos leves y 21% en casos graves.⁶

En cuanto a Perú, la colelitiasis es una importante causa de hospitalización llegando a ubicarse en el segundo lugar como causa de internamiento⁷, y primer lugar como causa de egresos hospitalarios entre los años 2002 y 2010 en departamentos como Arequipa, Cusco, Huancavelica, Huánuco, Junín, Loreto, Moquegua, Pasco y Puno.⁸

La colecistitis aguda es parte del diagnóstico diferencial de un abdomen agudo y es necesario contar con un instrumento que sea capaz de no solo cuantificar la severidad sino también de dar pronóstico a futuro. Se ha sugerido varias puntuaciones, incluyendo el índice neutrófilo a linfocito (INL), la puntuación pronóstica de Glasgow modificada, la proporción de plaquetas a linfocitos, niveles de procalcitonina, etc. De estas, el INL recibe mayor importancia, ya que es resultado fácil de obtener y no implica ningún costo adicional pues utiliza los resultados de un hemograma completo que está al

alcance de muchos centros hospitalarios. El INL se deriva de las proporciones de recuentos de neutrófilos y linfocitos, ambos de los cuales son subpoblaciones de leucocitos mayores.⁹ La inflamación, por lo general, desencadena la liberación de metabolitos del ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas que resultan en un aumento de neutrófilos, también llamado neutrofilia. Simultáneamente, el estrés inducido por el cortisol da como resultado una linfopenia relativa y, por tanto, la INL representa con precisión el proceso inflamatorio en curso.¹⁰ Un aumento de INL se ha asociado con apendicitis perforada aguda, abscesos periamigdalinos, endocarditis infecciosa, infección sanguínea y shock séptico, deterioro de la función ventricular izquierda después de un infarto de miocardio, peor resultado neurológico después de la hemorragia intracerebral aguda, y aumento de la mortalidad por cáncer.¹¹

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación entre el valor del índice de neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017?

1.3 Justificación

El presente trabajo se realiza con el fin de obtener una base de datos fiable que indique una asociación entre la elevación del índice neutrófilos/linfocitos y colecistitis aguda, lo cual servirá posteriormente para tomar acciones acerca de las estrategias de salud que se deberían implementar en el Hospital II Vitarte-ESSALUD

La colecistitis aguda severa es una gran causa de morbimortalidad entre las personas que la padecen, constituyendo un problema de salud pública y una pesada carga social y económica tanto en la vida humana como en los gastos de asistencia médica y hospitalaria.

El mejoramiento de los conocimientos, actitudes y estrategias sanitarias ayudarán a identificar complicaciones de la colecistitis aguda lo cual contribuirá a una menor tasa de morbimortalidad.

1.4 Objetivos

- General:
 - Determinar la asociación entre el valor del índice de neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017
- Específicos
 - Identificar la asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y la colecistitis aguda leve en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.
 - Identificar la asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y la colecistitis aguda moderada en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.
 - Identificar la asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y la colecistitis aguda severa en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.
 - Identificar la prevalencia y las características epidemiológicas de los pacientes adultos con colecistitis aguda hospitalizados en el servicio de cirugía.

III. Capítulo II: Marco Teórico

2.1 Antecedentes de investigación

Índice neutrófilos – linfocitos como predictor de gravedad en pacientes diagnosticados de abdomen agudo. E. Granda, M. Guillen. En el año 2015, plantearon como objetivo: determinar si el Índice neutrófilos linfocitos tiene utilidad como predictor de gravedad en pacientes diagnosticados de abdomen agudo. Se obtuvo el INL de 541 pacientes de 16 a 64 años con el diagnóstico de patología abdominal aguda que se hospitalizaron en el servicio de cirugía de un hospital de tercer nivel. La investigación concluyó que el INL aumenta según la respuesta inflamatoria producida en cada fase de la historia natural de la enfermedad, incrementándose la especificidad con un descenso consecuente de la sensibilidad. En el caso de colecistitis aguda hubo 117 casos y el punto de corte del INL fue de 1.43 ($p > 0.05$) y el OR de 1.56 (IC 0.751 – 3.261).¹²

The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. Sang Kuon Lee, Sang Chul Lee, Jae Woo Park, and Say-June Kim, en el año 2014, plantearon como objetivo: evaluar la utilidad del INL como indicador pronóstico en pacientes con colecistitis e identificar un valor INL relevante que discrimina entre colecistitis simple y grave. Se obtuvo una muestra comprendida por 503 pacientes con colecistitis simple (79,6%) y 129 pacientes con colecistitis grave (20,4%). El INL de 3,0 podría predecir colecistitis grave con 70,5% de sensibilidad y 70,0% de especificidad. La investigación concluyó que una $INL \geq 3,0$ se asoció significativamente con colecistitis grave y una estancia hospitalaria prolongada en pacientes sometidos a colecistectomía. Por lo tanto, el INL preoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía debido a colecistitis parecía ser un marcador sustituto útil para colecistitis grave.¹³

Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis, Andrei M. Beliaev MD, Neville Angelo FRCPA, Michael Booth FRACS y Colleen Bergin FRACR. En el año 2017, plantearon como objetivo: evaluar el valor de corte discriminativo del ILR en CA y en las categorías leve y moderada-grave de CA. El segundo objetivo fue comparar la capacidad de discriminación del INL frente al

CMI y el PCR en pacientes con CA. Se obtuvo que una unidad de aumento en el NLR se asoció con un aumento de 2,5 veces en las probabilidades de CA (odds ratio = 2,48; 95% intervalo de confianza [IC], 01.05 a 04.01; $P < 0,0005$). Los valores de corte de NLR de 4,1 (95% CI, 3,42 a 4,79), 3,25 (IC del 95%, 1,95 a 4,54) y 4,17 (95% CI, 3,76 a 4,58) eran de diagnóstico para la CA leve, moderada y severa respectivamente. Se concluyó que la ILR puede ser considerada como un biomarcador inflamatorio potencial de CA. ¹⁴

Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis: a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital, Karthik Hareen T. V. K.*, Bhaskaran A., Jaswanthi A. R. en el año 2016, plantearon como objetivo: evaluar la utilidad del INL como indicador pronóstico en pacientes con Colecistitis, y para identificar un valor de relación relevante que discrimina entre colecistitis simple y severa. La población estudiada fue de 250 pacientes con colecistitis simple (69,63%) y 109 pacientes con colecistitis grave (30,36%). El NLR de 3,0 podría predecir colecistitis grave con 70,5% de sensibilidad y 70,0% de especificidad. Una mayor INL ($\geq 3,0$) se asoció significativamente con la edad avanzada ($p = 0,001$), sexo masculino ($p = 0,001$), mayor tiempo de operación ($p < 0,001$), mayor incidencia de complicaciones postoperatorias ($p = 0,056$) y prolongación de la estancia hospitalaria ($p < 0,001$). Se concluyó que un $NLR \geq 3,0$ se asoció significativamente con colecistitis grave y estancia hospitalaria prolongada en pacientes sometidos a colecistectomía. Por lo tanto, el NLR preoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía debido a colecistitis parecía ser un marcador sustituto útil para colecistitis grave. ¹⁵

Valoración del uso del índice neutrófilo-linfocito (INL) como nuevo marcador pronóstico en las colecistitis agudas, Álvarez Peña, Estíbaliz; Peinado Iribar, Begoña; Castell, José; Funes, Tania; Cristóbal, Lidia; Ayuela, Susana; Díaz Domínguez, Joaquín, en el año 2016, plantearon como objetivo: analizar la utilidad del INL como marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda grave. Se encontró que el INL en todos los pacientes al momento del ingreso a urgencias, tuvo un valor superior a 3 en la mayoría de los casos, evidenciándose cifras de hasta 108. El 18% de los pacientes fallecieron durante el ingreso. Se concluyó que el INL es un marcador a tener en cuenta como herramienta pronóstica para determinar la gravedad de pacientes con colecistitis aguda. Además, su obtención es sencilla, rápida y barata, por

lo que sería recomendable realizar más estudios para poder protocolizar su uso y facilitar un diagnóstico precoz que mejore el enfoque terapéutico. ¹⁶

Utilidad de la razón preoperatoria de neutrófilos – linfocitos en predecir colecistitis aguda severa en el Hospital Regional Docente de Trujillo - enero del 2012 a julio del 2015. Jose Caballero, Katherine Lozano, en el año 2015, plantearon como objetivo: evaluar si la razón preoperatoria de neutrófilo – linfocitos es un predictor de colecistitis aguda severa en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de enero de 2012 a julio del 2015. Se encontró que el rendimiento de la INL, es un punto de corte de 3, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron 83,33%, 71,69%, 34,19% y 96,06% respectivamente, con un área bajo la curva del 0,91. Se concluyó que la razón neutrófilos - linfocitos es útil en la predicción de colecistitis aguda severa con una exactitud diagnóstica del 91%. ¹⁷

Ratio of neutrophil to lymphocyte count as a predictor of length of stay in acute cholecystitis. K Patel, A Wagstaff, S Mirza. En el año 2013, plantearon como objetivo: evaluar el uso de INL como un marcador sustituto de la gravedad de la colecistitis en la predicción de la duración de la estancia hospitalaria para los casos agudos. Se encontró que la duración de la estancia varió de 1 a 29 días (mediana 4 días). Un $NLR > 11$ ($n = 17, 33\%$) se asoció con una mayor índice de estancia hospitalaria (mediana 9 días, 4-29 días) en comparación con un $INL < 11$ (mediana 4 días, 1-9 días). Se concluyó que los resultados preliminares indican que el INL parece ser predictivo de la duración de la estancia en los pacientes ingresados con colecistitis aguda. ¹⁸

Role of complete blood counts parameters in diagnosis of acute cholecystitis. Ayetullah Temizi, Yilmaz Özdemir, Adem Aslan, Mustafa Taner Bostanci, Güsen Atasoy, Mehmet Ali Çaparlar, Yavuz Albayrak. En el año 2017, plantearon como objetivo: evaluar el valor diagnóstico del INL, PLR, MPV y RDW en pacientes con colecistitis aguda. Se encontró que el INL fue estadísticamente significativo en pacientes con colecistitis aguda con un $p < 0.05$. Se concluyó que el índice neutrófilos/linfocitos presenta una alta sensibilidad y especificidad y sugiere como ayuda en el diagnóstico de colecistitis aguda ya que la relación es barata, de fácil uso y rápida evaluación. ¹⁹

Neutrophil lymphocyte ratio in outcome prediction after emergency abdominal surgery in the elderly. PG Vaugahn, JRE Rees, EN Rey. En el año 2012, plantearon como

objetivo identificar predictores útiles del resultado quirúrgico en pacientes de edad avanzada mayores de 80. Se encontró que un conjunto de datos independiente (n = 84) confirmó que la relación N / L era un factor pronóstico a los 30 días (p = 0,001), a los 6 meses (p < 0) y a los 12 meses (p=0.001). Se concluye que la relación N / L es una medida preoperatoria fácilmente calculable que puede tener utilidad en la predicción del resultado después de la cirugía abdominal de emergencia en los ancianos. ²⁰

