

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSTGRADO DE MEDICINA



**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**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO DE CIENCIAS EN INVESTIGACION CLINICA**

AUTOR:

Bachiller. JOSE ANTONIO CABALLERO ALVARADO.

ASESOR(A):

DRA. KATHERINE LOZANO PERALTA.

**TRUJILLO - PERÚ
2015**

DEDICATORIA

A Dios, por guiarme y encaminarme en este proyecto, el cual ejecuté para obtener el Grado de Magister de Ciencias en Investigación Clínica.

A mi padre, por su amor y oraciones siempre para conmigo,

A mi madre que desde el cielo me guía

y a mis hermanos que siempre están pendiente de mi

a través de sus oraciones

(Emperatriz, Fany, Juan, Armando, Mary y Juliana).

A Lilianita, por su cariño y preocupación, encomendándome siempre a Dios y sus bendiciones.

A mi Carla, Belén, Camila, Antonella,

Fabrizzio y José Adrián;

por convertirse en la razón de mi existencia

y por quienes trato de superarme cada día.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Katherine Lozano Peralta, por brindarme su amistad y confianza durante el proceso de elaboración de este proyecto e informe para poder culminar y presentar esta tesis para optar el Grado de Magister de Ciencias en Investigación Clínica. Permítame resaltar su calidad profesional y humana.

A mis compañeros de trabajo Roberto, Lucero, Eduardo por motivarme siempre a seguir avanzando con su ejemplo hacia la excelencia; así mismo por brindarme su sincera amistad.

Al Dr. Juan Díaz Plasencia por orientarme durante el proceso de la elaboración de este trabajo durante los cursos que me tocó compartir con él y escuchar sus excelentes enseñanzas.

A mis compañeros de la Maestría por ser un grupo motivador en este hermoso camino de la investigación.

RESUMEN

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 del 2012 a Julio del 2015.

MATERIAL Y MÉTODO: Realizamos un estudio observacional, analítico, de pruebas diagnósticas, que evaluó 320 pacientes operados por colecistitis aguda, los cuales fueron distribuidos en dos grupos, Grupo I (48 pacientes con colecistitis aguda severa) y el Grupo II (272 pacientes sin colecistitis aguda severa).

RESULTADOS: La edad promedio en los grupos I y II fueron $61,52 \pm 14,48$ años y $50,44 \pm 16,09$ años respectivamente ($p < 0,001$); el 37,5% del grupo I fueron varones y 38,97% en el grupo II ($p > 0,05$). Los promedios del recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y razón neutrófilos – linfocitos en los pacientes con y sin esta condición fueron: recuento de leucocitos: $17\ 968,33 \pm 3\ 931,85$ y $15\ 294,04 \pm 4\ 031,45$ ($p < 0,001$); neutrófilos: $81,44 \pm 6,52$ y $70,13 \pm 5,34$ ($p < 0,001$); linfocitos: $14,42 \pm 5,35$ y $22,63 \pm 3,76$ ($p < 0,001$) y la razón de neutrófilos - linfocitos: $6,47 \pm 2,55$ y $3,23 \pm 0,84$ ($p < 0,001$). Con respecto al rendimiento de la RNL, se tuvo que con 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.

CONCLUSIONES: La razón neutrófilos - linfocitos es útil en la predicción de colecistitis aguda severa con una exactitud diagnóstica del 91%.

PALABRAS CLAVES: Razón neutrófilos – linfocitos, colecistitis aguda severa.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess whether preoperative neutrophil-to lymphocyte ratio is a predictor of severe acute cholecystitis in patients of Hospital Regional Docente de Trujillo during the period January 2012 to July 2015.

MATERIAL AND METHODS: We conducted an observational, analytical study of diagnostic tests that evaluated 320 patients operated for acute cholecystitis, which were divided into two groups, Group I (48 patients with severe acute cholecystitis) and Group II (272 patients without severe acute cholecystitis).

RESULTS: The mean age in groups I and II were $61,52 \pm 14,48$ years and $50,44 \pm 16,09$ years, respectively ($p < 0,001$); 37,5% were male in the group I and 38,97% in group II ($p > 0,05$). The mean white blood cell count, neutrophils, lymphocytes and neutrophil-to lymphocyte ratio in patients with and without this condition were: WBC: $17\ 968.33 \pm 3\ 931.85$ and $15\ 294.04 \pm 4031.45$ ($p < 0,001$); neutrophil: $81,44 \pm 6,52$ and $70,13 \pm 5,34$ ($p < 0,001$); lymphocytes: $14,42 \pm 5,35$ and $22,63 \pm 3,76$ ($p < 0,001$) and the neutrophil-to lymphocyte ratio: $6,47 \pm 2,55$ and $3,23 \pm 0,84$ ($p < 0,001$). Regarding the performance of the NLR, with to cut a 3-point, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 83,33%, 71,69%, 34,19% and 96,06% respectively; an area under the curve of 0,91.

CONCLUSIONS: The neutrophil-to lymphocyte ratio is useful in predicting severe acute cholecystitis with a diagnostic accuracy of 91%.

KEYWORDS: Neutrophil-to lymphocyte ratio, severe acute cholecystitis.

ÍNDICE

| | |
|--|-------------------|
| DEDICATORIA | <i>i</i> |
| AGRADECIMIENTOS | <i>ii</i> |
| RESUMEN | <i>iii</i> |
| ABSTRACT | <i>iv</i> |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 01 |
| II. PLAN DE INVESTIGACION..... | 05 |
| III. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS..... | 07 |
| IV. RESULTADOS..... | 17 |
| V. DISCUSIÓN..... | 27 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 32 |
| VII. RECOMENDACIONES..... | 33 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 34 |
| ANEXOS | 41 |

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad vesicular calculosa (colecistitis) es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes y costosos en las sociedades industrializadas ⁽¹⁾⁽²⁾, en la que tanto los factores genéticos y ambientales tienen papeles en su patogenia ⁽³⁾. La prevalencia de colecistitis en la población de adultos es de aproximadamente 10 a 22% ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Los cálculos biliares son más comunes en las mujeres y las personas mayores de 40 años. Aproximadamente el 80% de las personas con colecistitis no tienen síntomas, pueden permanecer asintomáticos durante muchos años y no requieren tratamiento; y alrededor del 20% de las personas experimentan dolor y complicaciones clínicas. Anualmente el 2% de los pacientes con cálculos biliares se vuelven sintomáticos, de ellos 15% desarrolla colecistitis aguda (CA) ⁽⁶⁾.