Clinical Importance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Differential Diagnosis of Acute Cholecystitis and Cholelithiasis. İlyas Ertok¹, Onur Karakayalı, Dilber Ucoz Kocasaban. En el año 2016, plantearon como objetivo investigar el valor diagnóstico de RNL en pacientes con colecistitis aguda. Se encontró que las puntuaciones promedio de NLR fue de $8,78 \pm 6,3$ en el grupo de AC, $2,93 \pm 1,69$ en el grupo con colelitiasis y $3,72 \pm 4,02$ en el grupo sin patología (p < 0,001). Se concluyó que el NLR fue significativamente mayor en los pacientes con colecistitis aguda en comparación con los otros dos grupos. NLR es una valiosa pieza de datos que se pueden utilizar con otros marcadores de inflamación en el diagnóstico de colecistitis aguda. ²¹

2.2 Marco teórico

Anatomía:

Vesícula biliar: La vesícula biliar tiene forma de saco con un tamaño de alrededor de 7 a 10 cm de largo y una capacidad de 30 a 50 ml; cuando existe una obstrucción se puede distender notablemente y contener hasta 300 ml. Se encuentra en la superficie inferior del hígado alineada en los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo. Se divide en cuatro áreas anatómicas: fondo, cuerpo, infundíbulo y cuello. El fondo tiene un extremo ciego y redondeado que se extiende, en condiciones normales, 1 a 2 cm más allá del borde del hígado. Contiene gran parte del músculo liso del órgano, mientras que el cuerpo presenta la mayor cantidad de tejido elástico. El cuello tiene un área en forma de embudo que se une al conducto cístico y tiene una pequeña curvatura que se encuentra en la parte más profunda de la vesícula biliar que se extiende hacia la porción libre del ligamento hepatoduodenal. La capa peritoneal que cubre al hígado también reviste el fondo y la parte inferior de la vesícula. Pero también se puede dar el caso donde la vesícula se recubre completamente y se suspende de la superficie inferior del hígado en el mesenterio. La irrigación arterial de la vesícula biliar procede de la arteria cística que

se origina en la rama derecha de la arteria hepática propia. El drenaje venoso del cuello de la vesícula biliar se da por las venas císticas. Estas venas, pequeñas y múltiples, pasan de manera directa hacia el hígado o pueden drenar en el hígado a través de la vena porta hepática. Las venas del fondo y el cuerpo de la vesícula pasan directamente a la cara visceral del hígado y drenan en los sinusoides hepáticos.^{22, 23, 24}

Conductos biliares: Los conductos biliares transportan bilis desde el hígado hacia el duodeno. Los hepatocitos producen bilis y lo secretan hacia los conductillos biliares que se forman entre ellos. Los conductillos drenan a pequeños conductos interlobulillares y luego en conductos biliares mucho más grandes que forman la tríada portal intrahepática (ramas de la vena porta hepática y la arteria hepática propia, y ramas de los conductos biliares), estos se fusionarán para formar los conductos hepáticos para luego dar paso a los conductos hepáticos derecho e izquierdo. El conducto hepático izquierdo es más grande que el derecho y posee mayor propensión a dilatarse como consecuencia de una obstrucción distal. Los dos conductos hepáticos se unen para formar un conducto hepático común, cerca de su origen en el hígado. El conducto hepático común tiene 1 a 4 cm de longitud y un diámetro de 4 mm; se encuentra frente a la vena porta y a la derecha de la arteria hepática, en su parte distal se une por la derecha con el conducto cístico para formar el conducto colédoco. El colédoco tiene alrededor de 7 a 11 cm de longitud y 5 a 10 mm de diámetro. La porción supraduodenal se dirige hacia abajo en el borde libre del ligamento hepatoduodenal, por la derecha de la arteria hepática y adelante de la vena porta. La porción retroduodenal del colédoco tiene una curvatura hacia atrás de la primera porción del duodeno y se dirige por la vena porta y las arterias hepáticas. La porción pancreática también presenta una curvatura por detrás de la cabeza del páncreas en un surco para luego atravesar y penetrar en la segunda parte del duodeno donde se une al conducto pancreático. El colédoco sigue en dirección oblicua y abajo dentro de la pared del duodeno 1 a 2 cm antes de abrirse en la ampolla de Vater, alrededor de 10 cm con respecto del píloro.

Las arterias que irrigan al conducto colédoco son: la arteria cística, que irriga la porción proximal; la rama derecha de la arteria hepática propia, que perfunde la parte media del conducto y la arteria pancreatoduodenal superior posterior y la arteria gastroduodenal, que irrigan la porción retroduodenal del conducto. El drenaje venoso de la porción proximal del conducto colédoco y de los conductos hepáticos suelen entrar directamente en el hígado. La vena pancreatoduodenal superior posterior drena la porción

distal del conducto colédoco y drena en la vena porta hepática o en una de sus tributarias.^{24, 25}

Fisiología: La bilis proveniente del hepatocito tiene dos funciones principales. Primero, permite la excreción de toxinas mediante el transporte de bilis. Segundo, permite la absorción de la gran mayoría de los lípidos. La bilis es secretada a los canalículos biliares, estos canalículos se unirán para formar conductos biliares pequeños, cada uno de los cuales pasará a formar parte de una triada portal. Alrededor de 5 triadas portales en promedio se asocian y dan lugar a un lóbulo hepático, la unidad funcional más pequeña del hígado y que se reconoce por su vénula hepática terminal central. En la cara opuesta a la superficie canalicular del hepatocito se encuentra la superficie sinusoidal, que está en contacto con el espacio de Disse. En esta área de contacto, el hepatocito es responsable de la absorción de los componentes de la bilis, lo que resulta importante en la circulación entero hepática de la bilis. Una vez absorbidos dichos componentes y secretados a los canalículos biliares, las uniones herméticas del árbol biliar mantienen estos componentes dentro de la vía secretora biliar. La secreción de los componentes de la bilis al árbol biliar supone un importante estímulo para el flujo biliar; el volumen del flujo biliar es un proceso osmótico. Las sales biliares se combinan formando estructuras esféricas denominadas micelas y, en sí mismas, no generan actividad osmótica. Sin embargo, los cationes que son segregados al árbol biliar junto con el anión de la sal biliar proporcionan la carga osmótica necesaria para conducir agua al interior del conducto y aumentar el flujo, con objeto de preservar la neutralidad electroquímica de la bilis. Por esta razón, la bilis mantiene una osmolaridad comparable a la del plasma. Aunque cierto flujo biliar es independiente de las sales biliares y sirve para eliminar del organismo toxinas y metabolitos, gran parte del flujo depende de estímulos neurales, humorales y químicos. La actividad vagal induce secreción biliar, del mismo modo que la hormona gastrointestinal secretina. La colecistocinina (CCK), segregada por la mucosa intestinal, actúa induciendo la secreción del árbol biliar y la contracción de la pared de la vesícula biliar y, en consecuencia, aumenta la excreción de bilis al intestino. Las sales biliares tienen su origen en el colesterol y son segregadas a los canalículos biliares como ácido cólico y su metabolito, el ácido desoxicólico. En realidad, el hígado fabrica solo una pequeña cantidad del total de sales biliares que se utilizan diariamente ya que la mayoría de las sales biliares son recicladas tras su uso en la luz intestinal.

Después del paso al tubo intestinal y de la reabsorción en el íleon terminal, los ácidos biliares son transportados de vuelta al hígado unidos a la albumina para su reciclaje. Menos del 5% de las sales biliares se pierden a diario con las heces. Cuando cantidades importantes de sales biliares llegan a la luz del colon, la potente actividad detergente de las mismas puede causar inflamación y diarrea.

El paso por el espacio de Disse de las sales biliares permite la captación por parte del hepatocito, en un eficiente proceso en el que intervienen cotransporte del sodio y vías independientes del sodio. En la vía independiente del sodio, menos específica, se produce transporte de diversos aniones orgánicos, incluida la bilirrubina no conjugada o indirecta. El transporte de sales biliares a través de la membrana canalicular es el paso limitante en la excreción de sales biliares. Dada la amplia diferencia en cuanto a concentración de sales biliares, el transporte de bilis hasta un gradiente extremo de concentración es dependiente del trifosfato de adenosina (ATP). Además de sales biliares, la bilis contiene proteínas, lípidos y pigmentos. Los principales componentes lipídicos de la bilis son los fosfolípidos y el colesterol. Estos lípidos no solo eliminan el colesterol de las lipoproteínas de alta y baja densidad, sino que también actúan protegiendo a los hepatocitos y colangiocitos de la naturaleza tóxica de la bilis. La mayor parte del colesterol biliar procede de lipoproteínas circulantes y de la síntesis hepática. Por consiguiente, la secreción biliar de colesterol sirve en realidad para excretar colesterol del organismo. Estos lípidos forman micelas y permiten la absorción de lípidos de la dieta. Aunque el colesterol, las sales biliares y los fosfolípidos desempeñan un importante papel en la homeostasis nutricional, la bilis actúa, además, como ruta principal de eliminación de toxinas endógenas y exógenas. Uno de los ejemplos de este sistema de eliminación es el de la bilirrubina. Los pigmentos biliares, como la bilirrubina, son productos de descomposición de la hemoglobina y la mioglobina. Son transportados por la sangre unidos a la albumina hasta el hepatocito. Aquí, son trasladados al retículo endoplásmico y conjugados para formar glucuronidos de bilirrubina, conocidos también como bilirrubina conjugada o directa. Los pigmentos biliares son los que dan color a la bilis y, cuando son convertidos en urobilinogeno por acción de las enzimas bacterianas en el intestino, aportan a las deposiciones su color característico.

En ayunas, la bilis segregada pasa por el árbol biliar hasta el intestino, donde es reabsorbida. Además, la bilis se acumula en la vesícula biliar, que actúa como lugar

extra hepático de depósito de la secreción biliar. Para almacenar las secreciones biliares, la vesícula biliar es enormemente eficaz en cuanto a absorción de agua y a la consiguiente concentración de componentes biliares. Esta absorción es un proceso osmótico que tiene lugar mediante transporte activo de NaCl. Con la absorción de NaCl y agua a través del epitelio de la vesícula biliar, la composición química de la bilis cambia en la luz de la vesícula. Los aumentos en la concentración del colesterol, así como del calcio que no es absorbido de forma tan eficaz, conducen a una pérdida de estabilidad de las vesículas de colesterol fosfolípido. Esta reducida estabilidad predispone a la nucleación de dicho reservorio de colesterol y, en consecuencia, a la formación de cálculos de colesterol. El cuello de la vesícula biliar y el conducto cístico segregan también glucoproteínas que contribuyen a proteger la vesícula biliar de la actividad detergente de la bilis. Estas glucoproteínas favorecen también la cristalización del colesterol. La vesícula biliar se llena mediante un mecanismo retrógrado. Con un incremento de la actividad tónica del esfínter de Oddi en ayunas, la presión en el colédoco se eleva. Este aumento de presión permite el llenado de la vesícula biliar, que tiene menor presión intraluminal y puede contener 600 ml de la producción diaria de bilis. El paso de grasas, proteínas y ácidos al duodeno induce secreción de CCK por parte de las células epiteliales duodenales. La colecistocinina, como su propio nombre sugiere, causa entonces contracción de la vesícula biliar, con presiones intraluminales de hasta 300 mmHg. La actividad vagal induce también vaciado de la vesícula biliar, aunque se trata de un estímulo para la contracción de la vesícula menos potente que el de la CCK. La porción distal del conducto biliar pasa por el esfínter de Oddi. La musculatura de este esfínter es independiente de la musculatura de la pared intestinal duodenal y responde de diferente manera a los controles neurohumorales. Este esfínter muscular, que en condiciones normales mantiene una alta actividad tónica y fásica, es inhibida por la CCK. Con la relajación del esfínter inducida por la CCK, la bilis sale más rápidamente del árbol biliar. En coordinación con la contracción de la vesícula biliar, la relajación de este esfínter permite la evacuación de hasta el 70% del contenido de la vesícula biliar en 2 h de secreción de CCK. En ayunas, el paso oblicuo del conducto biliar a través de la pared duodenal y la actividad tónica del esfínter impiden que el contenido duodenal refluya al árbol biliar.²⁶