La enfermedad podría presentarse con un cuadro que va desde una enfermedad leve, auto-limitada a una potencialmente mortal, y la gravedad de la inflamación y su potencial amenaza para la vida también está fuertemente determinadas por la condición general del paciente. El grado de inflamación de la vesícula biliar y las condiciones de los pacientes con sus comorbilidades contribuyen para indicar la mejor opción terapéutica para cada paciente de manera individual. Sin embargo, tal heterogeneidad hace muy difícil de estandarizar un protocolo terapéutico para esta condición ⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

El diagnóstico clínico de la CA es un reto y en este proceso puede aparecer error diagnóstico, retraso en la colecistectomía laparoscópica (CL), o alta hospitalaria sin la intervención quirúrgica respectiva. Si no se realiza la colecistectomía para la CA, el índice de admisión se asocia con un aumento en la mortalidad, mayor reingreso hospitalario y mayores tasas de colecistectomía abierta, y un aumento en los costos de atención de la salud ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de la CA, la Sociedad Japonesa de cirugía hepatobiliar y pancreática desarrollaron las guías de Tokio en el 2007, las cuales fueron revisadas en el 2013 (TG07, TG13) ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Las guías TG07 y TG13 complementaron los antiguos criterios de diagnóstico de la CA incluyendo el signo de Murphy, masa en el cuadrante superior derecho, dolor o sensibilidad, fiebre, aumento del recuento de glóbulos blancos, y hallazgos de imagen (ultrasonido hepático, imagen de resonancia magnética, tomografía computarizada [TC], y cintigrafía hepática con tecnecio 99m iminodiacético característico de CA con un nuevo punto de referencia, la proteína C-reactiva (PCR) ⁽¹³⁾.

La CA requiere un tratamiento precoz y su retraso puede llevar a un aumento de la morbilidad, debido a la progresión de estadios leves a severos, tales como el cambio a un estado de gangrena, formación de abscesos, y perforación de la vesícula biliar. La prevalencia de colecistitis severa se ha informado oscilar entre 22 a 30% en series quirúrgicas ⁽¹⁴⁾. Los pacientes con CA severa, a menudo son difíciles de diagnosticar con precisión, tanto clínica como

radiológicamente, ya que las manifestaciones clínicas son impredecibles, y los estudios de imagen son a menudo ambiguos a pesar de contar con guías ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, marcados contrastes en las tasas de morbilidad y de mortalidad se han observado entre los pacientes con colecistitis simple y colecistitis severa ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, la pronta detección y correcto tratamiento de los pacientes con riesgo de CA severa son esenciales en la prevención de complicaciones asociadas.

Varios scores basados en inflamación han sido sugeridos, para predecir el pronóstico de enfermedades inflamatorias y algunas neoplasias, incluyendo el Score Pronóstico de Glasgow Modificado, la Razón de Neutrófilos – Linfocitos (RNL), la razón de plaquetas – linfocitos y el índice de pronóstico nutricional ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾. De estos, la RNL ha recibido gran interés, debido a que es simple de calcular y no implica costos adicionales, pues sus resultados pueden ser derivados de un recuento de leucocitos estándar.

Como la respuesta inmunitaria fisiológica de los leucocitos a diversos eventos estresantes a menudo se caracteriza por un aumento en los recuentos de neutrófilos y una disminución en el recuento de linfocitos, **Zahorec R** propuso utilizar la relación de ambos como un marcador de infección adicional en la práctica clínica de unidad de cuidados intensivos (UCI) ⁽²¹⁾. Este factor de estrés llamado neutrófilos - linfocitos tuvo una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y sus resultados, de acuerdo con los scores de APACHE II y el score SOFA. Anteriormente, también se había demostrado que la RNL proporcionó un

parámetro más sensible que el recuento de leucocitos en la predicción de la apendicitis ⁽²²⁾.

La RNL es derivada del recuento de neutrófilos y linfocitos circulantes, ambos son subpoblaciones mayores de leucocitos. La inflamación libera metabolitos de ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas, lo cual resulta en neutrofilia, y el estrés inducido por el cortisol resulta en linfopenia relativa, y por lo tanto, la RNL representa exactamente un proceso inflamatorio subyacente ⁽²³⁾.

Hay evidencia creciente que soporta la utilidad de la RNL en predecir el pronóstico de enfermedades malignas e inflamatorias, la colecistitis aguda es una enfermedad inflamatoria que puede progresar a complicaciones muy graves, la aplicación de la RNL en este contexto ayudaría a predecir precozmente los que requieren tratamiento precoz, por lo anterior es que nos propusimos investigar la utilidad de la RNL en predecir severidad en colecistitis aguda.

II. PLAN DE INVESTIGACION

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿Es la razón preoperatoria de neutrófilos – linfocitos un predictor de colecistitis aguda severa en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2012 a Julio del 2015?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- 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 del 2012 a Julio del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la razón preoperatoria de neutrófilos – linfocitos para predecir colecistitis aguda severa.
- Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón preoperatoria de neutrófilo – linfocitos para predecir colecistitis aguda severa.

- Determinar la exactitud diagnóstica de la razón preoperatoria de neutrófilo – linfocitos para predecir colecistitis aguda severa.