Colecistitis aguda

Definición: La colecistitis aguda consiste en la inflamación de la pared de la vesícula biliar asociada con un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal, hipersensibilidad a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre y leucocitosis. Es una de las urgencias abdominales más comunes y se presenta en el 10 a 20 % de los pacientes con litiasis sintomática.²⁷

Etiopatogenia y fisiopatología: En 90 a 95% de los pacientes la colecistitis aguda es secundaria a cálculos biliares. La colecistitis acalculosa aguda es un padecimiento que ocurre de manera característica en enfermos con otras afecciones sistémicas agudas. En menos de 1% de las colecistitis agudas, la causa es un tumor que ocluye el conducto cístico. La obstrucción de este último por un cálculo biliar es el acontecimiento inicial que lleva a distensión de la vesícula biliar, inflamación y edema de su pared. Se desconoce por qué la inflamación sólo se presenta de modo ocasional con la obstrucción del conducto cístico. Tal vez se relaciona con la duración de esta última. Al inicio, la colecistitis aguda es un proceso inflamatorio, tal vez mediado por lisolecitina (un producto de la lecitina) y por sales biliares y factor activador de plaquetas. El aumento en la síntesis de prostaglandinas amplifica la respuesta inflamatoria. La contaminación bacteriana secundaria está documentada en 15 a 30% de los pacientes que se someten a colecistectomía por colecistitis aguda no complicada. En este trastorno, la pared de la vesícula biliar se torna notablemente gruesa y rojiza con hemorragia subserosa. A menudo hay líquido pericolecístico. La mucosa puede mostrar hiperemia y necrosis en placas. En casos graves, el proceso inflamatorio progresa en 5 a 10% de los pacientes y conduce a isquemia y necrosis de la pared de la vesícula biliar. Con mayor frecuencia se desaloja el cálculo y se resuelve la inflamación.²⁸

Manifestaciones clínicas: Alrededor de 80% de los pacientes con colecistitis aguda tiene un antecedente consistente con colecistitis crónica. La primera se inicia como un ataque de cólico biliar, pero a diferencia de este último no remite el dolor, no desaparece y puede persistir varios días. Es típico que el dolor se encuentre en el cuadrante superior derecho o el epigastrio y puede irradiarse a la parte superior derecha de la espalda o el área interescapular. Por lo regular es más intenso respecto del dolor que acompaña a un cólico biliar no complicado. Con frecuencia el paciente tiene fiebre, anorexia, náuseas y vómitos y rehúsa moverse, ya que el proceso inflamatorio afecta al peritoneo parietal. En la exploración física hay hipersensibilidad y resistencia focales en el cuadrante superior derecho. En ocasiones se palpa una masa, la vesícula biliar y el epiplón

adherido; no obstante, tal vez lo impida la resistencia. En la colecistitis aguda es característico un signo de Murphy, es decir, detención de la inspiración con la palpación profunda del área subcostal derecha. Muchas veces hay leucocitosis leve a moderada (12 000 a 15 000 células/mm³); no obstante, en algunos individuos la cuenta de leucocitos es normal. Una leucocitosis >18 000 sugiere una forma de colecistitis complicada, como colecistitis gangrenosa, perforación o colangitis concomitante. Las determinaciones químicas hepáticas séricas son casi siempre normales, pero es posible que haya aumento leve de la bilirrubina sérica, menor de 4 mg/ml, junto con incremento discreto de la fosfatasa alcalina, transaminasas y amilasa. La ictericia grave sugiere cálculos en el colédoco o una obstrucción de los conductos biliares por inflamación pericolecística grave consecutiva a impacto de un cálculo en el infundíbulo de la vesícula biliar que obstruye de forma mecánica el conducto biliar (síndrome de Mirizzi). En pacientes de edad avanzada y diabéticos la colecistitis aguda puede presentarse en forma sutil y dar por resultado un diagnóstico demorado. En estos enfermos es alta la incidencia de complicaciones y también tienen una tasa de mortalidad casi 10 veces mayor en comparación con los enfermos más jóvenes y sanos. El diagnóstico diferencial de colecistitis aguda incluye úlcera péptica con perforación o sin ella, pancreatitis, apendicitis, hepatitis, perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh y Curtis), isquemia del miocardio, neumonía, pleuritis y herpes zoster del nervio intercostal.²⁹

Diagnóstico: Los criterios diagnósticos para colecistitis aguda se van a mantener sin variación en la última actualización de la Guía Tokio 2018 pues presentan una alta sensibilidad y especificidad y buen rendimiento diagnóstico.³⁰ Un estudio realizado por Yokoe et al evaluó los criterios diagnósticos de la guía de Tokio y encontró una sensibilidad del 91.2% y una especificidad del 96.9%.³¹ Mientras que otro estudio realizado por el mismo equipo halló que el signo de Murphy por sí solo tiene una sensibilidad de 20.5% y 87.5% de especificidad; sin embargo, la precisión diagnóstica de los criterios diagnósticos TG18 fue significativamente mayor que la del solo signo de Murphy.³² Se ha querido simplificar los criterios diagnósticos como es el caso del estudio realizado por Hwang y col. que informaron una sensibilidad del 74% y un 62% de especificidad al combinar el signo positivo de Murphy, el recuento elevado de neutrófilos y el AUS positivo.³³ Basados en Las directrices de la Sociedad Mundial de Cirugía de Emergencia para la colecistitis calculosa aguda, que recomiendan el uso combinado de los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen para el diagnóstico.³⁴

En cuanto a los hallazgos ultrasonográficos para el diagnóstico de colecistitis aguda TG18 los describe como: alargamiento de la vesícula biliar, pared engrasa mayor a 5mm, signo de Murphy ecográfico positivo, imagen de gas, fluido pericolecístico y la presencia de cálculos.³⁰ sin embargo, diversos autores destacaron que se han informado 14 definiciones diferentes de AUS positivo en 26 estudios; aunque se informó que la exploración de la heterogeneidad no fue concluyente.^{31, 35} Motivo por el cual existe un sinnúmero de criterios diagnósticos ecográficos como el estudio de Hwang et al que incluyó 107 pacientes, describiendo una sensibilidad del 54% y una especificidad del 81% se tomó en cuenta la combinación de signo de Murphy sonográfico, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar mayor de 3 mm, la recolección de líquido pericolecístico como criterio principal y la dilatación biliar hepática y la hidropesía vesicular como criterios menores.³³

Se tiene que recordar que el rendimiento diagnóstico de AUS en el diagnóstico de inflamación de la vesícula biliar no es tan bueno como su rendimiento en el diagnóstico de cálculos biliares, como se indicó en un metanálisis reciente. Este metanálisis se basó en los resultados de 26 estudios que incluyeron un total de 2847 pacientes. Encontraron que la sensibilidad del resumen fue del 81% (IC del 95%: 75 a 87%) y la especificidad del resumen fue del 83% (IC del 95%: 74 a 89%). Sin embargo, se sigue recomendando como primera opción de investigación de imágenes para el diagnóstico de colecistitis aguda debido a su amplia disponibilidad, la no invasividad, la no exposición a la radiación ionizante y un breve período de examinación.^{33, 34}

Criterios de gravedad: En cuanto a la clarificación de la gravedad de la colecistitis aguda en la Guía Tokio 18, esta se mantendrá con los mismos criterios que en la Guía Tokio 13, definiéndolos como:

La colecistitis aguda leve (Grado I), la que se produce en un paciente que no presenta hallazgos de disfunción orgánica y enfermedad leve en la vesícula biliar, lo que permite la colecistectomía como un procedimiento seguro y de bajo riesgo. Estos pacientes no tienen un índice de gravedad que cumpla con los criterios para la colecistitis aguda "moderada (Grado II)" y "grave (Grado III)" en TG18.

La colecistitis aguda moderada (Grado II) en la que el grado de inflamación aguda probablemente se asocie con una mayor dificultad operatoria en la realización de la colecistectomía.

Conteo de glóbulos blancos elevado ($> 18,000 / \text{mm}^3$).

Masa dolorosa palpable en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Duración de las reclamaciones > 72 h.

Inflamación local marcada (colecistitis gangrenosa, absceso pericolecístico, absceso hepático, peritonitis biliar, colecistitis enfisematosa).

La colecistitis aguda grave (Grado III) se define como una colecistitis aguda asociada a disfunción orgánica.

Disfunción cardiovascular, hipotensión que requiere tratamiento con dopamina $\geq 5 \mu\text{g} / \text{kg}$ por minuto o cualquier dosis de norepinefrina.

Disfunción neurológica, disminución del nivel de conciencia.

Disfunción respiratoria, proporción de $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$.

Disfunción renal, oliguria, creatinina $> 2.0 \text{ mg} / \text{dl}$.

Disfunción hepática, $\text{PT-INR} > 1.5$.

Disfunción hematológica, recuento de plaquetas $< 100,000 / \text{mm}^3$.

Se ha propuesto el uso de procalcitonina como nuevo marcador diagnóstico y predictor de severidad, pues estudios clínicos hallaron una correlación entre ambas³⁶; sin embargo, no hay muchas pruebas para investigar el valor de la medición de la procalcitonina en la colecistitis aguda, y aun se debe recopilar más información. Motivo por el cual la Guía Tokio 18 no la recomienda para uso clínico.³⁰

Tratamiento: Los pacientes que presentan colecistitis aguda necesitan líquidos por vía intravenosa, antibióticos y analgesia. Los antibióticos deben proteger contra aerobios gramnegativos y anaerobios. Los regímenes típicos incluyen una cefalosporina de tercera generación con buen espectro contra anaerobios o una cefalosporina de segunda

generación combinada con metronidazol. En sujetos con alergia a las cefalosporinas es apropiado un aminoglucósido con metronidazol. Aunque la inflamación en la colecistitis aguda puede ser estéril en algunos individuos, más de la mitad muestra cultivos positivos de la bilis vesicular. Es difícil saber quiénes presentan infección secundaria; por tanto, en casi todos los centros médicos los antibióticos constituyen en la actualidad parte del tratamiento. El tratamiento definitivo de la colecistitis aguda es la colecistectomía. Con anterioridad se revisó la programación de esta última. Se prefiere la colecistectomía temprana en el transcurso de dos a tres días tras la enfermedad que la colecistectomía de intervalo o tardía practicada seis a 10 semanas después del tratamiento médico inicial y la recuperación. Varios estudios demostraron que, a menos que el individuo no sea apto para operación, debe recomendarse una colecistectomía temprana ya que proporciona una solución definitiva en una hospitalización, tiempo de recuperación más rápido y un retorno más temprano al trabajo. El procedimiento de elección en la colecistitis aguda es la colecistectomía laparoscópica. La tasa de conversión a colecistectomía abierta es más alta (10 a 15%) en casos de colecistitis aguda respecto de la crónica. El procedimiento es más tedioso y requiere más tiempo que en los casos electivos. Sin embargo, cuando se compara con la operación tardía, la intervención temprana se acompaña de un número similar de complicaciones. Cuando los sujetos se presentan en fase tardía, después de tres a cuatro días de afección, o por alguna razón no son aptos para la intervención, se indican antibióticos y se los programa para una colecistectomía laparoscópica unos dos meses después. Alrededor de 20% de los pacientes no responde al tratamiento médico inicial y amerita una intervención. Podría intentarse una colecistectomía laparoscópica, pero la tasa de conversión es elevada y algunos cirujanos prefieren llevar a cabo de forma directa una colecistectomía abierta. Si el enfermo no es candidato para la operación, puede practicarse una colecistostomía percutánea o una colecistostomía abierta bajo anestesia local. La ausencia de mejoría después de la colecistostomía casi siempre se debe a gangrena o perforación de la vesícula biliar. En estos casos es inevitable la operación. En personas que responden a la colecistostomía, puede extraerse la sonda una vez que la colangiografía muestre un conducto cístico permeable. Luego se programa una colecistectomía laparoscópica para un futuro próximo. En pacientes que no toleran el procedimiento es posible extraer los cálculos a través de la sonda de colecistostomía antes de retirarla.^{37, 38, 39}

IV. Capítulo III: Hipótesis

3.1 Hipótesis:

General:

El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la severidad de la colecistitis aguda en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017.

Específicas:

El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la colecistitis aguda leve en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.

El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la colecistitis aguda moderada en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.

El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la colecistitis aguda severa en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.

V. Capítulo IV: Metodología

4.1 Tipo y diseño de la investigación

El diseño de estudio fue no experimental u observacional ya que no hubo manipulación de los datos y se recolectó través de este diseño. El tipo de estudio fue analítico porque analizó y comparó las variables de una población a través de pruebas estadísticas inferenciales y de tipo transversal porque el estudio se realizó en un momento determinado de tiempo para recolectar datos y estudiar sus variables.

4.2 Definiciones operacionales

Población: La población estuvo conformada por todos los pacientes que fueron hospitalizados por colecistitis aguda en el servicio de cirugía del Hospital II de Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017 tomando en cuenta los criterios de inclusión.

Muestra: La muestra debe ser representativa lo que significa que cada uno de los integrantes de la población tiene la misma probabilidad de ser elegido para constituir la muestra y esa probabilidad es diferente de cero. La muestra debe tener un tamaño mínimo suficiente, con el cual nos permita garantizar su representatividad de esta población y evitar errores de muestreo. Se usó una estimación de una proporción poblacional con una precisión absoluta especificada, donde la proporción esperada en la población con colecistitis aguda es de un 30%. Dando una muestra poblacional final de 205 personas.

Unidad de análisis: Paciente hospitalizado por colecistitis aguda en el servicio de cirugía del Hospital II de Vitarte-ESSALUD entre enero del 2016 a junio del 2017.

4.3 Operacionalización de variables

Los indicadores de las variables se revisan en el anexo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados y operados en el servicio de cirugía, mayores de 10 años, del Hospital II de Vitarte-ESSALUD entre enero del 2016 a junio del 2017.
- Pacientes diagnosticados con colecistitis aguda que cumplan los criterios diagnósticos de la Guía Tokio 13 para colecistitis aguda, hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital II de Vitarte-ESSALUD entre enero del 2016 a junio del 2017.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 10 años de edad hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital II de Vitarte-ESSALUD entre enero del 2016 a junio del 2017.
- Pacientes que presenten diagnósticos diferentes a colecistitis aguda hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital II de Vitarte-ESSALUD entre enero del 2016 a junio del 2017.
- Pacientes que no hayan sido operados dentro de las instalaciones del Hospital II de Vitarte-ESSALUD entre enero del 2016 a junio del 2017.

4.4 Procedimiento para la recolección de datos

Para la recolección de datos se solicitó autorización y aprobación de los pacientes hospitalizados, mediante un consentimiento informado, y de las autoridades correspondientes para la revisión de historias clínicas en el hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017.

Se procesó los datos en tablas y gráficos empleándose medidas estadísticas de medición central tales como: Media Aritmética, Desviación Estándar y Porcentajes. Obteniéndose así los resultados, la interpretación y análisis de los mismos para realizar la discusión, conclusiones y recomendaciones del trabajo final.

4.5 Instrumentos a utilizar y métodos para el control de la calidad de los datos

Se solicitó permiso para acceder a las historias clínicas de los pacientes hospitalizados. Con el uso de las historias clínicas se identificó a los pacientes, respetando los criterios de inclusión y exclusión. Los datos fueron registrados en una base empleando el programa Excel y SPSS.

4.6 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos

Para ejecutar el estudio se tuvo autorización de los pacientes hospitalizados por colecistitis aguda en el servicio de cirugía del Hospital II Vitarte-ESSALUD, expresando que el instrumento es de carácter anónimo y confidencial.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22. En el caso de las variables categóricas se estimó la frecuencia y porcentajes, para las variables cuantitativas se presentaron media y desviación estándar en función a los resultados de las pruebas de distribución normal (se considerara un valor estadísticamente significativo a un $p < 0.05$). Se realizó una curva ROC para identificar el punto de corte que diferencie los casos de colecistitis leve y moderado – severo con su respectiva sensibilidad y especificidad, se presentó el área bajo la curva acompañado de su error estándar y significancia estadística. En el caso de los gráficos se realizaron con SPSS 22.0 en base los porcentajes de cada categoría. Se realizó un análisis con estadística analítico con chi cuadrado y prueba T para muestras independientes.

VI. Capítulo V: Resultados Y Discusión

5.1 Resultados

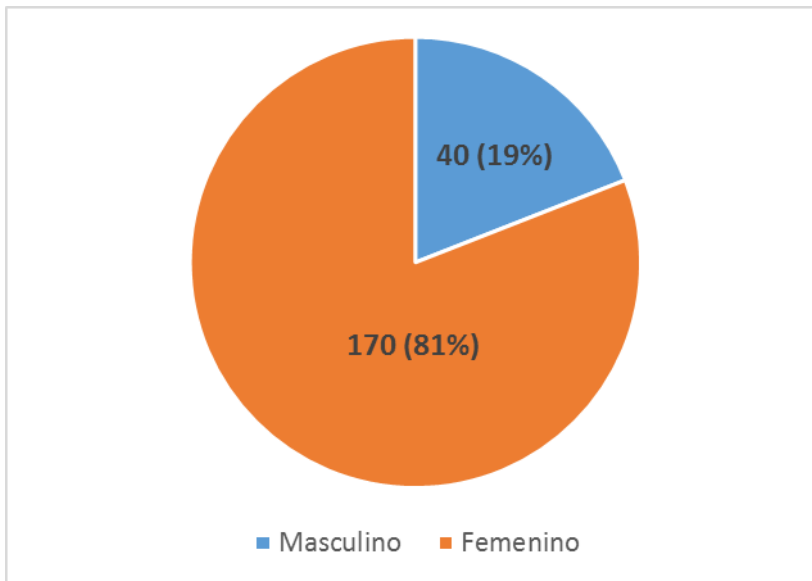
Tabla 1. Características demográficas y preoperatorias de los pacientes que se sometieron a una colecistectomía.

	Media	Desviación estándar
Edad	44.7	14.2
Leucocitos	11300.8	4274.3
Neutrófilos	7696.8	4114.9
Linfocitos	2514.9	1253.5
Índice N/L	4.6	4.8

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Se incluyeron un total de 210 pacientes que se sometieron a una colecistectomía a causa de una colecistitis aguda en el Hospital II vitarte. El promedio de edad de los pacientes fue 44.7 años con una desviación estándar de 14.2 años.

En lo concerniente a las variables hematológicas evaluadas en el estudio, se tuvo que el promedio del recuento de leucocitos fue de 11300.8 n°xmm³ con una desviación estándar de 4274.3; neutrófilos con una media de 7696,8 n°xmm³, desviación estándar de 4114.9; linfocitos con media de 2514,9 n°xmm³, desviación estándar de 1253.5 y el índice de neutrófilos/linfocitos con media de 4,6, con una desviación estándar de 4.8.



Gráfica 1: Distribución de pacientes en relación al sexo

Fuente: Del autor

Del total de pacientes que conformaron el estudio (n=210), la cantidad de pacientes de sexo femenino fue de 81% (n=170) y el 19% (n=40) corresponde al sexo masculino.

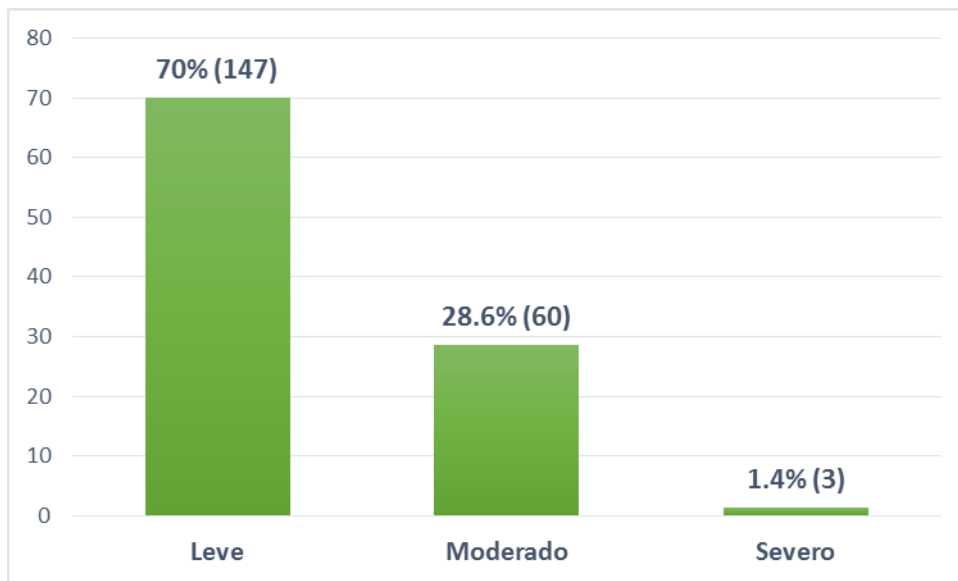


Gráfico 2: Distribución de colecistitis en relación a la severidad

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Del total de pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda (N=210) se evidenció que más de la mitad de ellos presentaron una CA. leve 70% (n=147), un 28.6% (60) presentó una CA. moderada y solo una pequeña cantidad 1.4% (n=3) tuvo una CA. Severa.