HIPÓTESIS

La razón preoperatoria de neutrófilo – linfocitos si constituye un predictor de colecistitis aguda severa en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2012 a Julio del 2015.

III. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS

3.1. Material

3.1.1. Población

La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con diagnóstico de colecistitis aguda que ingresaron al servicio de emergencia y fueron operados por técnica laparoscópica o abierta durante el periodo de estudio comprendido entre el 01 de Enero del 2 012 al 30 de Julio del 2 015 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

3.1.2. Criterios de selección

Criterios de Inclusión

1. Pacientes ≥ 18 años
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda según hallazgos histopatológicos.
4. Pacientes que cuenten con un recuento de leucocitos a la admisión.

5. Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes sin síntomas específicos de colecistitis
2. Pacientes con más de 120 horas desde la admisión a la intervención quirúrgica
3. Pacientes con drenaje de bilis, sangre o detritus desde un drenaje abdominal
4. Pacientes con sepsis / hipoperfusión sistémica debido a sitio de infección extraabdominal.

3.1.3. Determinación del tamaño de muestra y diseño estadístico del muestreo

Unidad de Análisis

La unidad de análisis lo constituyeron cada uno de los pacientes adultos (≥ 18 años de edad) que hayan sido intervenidos quirúrgicamente por colecistitis aguda ya sea por técnica laparoscópica o abierta de emergencia durante el periodo de estudio comprendido entre 01 de Enero del 2012 al 30 de Julio del 2015 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Unidad de Muestreo

La de muestreo fue equivalente a la unidad de análisis.

Tamaño de la muestra

Se empleó la fórmula para determinar el tamaño de muestra para estimar la proporción poblacional utilizando la referencia dada por *Lee et al*²⁵, en el que se señala una RNL > 3 como punto de corte en predecir colecistitis aguda severa con una sensibilidad del 70,5% en los pacientes con colecistitis aguda.

$$n_0 = \frac{(Z)^2 P(1 - P)}{E^2}$$

Dónde:

- Z = 1,96; IC 95%
- P = 70,5%
- E = 5%

Luego:

$$n = 320$$

Entonces, el tamaño de muestra para el presente estudio fue de **320 pacientes admitidos a emergencia por colecistitis aguda.**

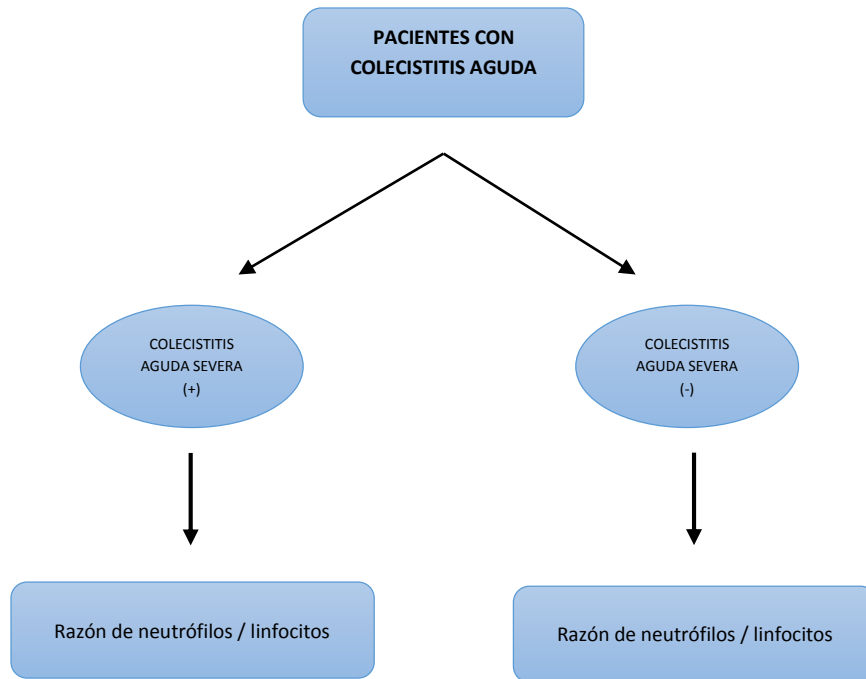
3.1.4. Diseño del estudio

Este estudio correspondió a un diseño de pruebas diagnósticas.

| | |
|----|---------------------------------|
| G1 | O ₁ , O ₂ |
|----|---------------------------------|

G1: Pacientes operados por colecistitis aguda.

O₁ y O₂: Características demográficas y clínicas; Razón de neutrófilos/linfocitos.



3.1.5. Definiciones operacionales

Colecistitis aguda ⁽¹³⁾

Inflamación aguda de la vesícula biliar, frecuentemente originada por litiasis vesicular. Sin embargo, también existen otros factores como la isquemia, trastornos de motilidad, daño químico directo, infecciones (microorganismos, protozoarios y parásitos), alteraciones del colágeno y reacciones alérgicas que también pueden provocarla.

Criterios diagnósticos para colecistitis aguda según las guías de Tokio del 2013

A. Signos locales de inflamación

1. Signo de Murphy, 2. Sensibilidad / dolor / masa en el CSD

B. Signos sistémicos de inflamación

1. Fiebre, 2. PCR elevada, 3. Recuento de leucocitos elevado

C. Hallazgos de imágenes

Hallazgos de imágenes característicos de colecistitis aguda

Diagnóstico de sospecha: Un ítem en A + un ítem en B

Diagnóstico definitivo: Un ítem en A + un ítem en B + C

Hepatitis aguda, otras enfermedades abdominales agudas, y colecistitis crónica deberían ser excluidas

CSD = Cuadrante superior derecho; PCR = Proteína C reactiva;

El grado de severidad se clasifica acorde a las guías de Tokio del 2013, de la siguiente manera:

Clasificación de severidad para colecistitis aguda según las guías de Tokio del 2013

Colecistitis aguda grado III (severa)

Asociada a disfunción de alguno de los siguientes órganos/sistemas:

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

| | |
|----------------------------|--|
| 2. Disfunción neurológica | Disminución del estado de alerta. |
| 3. Disfunción respiratoria | Cociente PaO ₂ /FiO ₂ < 300. |
| 4. Disfunción renal | Oliguria, creatinina > 2.0 mg/dl. |
| 5. Disfunción hepática | TP-INR > 1.5. |
| 6. Disfunción hematológica | Recuento plaquetario < 100,000/mm ³ . |

Colecistitis aguda grado II (moderada)

Asociada a cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Leucocitosis (> 18,000/mm³).
2. Masa palpable dolorosa en el cuadrante superior derecho del abdomen.
3. Duración de las molestias > 72 horas.
4. Inflamación local importante (colecistitis gangrenosa, absceso pericolecístico, absceso hepático, peritonitis biliar, colecistitis enfisematosa).

Colecistitis aguda grado I (leve)

No presenta criterios "grado III (severa)" o "grado II (moderada)" de colecistitis aguda.

El grado I también puede ser definido como colecistitis aguda en un paciente sano sin disfunción orgánica y cambios inflamatorios leves en la vesícula biliar, lo que hace al procedimiento de colecistectomía seguro y con bajo riesgo operatorio.

Razón de neutrófilos/linfocitos

Es el cociente entre el recuento de neutrófilos y el de linfocitos, según estudios previos el punto de corte es 3 ⁽²⁴⁾.

3.1.6. Variables de estudio

| VARIABLE | TIPO | ESCALA DE MEDICION | INDICADOR |
|------------------------------|--------------|--------------------|---------------------------|
| DEPENDIENTE | | | |
| Colecistitis aguda severa | Catagórica | Nominal | si / no |
| INDEPENDIENTE | | | |
| Razón neutrófilos/linfocitos | Cuantitativo | De razón | Neutrófilos Linfocitos |
| INTERVINIENTES | | | |
| Edad | Cuantitativa | De razón | años |
| Sexo | Catagórica | Nominal | M / F |
| HTA | Catagórica | Nominal | si / no |
| DM2 | Catagórica | Nominal | si / no |

3.2. Procedimientos

3.1.1. Procedimiento de obtención de datos

Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, que fueron intervenidos quirúrgicamente de colecistitis aguda de emergencia durante el periodo de estudio comprendido entre el 01 de Enero del 2 012 al 30 de Julio del 2 015 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

1. Se identificaron los pacientes que fueron operados de colecistitis aguda, ya sea por técnica laparoscópica o abierta; y se verificó el diagnóstico histopatológico de la colecistitis aguda; posteriormente se clasificó en función al grado de severidad según los criterios de Tokio del 2013.
2. De cada historia clínica seleccionada se tomaron los datos pertinentes para el estudio, en primer lugar datos demográficos, el recuento de leucocitos, de este último se calculó la razón de neutrófilos / linfocitos, y otros datos relevantes para el estudio; las variables de estudio fueron colocadas en una hoja de recolección de datos previamente diseñada para tal efecto (ANEXO 1).
3. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

3.2.2. Procesamiento y análisis de datos

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0.

3.2.2.1. Estadística Descriptiva

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y en las medidas de dispersión la desviación estándar. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

3.2.2.2. Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2), Test exacto de Fisher para variables categóricas y la prueba t de student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Dado que es un estudio de pruebas diagnósticas se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, así mismo se calculó el área bajo la curva (Curva ROC), para conocer la exactitud predictiva de la razón de neutrófilos / linfocitos en predecir colecistitis aguda severa.

3.2.3. Aspectos éticos

El estudio fue realizado tomando en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II y contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional Docente de Trujillo.

IV. RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 01 de Agosto al 30 de Setiembre del 2015, se estudiaron a 320 pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de colecistitis aguda, los cuales fueron distribuidos en dos grupos en función a la presencia de colecistitis aguda severa (Grupo I = 48 pacientes con colecistitis aguda severa y Grupo II = 272 pacientes sin colecistitis aguda severa) que ingresaron por emergencia y a quienes se les realizó intervención quirúrgica, hospitalizados en el periodo de estudio comprendido entre Enero del 2012 a Julio del 2015 en el Servicio de Cirugía General del Hospital Regional Docente de Trujillo.

En lo referente a la edad el promedio en el Grupo I fue $61,52 \pm 14,48$ años y en los pacientes correspondientes al Grupo II fue $50,44 \pm 16,09$ años ($p < 0,001$) (Cuadro 1).

Con respecto al sexo, se observó que el 37,5% de los pacientes pertenecientes al Grupo I fueron varones y en el Grupo II fueron varones el 38,97% ($p > 0,05$) (Cuadro 1).

En lo que respecta a las variables hematológicas evaluadas en los pacientes con colecistitis aguda, se tuvo que los promedios del recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y razón neutrófilos – linfocitos en los pacientes con y sin esta condición fueron: recuento de leucocitos: $17\,968,33 \pm 3\,931,85$ y $15\,294,04 \pm 4\,031,45$ ($p < 0,001$); neutrófilos: $81,44 \pm 6,52$ y $70,13 \pm 5,34$ ($p < 0,001$); linfocitos: $14,42 \pm 5,35$ y $22,63 \pm 3,76$ ($p < 0,001$) y la razón de neutrófilos - linfocitos: $6,47 \pm 2,55$ y $3,23 \pm 0,84$ ($p < 0,001$) (Cuadro 2).

Con respecto a la presencia de factores mórbidos (HTA y DM2), se observó que en los pacientes con y sin colecistitis aguda la HTA estuvo presente en el 14,58% y 6,62% respectivamente con un OR = 2,41 [0,95 – 6,13] ($p = 0,058$); y en relación a la presencia de DM2 estuvo presente en 14,58% y 4,78% respectivamente con un OR = 3,40 3,40 [1,28 – 9,03] ($p < 0,05$) (Cuadro 3).