Tabla 2. Curva ROC 1

	Resultado
Área	0.948
Error estándar	0.015
P	0.000

Fuente: Del autor

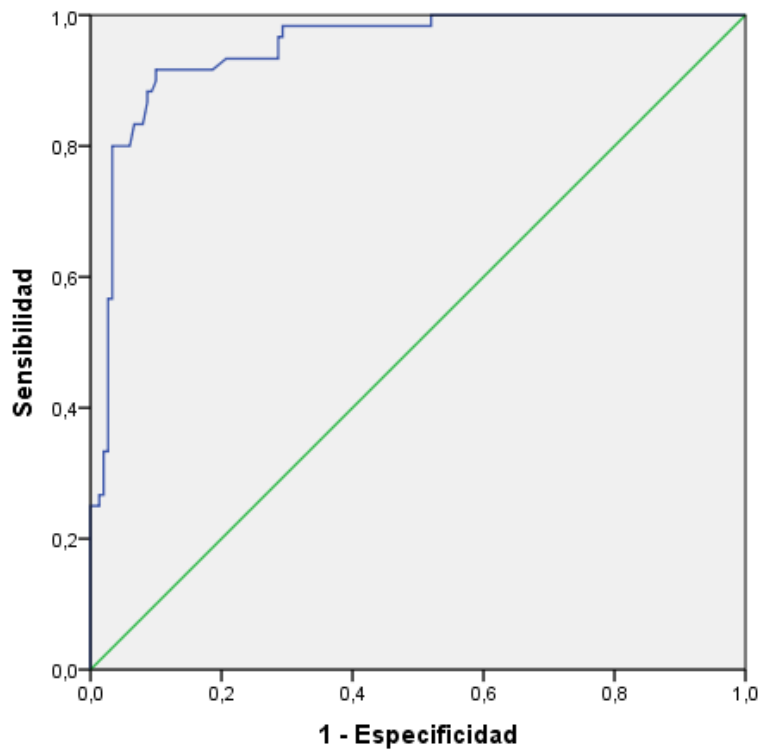


Gráfico 3. Curva ROC 1.

Fuente: Del autor

Lectura e interpretación: Para la curva ROC 1 se determinó que el punto de corte del índice neutrófilos/linfocitos que diferenció entre colecistitis leve y colecistitis moderada – severa, tal valor es de 4.7 con un área bajo la curva de 0.992 y con una sensibilidad y especificidad de 91% y 90% respetivamente. El error estándar fue de 0.015 con un $P < 0.01$.

Tabla 3. Asociación entre el INL (punto de corte 4.7) y el grado de severidad de la colecistitis aguda.

	CA leve	CA moderado	CA severa	Total
INL (<4.7)	88.4% (130)	8.3% (5)	33.3% (1)	64.8% (136)
INL (>4.7)	11.6% (17)	91.7% (55)	66.7% (2)	35.2% (74)
Total	100% (147)	100% (60)	100% (3)	100% (210)

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Una vez encontrado el punto de corte por medio de la curva ROC (4.7) se procedió a realizar una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda. Se encontró que existe una asociación con un valor del INL >4.7 y el aumento de la severidad de la colecistitis aguda. Con un valor del INL <4.7 se encontró un 88.4% (n=130) de casos leves de CA, un 8.3% (n=5) de casos con CA moderada y un 33.3% (n=1). Sin embargo al aumentar el INL (>4.7) los casos moderados se incrementaron en un 91.7% (n=55) y severos en un 66.7% (n=2) mientras que los casos leves disminuyeron a 11.6% (n=17), siendo estadísticamente significativo ($\chi^2=121.116$, $Gl=2$, $p=0.001$).

Tabla 4. Curva ROC 2.

	Resultado
Área	0.823
Error estándar	0.084
P	0.055

Fuente: Del autor.

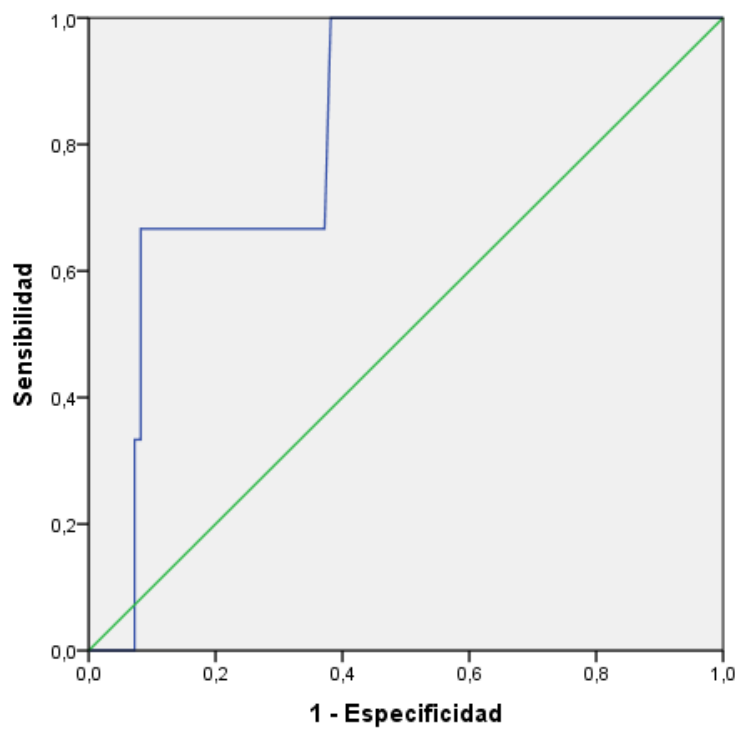


Gráfico 4. Curva ROC 2.

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Para la curva ROC 2 se determinó que el punto de corte del índice neutrófilos/linfocitos que diferenció entre colecistitis moderada y colecistitis severa, tal valor es de 12.0 con un área bajo la curva de 0.823 y con una sensibilidad y especificidad de 66% y 92% respectivamente. El error estándar fue de 0.055 con un $P>0.05$.

Tabla 5. Asociación entre el INL (punto de corte 12.0) y el grado de severidad de la colecistitis aguda.

	CA leve	CA moderado	CA severa	Total
INL (<12)	99.3% (146)	68.3% (41)	33.3% (1)	89.5% (188)
INL (>12)	0.7% (1)	31.7% (19)	66.7% (2)	10.5% (22)
Total	100% (147)	100% (60)	100% (3)	100% (210)

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Una vez encontrado el punto de corte por medio de la curva ROC (12.0) se procedió a realizar una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda. Se encontró que existe una asociación con un valor del INL >12 y el aumento de la severidad de la colecistitis aguda. Con un valor del INL <12 se encontró un 99.3% (n=146) de casos leves de CA, un 68,3% (n=41) de casos con CA moderada y un 33.3% (n=1). Al aumentar el INL (>12) los casos de CA leve disminuyeron drásticamente a 0.7% (n=1); los casos moderados, a un 31.7% (n=19); sin embargo los casos severos aumentaron a 66.7% (n=2), siendo no estadísticamente significativo ($X^2=53.867.116$, $Gf=2$, $p=0.055$).

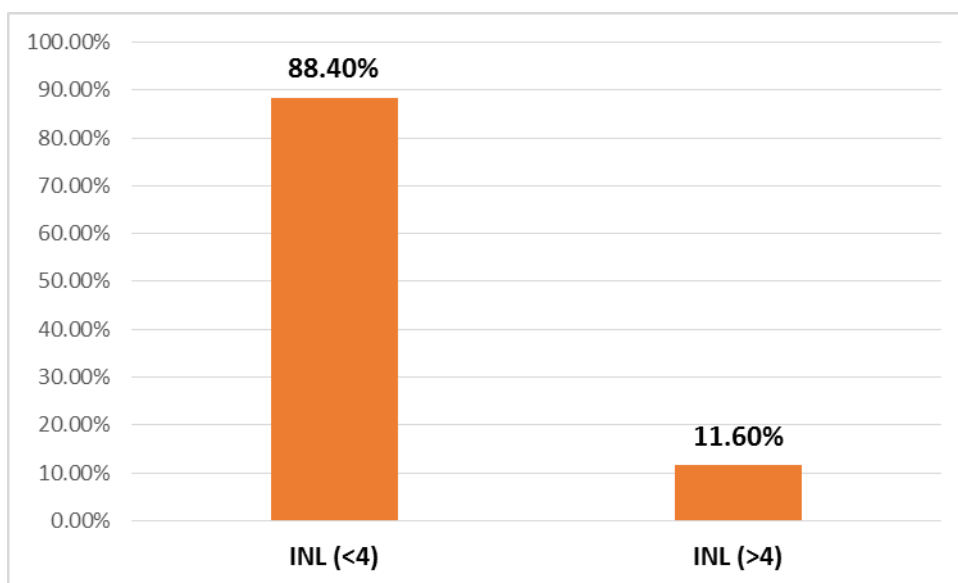


Gráfico 5. Asociación entre el INL y la colecistitis aguda leve.

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Se realizó una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el INL y la CA leve. Se encontró que existe una asociación entre el aumento del INL y la colecistitis aguda leve. Se encontró que con un valor <4.7 del INL los casos de CA leve fueron del 88,4% ($n=130$), mientras que con una valor del INL >4.7 los casos de casos de CA leve disminuyeron a 11.6% ($n=17$), siendo estadísticamente significativo ($X^2=120.334$, $G1=1$, $p=0.001$).

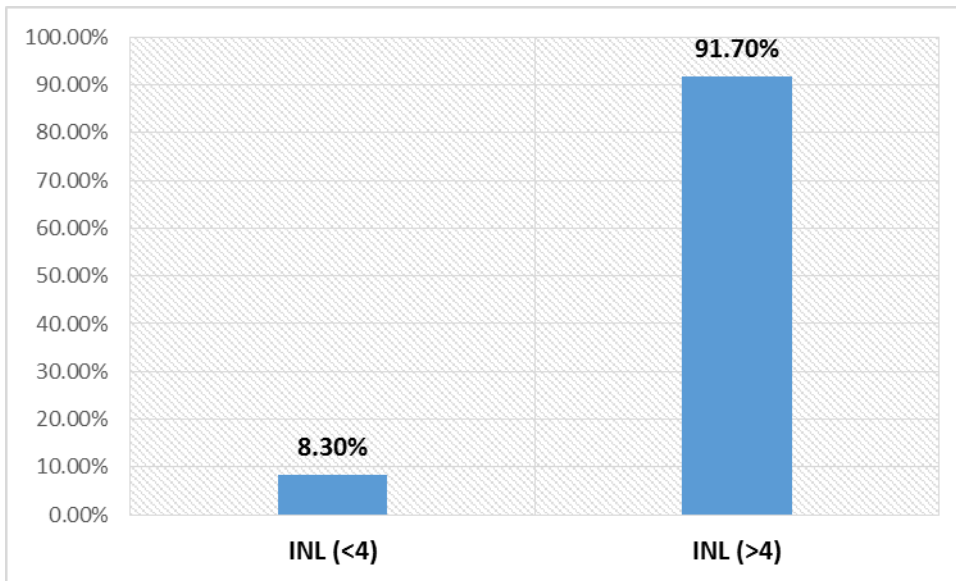


Gráfico 6. Asociación entre el INL y la colecistitis aguda moderada.

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Se realizó una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el INL y la CA moderada. Se encontró que existe una asociación entre el aumento del INL y la colecistitis aguda moderada. Se encontró que con un INL <4.7 los casos de CA moderada fueron del 8,3% (n=5), sin embargo, al aumentar el valor del INL >4.7 los casos de casos de CA moderada aumentaron a 91.7% (n=55), siendo estadísticamente significativo ($\chi^2=117.205$, $Gl=1$, $p=0.001$).