En lo referente a la distribución de los pacientes con colecistitis aguda según su gravedad se observó que grado leve estuvo presente en el 48%, grado moderado 37% y grado severo 15% (Gráfico 1).

Con respecto a los puntos de corte de la razón de neutrófilos – linfocitos, se observó que con un punto de corte de 3, el 83,33% y 28,31% tuvieron valores > 3 en los pacientes con y sin colecistitis aguda severa; con un punto de corte de 4, el 81,25% y 16,91% tuvieron valores > 4 y con un punto de corte de 5, el 79,17% y 4,41% tuvieron valores > 5 respectivamente (Cuadro 4).

Al calcular el área bajo la curva (a través de la curva ROC), se comparó al recuento de leucocitos y la razón de neutrófilos - linfocitos, se tuvieron los siguientes valores: Área bajo la curva: (recuento de leucocitos = 0,68; RNL = 0,91) (Gráfico 2).

Con respecto al rendimiento de la razón neutrófilos - linfocitos a la admisión de los pacientes con colecistitis aguda, se tuvo que con un punto de corte de 3, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron 83,33%, 71,69%, 34,19% y 96,06% respectivamente; para el punto de corte de 4 fue 81,25%, 83,09%, 45,88% y 96,17% respectivamente y para un punto de corte de 5 fue 79,17%, 95,59%, 76% y 96,30% respectivamente (Cuadro 5).

CUADRO 1**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS
GENERALES Y GRUPOS DE ESTUDIO****HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO****ENERO 2012 – JULIO 2015**

| CARACTERÍSTICAS GENERALES | COLECISTITIS AGUDA SEVERA | | OR IC 95% | P |
|------------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|---------|
| | SI (48) | NO (272) | | |
| *EDAD | 61,52 ± 14,48 | 50,44 ± 16,09 | -- | < 0,001 |
| **SEXO (M/T) | 18 (37,5%) | 106 (38,97%) | 0,94 [0,50 – 1,77] | > 0,05 |

*t student; **X²

CUADRO 2**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN VARIABLES
HEMATOLOGICAS Y GRUPOS DE ESTUDIO****HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO****ENERO 2012 – JULIO 2015**

| VARIABLES HEMATOLOGICAS | COLECISTITIS AGUDA SEVERA | | P |
|---|----------------------------------|--------------------|----------|
| | SI (48) | NO (272) | |
| HEMOGRAMA | 17968,33 ± 3931,85 | 15294,04 ± 4031,45 | < 0,001 |
| NEUTROFILOS | 81,44 ± 6,52 | 70,13 ± 5,34 | < 0,001 |
| LINFOCITOS | 14,42 ± 5,35 | 22,63 ± 3,76 | < 0,001 |
| RAZON NEUTROFILOS - LINFOCITOS | 6,47 ± 2,55 | 3,23 ± 0,84 | < 0,001 |

*t student

CUADRO 3**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN FACTORES MORBIDOS Y GRUPOS DE ESTUDIO**

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

ENERO 2012 – JULIO 2015

| FACTORES MORBIDOS | COLECISTITIS AGUDA SEVERA | | OR IC 95% | *p |
|--------------------------|----------------------------------|------------|--------------------|------------------|
| | SI (48) | NO (272) | | |
| HTA (SI/T) | 7 (14,58%) | 18 (6,62%) | 2,41 [0,95 – 6,13] | 0,058 |
| DM (SI/T) | 7 (14,58%) | 13 (4,78%) | 3,40 [1,28 – 9,03] | < 0,05 |

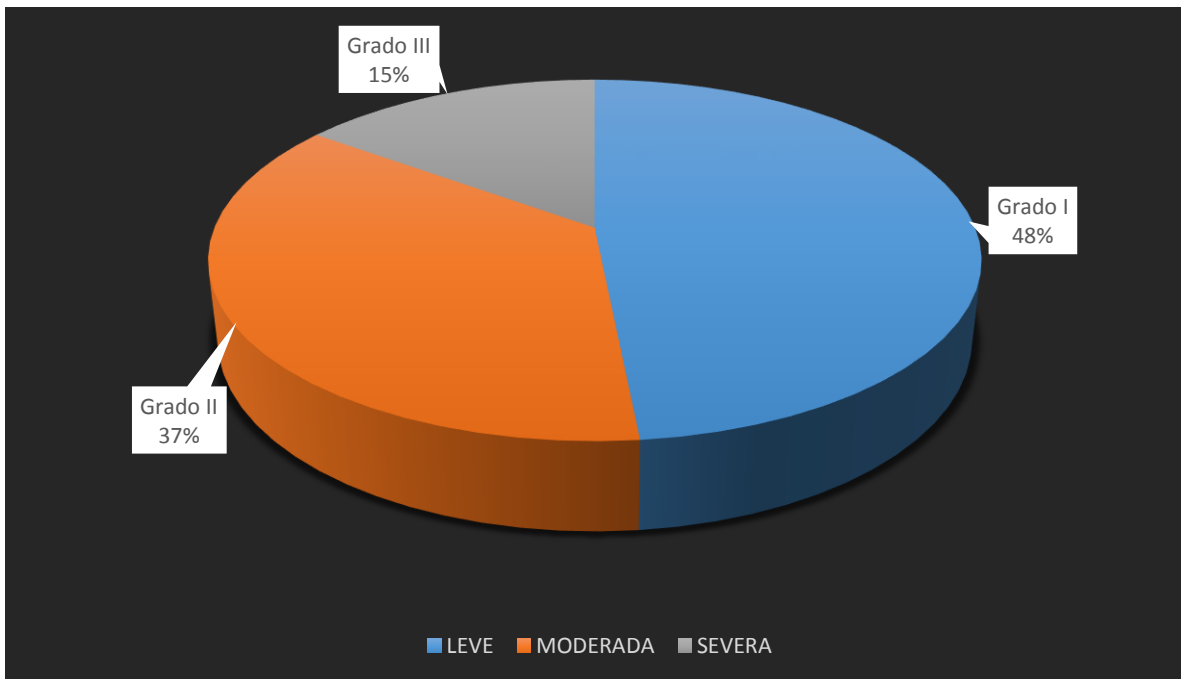
*X²

GRAFICO 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CLASIFICACION DE GRAVEDAD DE LA COLECISTITIS AGUDA

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

ENERO 2012 – JULIO 2015



CUADRO 4

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN PUNTOS DE CORTE DE
RAZON NEUTROFILOS - LINFOCITOS Y GRUPOS DE ESTUDIO

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

ENERO 2012 – JULIO 2015

| RAZON NEUTROFILOS - LINFOCITOS | COLECISTITIS AGUDA SEVERA | | *p |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------|---------|
| | SI (48) | NO (272) | |
| > 3 | 40 (83,33%) | 77 (28,31%) | < 0,001 |
| > 4 | 39 (81,25%) | 46 (16,91%) | < 0,001 |
| > 5 | 38 (79,17%) | 12 (4,41%) | < 0,001 |

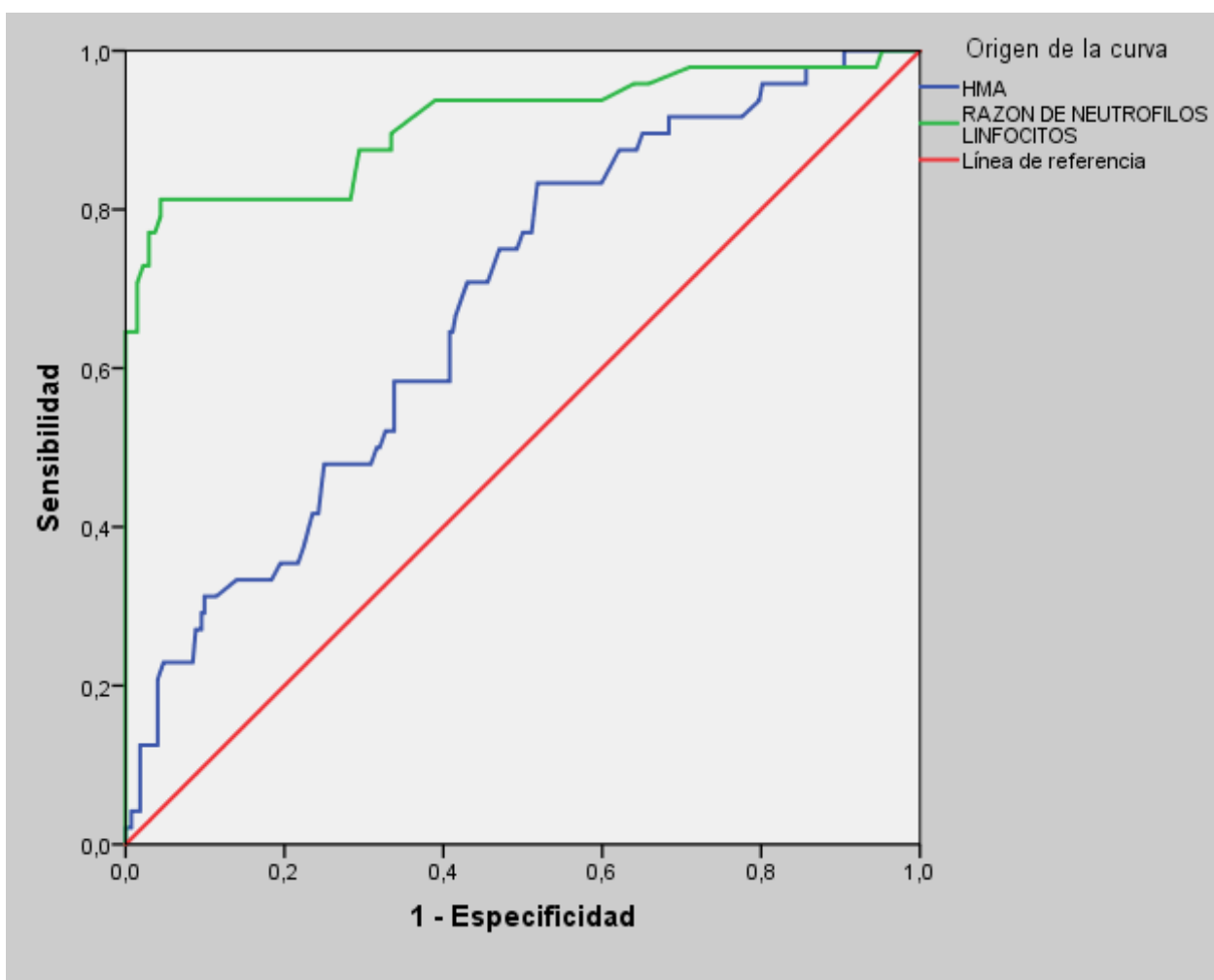
*X²

GRAFICO 2

EXACTITUD DE LA RAZON NEUTROFILOS – LINFOCITOS EN EL
DIAGNOSTICO DE COLECISTITIS AGUDA SEVERA

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

ENERO 2012 – JULIO 2015



Área bajo la curva: Recuento de leucocitos = 0,68; RNL = 0,91.