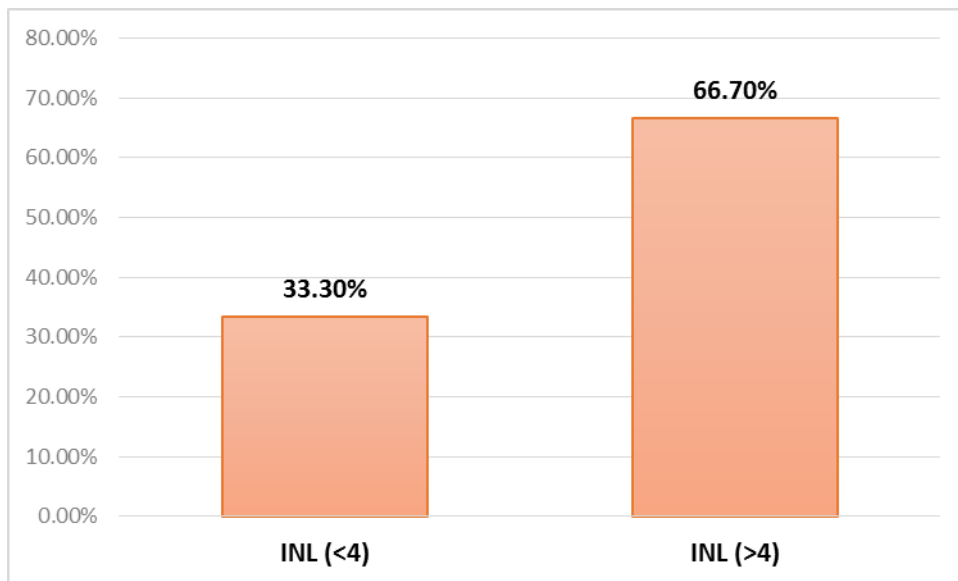


Gráfico 7. Asociación entre el INL y la colecistitis aguda severa.

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Se realizó una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el INL y la CA severa. Se encontró que existe una asociación entre el aumento del INL y la colecistitis aguda severa. Se encontró que con un INL <4.7 los casos de CA moderada fueron del 33,3% (n=1), sin embargo, al aumentar el valor del INL >4.7 los casos de casos de CA severa aumentaron a 66.7% (n=2), siendo estadísticamente significativo ($\chi^2=1.317$, $Gl=1$, $p=0.001$).

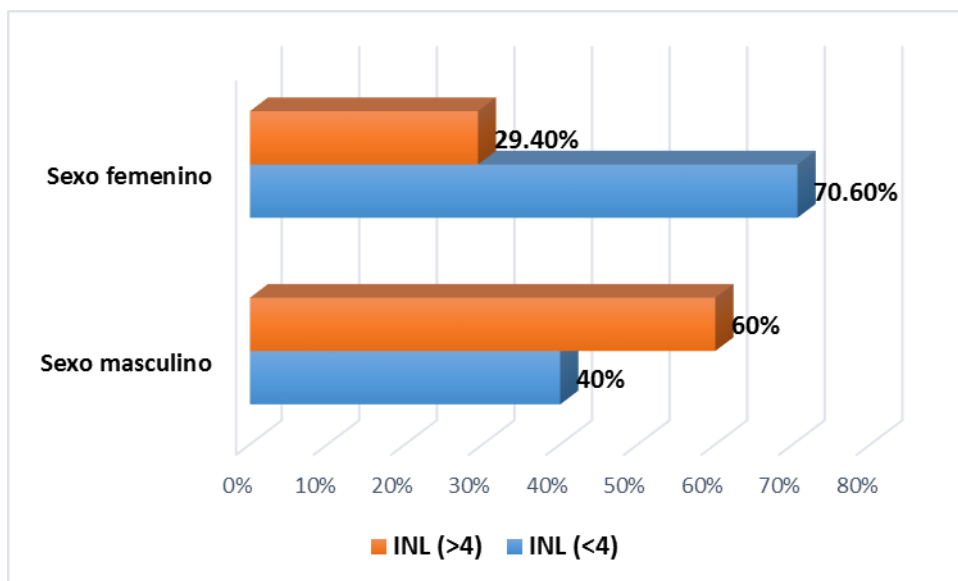


Gráfico 8. Asociación entre el INL y el sexo de los pacientes.

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Se realizó una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el INL y el sexo de los pacientes. Se encontró que existe una asociación entre el aumento del INL y el sexo de los pacientes. Se halló que un INL <4.7 está relacionado a una mayor cantidad de pacientes del sexo femenino 70.6% (n=120) comparado a un 40% (n=16) de pacientes de sexo masculino. Sin embargo, al aumentar el INL >4.7 , esta se relacionó a una mayor cantidad de pacientes del sexo masculino 60% (n=24) comparado a un 29.4% (n=50) de pacientes de sexo femenino, siendo estadísticamente significativo ($X^2=13.276$, $G1=1$, $p=0.001$).

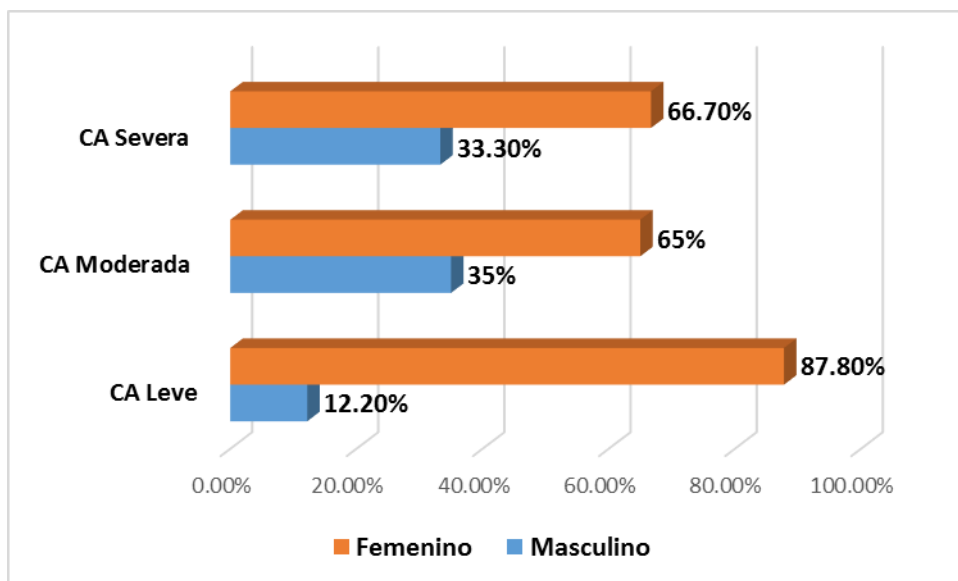


Gráfico 9. Asociación entre el grado de colecistitis aguda y sexo de pacientes

Fuente: Del autor.

Lectura e interpretación: Se realizó una prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre el grado de colecistitis y el sexo de los pacientes. Se encontró que existe una asociación entre el grado de colecistitis y el sexo de los pacientes. Se halló que en el sexo masculino el grado de CA más frecuentes es el moderado con un 35% (n=21) de casos comparado a un 12,2% (n=18) de los casos de CA leve y 33.3% (n=1) de casos severos. Mientras que en el sexo femenino el grado de CA que predominó fue el leve con un 87.8% (n=129) de casos comparado a un 65% (n=39) de casos moderados y un 66.7% (n=2) de casos severos.

5.2 Discusión de los resultados

Debido a que la colecistitis aguda severa se presenta con manifestaciones clínicas más graves que comprometen la vida del paciente, es necesaria su detección oportuna para una rápida intervención quirúrgica a razón de evitar su posterior avance y futuras complicaciones.

En el presente estudio nos planteamos como objetivo determinar la asociación entre el valor del índice de neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda, lográndose establecer que un INL >4.7 se asoció a una mayor severidad de colecistitis

aguda, logrando diferenciar los grados de colecistitis leve de moderada siendo significativamente estadística. Se logró establecer otro punto de corte del INL >12 para diferenciar la colecistitis moderada de severa; sin embargo, esta última asociación no fue significativamente estadística. Estos hallazgos nos podrán ayudar en la práctica clínica diaria para la toma de decisiones y determinar la prioridad quirúrgica disminuyendo así las complicaciones a posteriori. Sin embargo, existen limitaciones para que este estudio tenga una validez externa y así poder generalizarlo en otros escenarios clínicos. La primera limitación es la poca cantidad de la muestra obtenida en este estudio lo que afecta directamente a los métodos estadísticos usados para poder generalizar el resultado a poblaciones mucho más grandes. La segunda limitación fue que este estudio incluyó a pacientes que habían sido tratados preoperatoriamente con analgésicos y antibióticos lo cual resulta en una alteración en las manifestaciones clínicas así como en los hallazgos operatorios causando una errónea clasificación de la severidad de la colecistitis aguda.

En lo concerniente a la edad, múltiples estudios dan diferentes promedios de edad. El presente trabajo presenta un promedio de edad de 44.7 años. Datos que difieren con los estudios aquí mostrados. Un estudio realizado por Reyes Gálvez *et al* refiere que el promedio de edad de los casos fueron de 42.4 años¹², mientras que el trabajo realizado por Karthik Hareen *et al* halló que el promedio de edad fue de 55.2 años¹⁵ e incluso el estudio realizado por Álvarez Peña *et al* da un promedio de edad mucho más alto de 76 años.¹⁶ Es importante tener en cuenta a la edad pues juega un rol importante al momento de evaluar el riesgo quirúrgico, debido a que los extremos de la vida son más propensos a tener más complicaciones.

El sexo predominante en este estudio fue el femenino con un total de 170 pacientes que equivalen al 81% de la muestra. Resultados compatibles con los encontrados en el estudio de İlyas Ertok *et al* donde la mayor cantidad de pacientes fueron de sexo femenino 69% (n=229)²¹. Resultados debido por la influencia hormonal en la formación de litiasis vesicular. Del total de mujeres de este estudio se vio que el 87.8% (n=129) predominó la CA leve. Mientras que el sexo masculino 19% (n=40) presentó una mayor incidencia del 35% de CA moderada (p<0.01). Además que el sexo masculino presentó una asociación con el aumento del INL mayor a 4.7 (p<0.01). Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en los estudios realizados por Sang Kuon Lee *et al*,

Karthik Hareen *et al* y İlyas Ertok *et al* donde una mayor edad y el sexo masculino presentaron una mayor incidencia de colecistitis severa ($p < 0.001$).^{13, 15, 21}

Se demostró en este estudio que el aumento del INL tiene una posible asociación a una mayor severidad de la colecistitis aguda con un punto de corte del INL mayor de 4.7. Este corte diferencia la CA leve de la CA moderada y severa presentando una sensibilidad y especificidad de 91% y 90% respectivamente, ($P < 0.01$). Esto lo demuestran los resultados obtenidos mediante las pruebas estadísticas. Se encontró que un valor del INL < 4.7 se asoció más a grados leves de colecistitis aguda 88.4% ($n=130$) mientras que los casos de CA moderada fueron 8.3% ($n=5$) y severos de 33.3% ($n=1$). Sin embargo, al aumentar el INL > 4.7 los casos moderados se elevaron a 91.7% ($n=55$) y los severos a 66.7% ($n=2$), ($p < 0.001$). Estos resultados son consistentes con los estudios aquí mostrados. İlyas Ertok *et al* halló que el punto de corte de INL para su estudio fue de 4.1 con una sensibilidad de 75.9% y una especificidad de 77.7%, este corte le permitió diferenciar los casos de colecistitis aguda, sin distinguir la gravedad de la enfermedad, de los casos de colelitiasis y de los que no tenían patología vesicular. Presumimos que sus resultados coinciden con los nuestros por presentar una cantidad de muestra y distribución de sexo similar.²¹ K Pate *et al* por su parte encontró que un punto de corte del INL > 11 sirvió como predictor de gravedad de colecistitis aguda además que se asoció a una mayor estancia hospitalaria¹⁸. Es importante tener en cuenta la estancia hospitalaria pues también nos da una idea de la severidad de la enfermedad, si bien esta variable no fue incluida en este trabajo pues no está relacionada al motivo de nuestra investigación, es una variable a considerar en futuros trabajos. En el ámbito nacional, un estudio realizado por Caballero Alvarado *et al* encontró que con un punto de corte del INL > 5 se pudo discriminar mejor los casos de CA leve de los moderados y severos con una sensibilidad del 79.1% y una especificidad del 95.5%, ($p > 0.001$).¹⁷ Este trabajo tomó en cuenta la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como comorbilidades. Existe una clara asociación entre las enfermedades metabólicas y los procesos proinflamatorios que se dan en estas. Tanto el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) y la interleucina-1 (IL1) son citocinas proinflamatorias que tiene efecto sobre el endotelio, los leucocitos y fibroblastos dando una respuesta inflamatoria de fase aguda. Un punto en particular es que la presencia de estas citocinas estimula la transcripción de interleucina-6 (IL6) que presenta como efecto principal la resistencia a la insulina. Se ha encontrado una sobre expresión de estas 3 interleucinas

en el tejido adiposo estudiado en ratas. Además que en sujetos obesos y diabéticos, la concentración de TNF α , IL6 y PCR se encuentran muy elevadas generando estados proinflamatorios que podrían dar un falso aumento al INL, generando así una equivocada clasificación de la colecistitis aguda en estos pacientes.^{41, 42, 43}

Los estudios realizados por Karthik Hareen *et al* y Álvarez Peña *et al* tuvieron similares resultados al hallar un punto de corte del INL mayor 3, el primero logrando discriminar los casos de CA leve de los severos, presentando una sensibilidad del 70.6% y especificidad del 70.1%, además de estar asociado a un mayor tiempo de estancia hospitalaria ($p < 0.01$).¹⁵ Mientras que el segundo estudio demostró que el INL > 3 está asociado a un peor pronóstico de la colecistitis aguda, cabe destacar que este estudio tuvo una media de edad de 76 años, con un ASA III en la mayoría de los casos, factores que se asociaron a 18% de los casos fallecidos.¹⁶ Caso similar al estudio de Gálvez *et al* donde reportó 11 casos fallecidos a causa de sepsis de origen abdominal. El estudio halló 7 casos de CA severa donde la mediana del INL fue de 15.5 ($p < 0.05$).¹² Resultado compatible a lo encontrado por nosotros en nuestro estudio, donde al realizar una curva ROC se determinó como punto de corte un INL > 12 para diferenciar los grados de CA moderada de la severa. Para este estudio se presentamos 3 casos severos de colecistitis aguda de los cuales solo un caso presentó un INL menor a 12 mientras que los otros dos tenían un INL mayor a 12 de los cuales uno falleció a causa de una sepsis generalizada a una avanzada edad compatible con la media encontrada en el estudio realizado por Álvarez Peña *et al*.

VII. Capítulo VI: Conclusiones Y

Recomendaciones

6.1 Conclusiones

Se concluyó que existe una posible asociación entre el aumento del índice de neutrófilos/linfocitos y el aumento de la severidad de la colecistitis aguda, teniendo como punto de corte un INL mayor a 4.7 para poder diferenciar CA leve de la moderada. Se encontró también que un punto de corte del INL (>12) puede diferenciar la CA moderada de la severa, sin embargo este último punto no es estadísticamente significativo.

Se concluyó que el índice de neutrófilos/linfocitos menor a 4,7 tiene una posible asociación a casos de colecistitis agua leve ($p<0.001$).

Se concluyó que el índice de neutrófilos/linfocitos mayor a 4,7 tiene una posible asociación a casos de colecistitis agua moderada ($p<0.001$).

Se concluyó que el índice de neutrófilos/linfocitos mayor a 4,7 tiene una posible asociación a casos de colecistitis agua severa ($p<0.001$).

Se concluyó que el sexo masculino tiene una posible asociación a un aumento del índice de INL mayor a 4.7, mientras que el sexo femenino tiene una posible asociación a un INL menor a 4.7 ($p<0.001$).

Se concluyó que el sexo masculino tiene una posible asociación a los grados moderado y severo de CA mientras que el sexo femenino tiene una posible asociación a grados leves de CA ($p<0.001$).

6.2 Recomendaciones

Aumentar el tamaño de la población en futuras investigaciones con el fin de obtener resultados más significativos para su posterior validación externa.

Se recomienda realizar estudios longitudinales prospectivos con el objetivo de validar el INL para ser usado como herramienta en la práctica clínica diaria.

Tomar en cuenta las posibles comorbilidades así como la edad avanzada de los pacientes para tener un adecuado INL y evitar sesgos en su lectura.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2014;18(55):1-102.
2. Bateson M. Gallstones and cholecystectomy in modern Britain. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76(901):700-703.
3. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann A, Fingerhut A, Catena F et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. 2017.
4. Brunnicardi F. *Schwartz's principles of surgery*.
5. Beliaev A, Angelo N, Booth M, Bergin C. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis. 2017.
6. Gomes C, Junior C, Di Saveiro S, Sartelli M, Kelly M, Gomes C et al. Acute calculous cholecystitis: Review of current best practices. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;9(5):118.
7. Tejedor B. A. y Albillos M. A. Enfermedad Litiásica biliar. España. *Medicine*. 2012; 11(8):482-3
8. Cornetero V. Población y Enfermedades no Transmisibles. Perú 2002 – 2010. Organización Panamericana de la Salud. 2011
9. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers: BiochemIndicat Expo Response Susceptibility Chem*. 2012;17(3):216-22
10. Tamhane U, Aneja S, Montgomery D, Rogers E, Eagle K, Gurm H. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(6):653-657.

11. Lattanzi S., Cagnetti C., Provinciali L., and Silvestrini M.: Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016; 47: pp. 1654-1657
12. Índice neutrófilos - linfocitos como predictor de gravedad en pacientes con diagnóstico de abdomen agudo [Internet]. *dspace.uazuay.edu.ec*. 2015 [cited 29 July 2017]. Available from: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/5001/1/11439.pdf>
13. Lee S, Lee S, Park J, Kim S. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surgery*. 2014;14(1).
14. Riche F., Gayat E., Barthelemy R., Le Dorze M., Mateo J., y Payen D. : Inversión de la relación de recuento de neutrófilos a linfocitos en temprano versus muerte tardía de shock séptico. *Crit Care* 2015; . 19: pp 439
15. Karthik Hareen T, Bhaskaran A, Jaswanthi A. Neutrophil to lymphocyte ratio in diagnosing acute cholecystitis: a retrospective cohort study in a tertiary rural hospital. 2017.
16. Valoración del uso del índice neutrófilo-linfocito (inl) como nuevo marcador pronóstico en las colecistitis agudas | *Cirugía Española* [Internet]. Elsevier.es. 2017 [cited 29 July 2017]. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirurgia-espanola-36-congresos-xx-reunion-nacional-cirurgia-20-sesion-c-hbp-biliopancretica-i-1689-comunicacion-valoracin-del-uso-del-ndice-16619>
17. Caballero Alvarado j. 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]. *repositorio.upao.edu.pe*. 2015 [cited 29 July 2017]. Available from: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2763/1/re_maest_comu_jose.caballero_utilidad.de.la.razon_datos.pdf
18. Patel K, Wagstaff A, Mirza S. PWE-076 Ratio of neutrophil to lymphocyte count as a predictor of length of stay in acute cholecystitis. 2017.
19. Temizi a, Özdemir y. Role of complete blood counts parameters in diagnosis of acute cholecystitis [Internet]. <http://www.actamedicamediterranea.com>. 2017 [cited 29 July 2017]. Available from: <http://www.actamedicamediterranea.com/archive/2017/medica-3/role-of-complete-blood-counts-parameters-in-diagnosis-of-acute-cholecystitis/pdf>

20. Vaughan-Shaw P, Rees J, King A. Neutrophil lymphocyte ratio in outcome prediction after emergency abdominal surgery in the elderly. *International Journal of Surgery*. 2012;10(3):157-162.
21. Ertok İ, Karakayalı O. Clinical Importance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Differential Diagnosis of Acute Cholecystitis and Cholelithiasis [Internet]. *www.journalagent.com*. 2017 [cited 29 July 2017]. Available from: https://www.journalagent.com/kocaelitip/pdfs/KTD-02525-RESEARCH_ARTICLE-ERTOK.pdf
22. Clemente CD: *Gray's Anatomy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985, p 132.
23. Klein AS, Lillemoe KD, Yeo CJ, et al: Liver, biliary tract, and pancreas, in O'Leary JP (ed): *Physiologic Basis of Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 441.
24. Moore K, Agur A, Dalley A. *Essential clinical anatomy*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
25. Scott-Conner CEH, Dawson DL: *Operative Anatomy*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, p 388.
26. Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. *Sabiston textbook of surgery*.
27. Ferraina P. *Cirugía de Michans*. Buenos Aires: El Ateneo; 2003.
28. Strasberg SM: Cholelithiasis and acute cholecystitis. *Baillieres Clin Gastroenterol*11:643, 1997.
29. Hui CK, Lai KC, Ng M, et al: Retained common bile duct stones: A comparison between biliary stenting and complete clearance of stones by electrohydraulic lithotripsy. *Aliment Pharmacol Ther* 17:289, 2003.
30. Takada T. Tokyo Guidelines 2018: updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis/acute cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(1):1-2.
31. Yokoe M, Takada T, Strasberg S, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, y col. Criterios diagnósticos TG13 y clasificación de la gravedad de la colecistitis aguda. *Hepatobiliar Pancreat Sci*. 2013; 20 : 35-46. doi: 10.1007 / s00534-012-0568-9
32. Yokoe M , Takada T , Mayumi T , Yoshida M , Hasegawa H , Norimizu S , et al. Exactitud de las Directrices de Tokio para el diagnóstico de colangitis aguda y colecistitis, teniendo en cuenta el patrón de práctica clínica en Japón . *J Hepatobiliary Pancreat Sci* . 2011 ; 18 : 250 - 7 .