CUADRO 5

RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE LA RAZÓN NEUTROFILOS – LINFOCITOS

PARA EL DIAGNOSTICO DE COLECISTITIS AGUDA SEVERA

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

ENE 2012 – JUL 2015

| PUNTO DE CORTE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | VPP | VPN |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ≥ 3 | 83,33% IC 95% [72,79 – 93,88] | 71,69% IC 95% [66,34 – 77,05] | 34,19% IC 95% [25,59 – 42,78] | 96,06% IC 95% [93,38 – 98,74] |
| ≥ 4 | 81,25% IC 95% [70,21 – 92,29] | 83,09% IC 95% [78,63 – 87,54] | 45,88% IC 95% [35,29 – 56,48] | 96,17% IC 95% [93,72 – 98,62] |
| ≥ 5 | 79,17% IC 95% [67,68 – 90,66] | 95,59% IC 95% [93,15 – 98,03] | 76,00% IC 95% [64,16 – 87,84] | 96,30% IC 95% [94,04 – 98,55] |

V. DISCUSIÓN

La colecistitis aguda es una entidad muy frecuente en nuestra población, debido a la idiosincrasia social que prima asociado a factores económicos en la que las personas esperan cuadros muy agudos para concurrir a la emergencia de un hospital, así mismo la cantidad de pacientes que esperan un turno para operarse hace que muchas de ellas puedan complicarse, es decir incrementen su morbilidad y mortalidad.

La colelitiasis es un problema frecuente en los países desarrollados y es uno de los trastornos más frecuentes que afectan al sistema gastrointestinal ⁽²⁵⁾. Los cálculos biliares están presentes en al menos 10% de los adultos. Mientras que el 40-60% de las personas con colelitiasis manifiestan un curso clínico asintomático, en la mayoría de los casos con colelitiasis sintomática, también existe un período asintomático. 20% de los pacientes con colelitiasis sintomática son admitidos a los servicios de emergencia con las características clínicas de colecistitis aguda ⁽²⁶⁾.

En los pacientes con colecistitis aguda, 95% de los casos se deben a un cálculo impactado en el bacinete de la vesícula biliar o el conducto cístico. La obstrucción del conducto cístico resulta en sobredistensión de la vesícula biliar y un aumento de la presión intraluminal. Este aumento de la presión, junto con la

bilis sobresaturada en colesterol, desencadena una respuesta inflamatoria aguda⁽²⁷⁾. Los cálculos biliares contribuyen a la respuesta inflamatoria por las prostaglandinas estimulantes I₂ y E₂. La infección bacteriana secundaria está presente en el 20% de los casos de colecistitis aguda. La isquemia mural resultante del aumento de la presión intraluminal contribuye a complicaciones tales como colecistitis gangrenosa y perforación. Patológicamente hay tres etapas de la enfermedad inflamatoria: (a) la colecistitis edematosa; (b) la colecistitis necrotizante; y (c) colecistitis supurativa⁽²⁸⁾.

En relación a la edad y sexo de los pacientes con colecistitis aguda, **Pisano M et al**⁽²⁹⁾, en el Hospital Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia, realizaron un estudio con 502 pacientes con colecistitis aguda, encontrando que la edad promedio en este grupo de pacientes fue 62,80 años, siendo la proporción de varones 58,60%; **Sayit A et al**⁽²⁷⁾, en la Universidad de Ondokuzmayis, Samsun, Turquía, realizaron un estudio con pacientes que presentaban colecistitis aguda, para lo cual estudiaron a 60 pacientes, encontrando que la edad promedio en este grupo fue 61,38 ± 16 años con 41,67% de varones; como se puede verificar estos hallazgos reportados son en términos generales coincidentes con nuestros hallazgos, en los que nuestros pacientes tuvieron en promedio 55 años y predominó el sexo femenino; este último por la influencia hormonal en la génesis de la litiasis vesicular.

Con respecto a la comorbilidad (HTA y DM) y la presencia de colecistitis aguda, *Bourikian S et al* ⁽³⁰⁾, en el Centro Médico Universitario de Virginia, USA, estudiaron a 483 pacientes con colecistitis aguda, encontrando que los pacientes con mayor gravedad tuvieron a la diabetes mellitus como factor de riesgo, no así la HTA; este hallazgo es similar a nuestros resultados, probablemente el hecho de tener DM y su descompensación en un estado patológico inflamatorio agudo, provoca cambios vasculares locales vesiculares que agravan la evolución de estos pacientes.

En lo referente a la distribución de los pacientes con colecistitis aguda según su gravedad, *Ambe P et al* ⁽³¹⁾, en el Hospital además St. Remigius, Leverkusen, Alemania, evaluaron a pacientes con colecistitis aguda, encontrando una distribución promedio de la siguiente manera: grado I (57%), grado II (24%) y grado III (19%); coincidente a nuestros resultados en el sentido de predominar los casos grados I y II; la incidencia de colecistitis aguda severa o grado III encontrada en nuestro estudio fue inferior a la encontrada por este autor, sin embargo ambas tienen un valor importante, lo cual refleja que los pacientes muchas veces llegan a los servicios de emergencia en estado crítico, aunque muchas veces en nuestro medio no se dimensiona esta condición a pesar de tener los criterios para considerarla.

En relación a las variables hematológicas y el diagnóstico de colecistitis aguda, *Sayit A et al* ⁽²⁷⁾, en su estudio en pacientes con colecistitis aguda encontraron de manera global un promedio de recuento de leucocitos de $8,63 \pm 3,83 \times 10^3/\text{ul}$; sin embargo este reporte lo describe sin considerar los grados de gravedad; *Ambe P et al* ⁽³¹⁾, incluyendo pacientes con grados leves, moderados y severos de colecistitis aguda, encontraron un recuento de leucocitos en promedio de $14,6 \times 10^3/\text{ul}$, *Merrian L et al* ⁽³²⁾, en la Universidad de Northwestern, USA, al estudiar a 154 pacientes con colecistitis aguda encontró que tener un recuento de leucocitos $> 17 \times 10^3/\text{ul}$ como factor de riesgo para el grado III; como se puede observar los diferentes investigadores encontraron en pacientes con colecistitis aguda diferentes promedios en el recuento de leucocitos, probablemente esta diferencia este en relación a la distribución de los diferentes grados de colecistitis aguda, en nuestro caso los resultados coinciden con este último autor; en términos generales esto no hace más que reflejar una respuesta inflamatoria aguda, que dependiendo de la gravedad de los pacientes estudiados el recuento de leucocitos será mayor.