33. Hwang H, Marsh I, Doyle J. ¿La ecografía diagnóstica con precisión la colecistitis aguda? Mejorando la precisión del diagnóstico en base a una revisión en un hospital regional. *Can J Surg*. 2014; 57 : 162-8. doi: 10.1503 / cjs.027312
34. Ansaloni L , Pisano M , Coccolini F , Peitzmann AB , Fingerhut A , Catena F , et al. Guías de WSES 2016 sobre la colecistitis calculosa aguda . *Mundo J Emerg Surg* . 2016 ; 11 : 25 .
35. Borzellino G, Massimiliano Motton A, Minniti F, Montemezzi S, Tomezzoli A, Genna M. Diagnóstico ecográfico de la colecistitis aguda en pacientes con cálculos biliares sintomáticos. *J Clin Ultrasound*. 2016; 44: 152-8. doi: 10.1002 / jcu.22305. Publicado en línea en septiembre de 2015.
36. Yuzbasioglu Y , Duymaz H , Tanrikulu CS , Halhalli HC , Koc MO , Tandoğan M , y col. Papel de la procalcitonina en la evaluación de la gravedad de la colecistitis aguda . *Eurasia J Med* . 2016 ; 48 : 162- 6.
37. Stewart L, Oesterle AL, Erdan I, et al: Pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: The central role of bacteria. *J Gastrointest Surg* 6:891, 2002.
38. Lo CM, Liu CL, Fan ST, et al: Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 227: 461, 1998.
39. Chikamori F, Kuniyoshi N, Shibuya S, et al: Early scheduled laparoscopic cholecystectomy following percutaneous transhepatic gallbladder drainage for patients with acute cholecystitis. *Surg Endosc* 16:1704, 2002.
40. Patel M, Miedema BW, James MA, et al: Percutaneous cholecystostomy is an effective treatment for high-risk patients with acute cholecystitis. *Am Surg* 66:33, 2000.
41. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
42. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-2415.
43. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.

ANEXOS

ANEXOS A

Anexo 1: Matriz de Consistencia.

Anexo 1: Matriz de consistencia.

PROBLEMAS	OBJETIVO	HIPOTESIS GENERAL	VARIABLE INDEPENDIENTE	METODOLOGIA
¿Cuál es la asociación entre el valor del índice de neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017?	<p>Determinar la asociación entre el valor del índice de neutrófilos/linfocitos y la severidad de la colecistitis aguda en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificar la asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y la colecistitis aguda leve en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía. Identificar la asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y la colecistitis aguda moderada en pacientes 	<p>El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la severidad de la colecistitis aguda en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital II Vitarte-ESSALUD de enero del 2016 a junio del 2017.</p> <p>HIPOTESIS SECUNDARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la colecistitis aguda leve en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía. El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la colecistitis aguda moderada en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía. El valor elevado del índice de neutrófilos/linfocitos está asociado a la colecistitis aguda moderada en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía. 	<ul style="list-style-type: none"> Edad Sexo Neutrófilos Linfocitos Índice neutrófilos/linfocitos <p>VARIABLE DEPENDIENTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Colecistitis leve Colecistitis moderada Colecistitis severa 	<p>TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:</p> <p>Estudio de diseño no experimental del tipo analítico y transversal</p> <p>POBLACIÓN</p> <p>Estuvo constituida por todos los pacientes diagnosticados de colecistitis aguda sometidos a una colecistectomía hospitalizados en el Hospital II Vitarte-ESSALUD durante el periodo 2016 – 2017.</p> <p>MUESTRA</p> <p>La muestra será la totalidad de la población</p> <p>PROCESAMIENTO</p> <p>Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22. En el caso de las variables categóricas se estimó la frecuencia y porcentajes,</p>

	<p>adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar la asociación entre el índice de neutrófilos/linfocitos y la colecistitis aguda severa en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía. • Identificar la prevalencia y las características epidemiológicas de los pacientes adultos con colecistitis aguda hospitalizados en el servicio de cirugía. 	<p>asociado a la colecistitis aguda severa en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de cirugía.</p>	<p>para las variables cuantitativas se presentaron media y desviación estándar en función a los resultados de las pruebas de distribución normal (se considerara un valor estadísticamente significativo a un $p < 0.05$). Se realizara una curva ROC para identificar el punto de corte que diferencie los casos de colecistitis leve y moderado – severo con su respectiva sensibilidad y especificidad, se presentará el área bajo la curva acompañado de su error estándar y significancia estadística. En el caso de los gráficos se realizaron con SPSS 22.0 en base los porcentajes de cada categoría. Se realizó un análisis con estadística analítica con χ^2 cuadrado y prueba T para muestras independientes.</p>
--	--	---	--

Anexo 2: Ficha de recolección de datos.

VARIABLES	DENIFICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE, RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Edad	Número de años del paciente al momento de su hospitalización	Número de años indicado en la historia clínica	Razón, discreta	Independiente, cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Género orgánico	Genero señalado en la historia clínica	Nominal, dicotómica	Independiente, cualitativa	Masculino, femenino
Colecistitis leve	Colecistitis aguda en un paciente saludable sin disfunción orgánica, solo cambios inflamatorios leves en la vesícula biliar	Confinado en la historia clínica	Nominal, dicotómica	Dependiente, cualitativa	Si No
Colecistitis moderada	Colecistitis aguda acompañada de: Conteo de leucocitos elevado (> 18,000 mm ³). Masa palpable en cuadrante superior derecho de abdomen. Duración del cuadro clínico > 72 h. Marcada inflamación local	Confinado en la historia clínica	Nominal, dicotómica	Dependiente, cualitativa	Si No
Colecistitis severa	Colecistitis aguda acompañada por disfunción de órganos y/o sistemas	Confinado en la historia clínica	Nominal, dicotómica	Dependiente, cualitativa	Si No
Neutrófilos	Número de neutrófilos por mm ³ analizado por un contador automatizado	Confinado en la historia clínica	Continua, de razón	Independiente, cuantitativa	N°xmm ³
Linfocitos	Número de neutrófilos por mm ³ analizado por un contador automatizado	Confinado en la historia clínica	Continua, de razón	Independiente, cuantitativa	N°xmm ³

Índice neutrófilos/linfocitos	Relación existente entre neutrófilos y linfocitos analizados por un mismo contador automatizado	Confinado en la historia clínica	Continua, de razón	Independiente, cuantitativa	Neutrof/linfoc
----------------------------------	--	-------------------------------------	-----------------------	--------------------------------	----------------

Anexo 3: Ficha de recolección de datos.

Historia clínica N°

Edad _____ años

Sexo Masculino

Femenino

Colecistitis leve Si

No

Colecistitis Si

moderada No

Colecistitis severa Si

No

Neutrófilos _____ N°xmm³

Linfocitos _____ N°xmm³

Índice _____ Neutrof/linfoc
neutrófilos/linfocitos

ANEXOS B

Anexo 1: Acta de aprobación de proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “índice de neutrófilos/linfocitos asociado a colecistitis aguda en pacientes adultos del servicio de cirugía del hospital ii vitarte-essalud. 2017”, que presenta el Sr. Brey Antoni Polienski Rojas Malpartida, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dra. Daisy Dalmira Sánchez Padilla
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 31 de Julio del 2017

Anexo 2: Carta de compromiso del asesor de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos

Formamos seres humanos para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Brey Antoni Polienski Rojas Malpartida, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Dra. Daisy Dalmira Sánchez Padilla

ASESOR

Lima, 31 de julio del 2017

Anexo 3: Carta de aprobación del proyecto de tesis

Oficio N° 3101-2017-FMH-D

Lima, 08 de agosto de 2017

Señor
BREY ANTONI POLIENSKI ROJAS MALPARTIDA
Presente.-

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "**INDICE NEUTROFILO/LINFOCITOS ASOCIADO A COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE CIRUGIA DEL HOSPITAL II VITARTE- ESSALUD 2017**", presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 03 de agosto del 2017.

Por lo tanto queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Hilda Jurupe Chico
Dra. Hilda Jurupe Chico
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

Anexo 4: Carta de aceptación de ejecución de la tesis por la sede hospitalaria



“Año de la Lucha Contra la Corrupción”
“Año del Buen Servicio Ciudadano”

CARTA N° 043 -DC-HIIV-GRDA-EsSalud-2018

Vitarte, 19 de enero de 2018

Señor Doctor
ROJAS MALPARTIDA ANTONI
Interno de Medicina Humana
Presente.-


ASUNTO : **AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

De mi consideración:

Luego de saludarlo muy cordialmente comunico a usted que se autoriza la ejecución del protocolo de investigación denominado “INDICE DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS ASOCIADO A COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL II VITARTE-ESSALUD.

Agradezco su atención a la presente, quedo de usted.

Atentamente,



Dr. Enrique Benel Mejía
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
C.M.P. N° 12241 - R.N.E. N° 7041
HOSPITAL II VITARTE G.R.D.A
ESSALUD

Diana A.
NIT : 5357-2018-013

Anexo 5: Acta de aprobación de borrador de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMAN GUERRERO
INSTITUTO DE INVESTIGACION EN CIENCIAS
BIOMEDICAS
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS JURADO EVALUADOR

El Jurado designado por la Facultad de Medicina Humana y el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, según el reglamento vigente de la oficina de Grados y Títulos, después de haber sido aprobado por su respectivo Asesor y Director, dentro del III Curso Taller de Titulación por Tesis, en relación a dicho proyecto titulado: “ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS ASOCIADO A COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL II VITARTE-ESSALUD DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2017”, que presenta el Sr. “**BREY ANTONI POLIENSKI ROJAS MALPARTIDA**” para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que: La Tesis cumple con los requerimientos necesarios, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes y miembros del Jurado Evaluador:

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
PRESIDENTE DEL JURADO

Dr. Pedro Herrera Favian
MIEMBRO DEL JURADO

**Dr. Magdiel Gonzales
Menéndez**
MIEMBRO DEL JURADO

Mg. Daysi Sánchez Padilla
ASESOR DE TESIS

Dr. Horacio Ruiz Gutiérrez
MIEMBRO DEL JURADO

Anexo 6: Turnitin

ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS ASOCIADO A COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL II VITARTE-ESSALUD DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2017

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.scribd.com Fuente de Internet	7%
2	www.elsevier.es Fuente de Internet	2%
3	cybertesis.urp.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	docs.com Fuente de Internet	1%
5	dspace.uazuay.edu.ec Fuente de Internet	1%
6	vicramule.blogspot.com Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad de San Martin de Porres Trabajo del estudiante	1%

8	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
9	myslide.es Fuente de Internet	1%
10	repository.unimilitar.edu.co Fuente de Internet	1%
11	ERTOK, İlyas, KOCASABAN UCOZ, Dilber and KARAKAYALI, Onur. "Akut Kolesistit-Kolelitiazis Ayırıcı Tanısında Nötrofil/Lenfosit Oranının Klinik Önemi", Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2016. Publicación	1%

Anexo 7: Certificado de asistencia al curso taller de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA MANUEL HUAMÁN GUERRERO

III CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Señor

ROJAS MALPARTIDA BREY ANTONI POLIENSKI

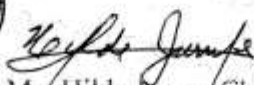
Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses de Mayo, Junio, Julio, Agosto y Setiembre del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

“ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS ASOCIADO A COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL II VITARTE-ESSALUD DE ENERO DEL 2016 AJUNIO DEL 2017”

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular de **06 créditos académicos**, de acuerdo a artículo 15º del Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana (aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N° 2717-2015), considerándosele apto para la sustentación de tesis respectiva.

Lima, 21 de setiembre del 2017




Mg. Hilda Jirupe Chico
Secretaría Académica




Dra. María del Socorro Alfarieta Gutiérrez Vda. de Bambarén
Decana