En lo referente al rendimiento de la razón neutrófilos – linfocitos y el diagnóstico de colecistitis severa, *Lee S et al* ⁽²⁴⁾, en el Hospital Daejeon St, Mary's, Corea, estudiaron a 632 pacientes con colecistitis aguda, encontrando que una razón de neutrófilos – linfocitos ≥ 3 tuvo un OR = 2,48 y pudo predecir colecistitis aguda severa con una sensibilidad del 70,55 y una especificidad del 70%; con una exactitud diagnóstica del 77,5%; al comparar estos resultados con

nuestros resultados observamos que nuestro rendimiento fue superior a lo encontrado por este autor, y cuando modelamos puntos de corte mayores, con puntos de corte de 4 y 5, tuvimos un rendimiento muy superior con 5; esto se debe a las características de los pacientes estudiados, por ejemplo según el estudio de este autor, una proporción de sus pacientes fueron admitidos por otras vías a las de emergencia, lo cual implica que no todos sus pacientes tuvieron una gravedad significativa, lo que se refleja en su 80% de colecistis aguda simple; a diferencia de nuestros resultados en los que todos los pacientes fueron admitidos por emergencia y por las características idiosincráticas de nuestra población, estas acuden a emergencia cuando realmente se sienten muy mal, lo que se evidencia con los resultados de la RNL cuyo punto de corte recomendado es 5 y no 3 como encontró este autor.

VI. CONCLUSIONES:

1. La sensibilidad y especificidad de la razón preoperatoria de neutrófilos – linfocitos para predecir colecistitis aguda severa con un punto de corte de 3 fue 83,33% y 71,69%; con 4 fue 81,25% y 83,09% y con 5 fue 79,17% y 95,59% respectivamente.
2. El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la razón preoperatoria de neutrófilo – linfocitos para predecir colecistitis aguda severa con un punto de corte de 3 fue 34,19% y 96,06%; con 4 fue 45,88% y 96,17% y con 5 fue 76% y 96,3% respectivamente
3. La exactitud diagnóstica de la razón preoperatoria de neutrófilo – linfocitos para predecir colecistitis aguda severa fue 91%.

VII. RECOMENDACIONES:

Dado que la colecistitis aguda es una emergencia muy frecuente en nuestro medio y que como se ha demostrado existe una proporción importante que evolucionan a colecistitis aguda severa y que estos pueden incrementar la morbimortalidad, es necesario predecir quienes progresarán a grado III o severo, de tal manera que uno de los criterios que debe implementarse es la razón de neutrófilos – linfocitos y que con un punto de corte > 5 se puede predecir la evolución de esta condición.

Por otro lado recomendamos realizar estudios prospectivos por las limitaciones que hemos encontrado en la realización de este estudio, pero sistematizados bajo líneas de trabajo o de investigación dirigidos por la universidad.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Zamani F, Sohrabi M, Alipour A, Motamed N, Saeedian FS, Pirzad R, et al. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern Iran: a population based study. Arch Iran Med. noviembre de 2014;17(11):750-4.
2. Shephard RJ. Physical Activity and the Biliary Tract in Health and Disease. Sports Med Auckl NZ. 12 de junio de 2015;
3. Chen Y, Kong J, Wu S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder. Lab Investig J Tech Methods Pathol. 2015;95(2):124-31.
4. 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 Technol Assess Winch Engl. 2014;18(55):1-101, v - vi.
5. Palermo M, Duza G, Caviglia ML, De Innocentis N, Egan P, Fiscella G, et al. [Treatment of bile duct stones by laparoscopy, endoscopy or combined approaches]. Acta Gastroenterol Latinoam. 2015;45(1):90-6.

6. Beliaev AM, Booth M. C-reactive protein measurement is not associated with an improved management of acute cholecystitis: a plié for a change. *J Surg Res.* 29 de mayo de 2015;
7. Campanile FC, Pisano M, Coccolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg WJES.* 2014;9(1):58.
8. Cwik G, Skoczylas T, Wyroślak-Najs J, Wallner G. The value of percutaneous ultrasound in predicting conversion from laparoscopic to open cholecystectomy due to acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2561-8.
9. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):78-82.
10. Smith TJ, Manske JG, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Changing trends and outcomes in the use of percutaneous cholecystostomy tubes for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 2013;257(6):1112-5.
11. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2013;20(1):1-7.
12. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis

- in revised Tokyo Guidelines. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2012;19(5):578-85.
13. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2013;20(1):35-46.
 14. Aydin C, Altaca G, Berber I, Tekin K, Kara M, Titz I. Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(2):155-9.
 15. Nidimusili AJ, Alraies MC, Eisa N, Alraiyes AH, Shaheen K. Leukocytosis of unknown origin: gangrenous cholecystitis. *Case Rep Med.* 2013;2013:418014.
 16. Mok KWJ, Reddy R, Wood F, Turner P, Ward JB, Pursnani KG, et al. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe/gangrenous cholecystitis? *Int J Surg Lond Engl.* 2014;12(7):649-53.
 17. Catena F, Ansaloni L, Bianchi E, Di Saverio S, Coccolini F, Vallicelli C, et al. The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) Study: multicenter randomized, double-blind, controlled trial of laparoscopic versus open surgery for acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(127):1552-6.

18. Yang M, Li L, Su N, Lin J, Wang J. [Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015;27(6):471-6.
19. Ertas IE, Gungorduk K, Akman L, Ozdemir A, Terek MC, Ozsaran A, et al. Can preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios be used as predictive markers for lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):138-42.
20. Toh E, Wilson J, Sebag-Montefiore D, Botterill I. Neutrophil:lymphocyte ratio as a simple and novel biomarker for prediction of locoregional recurrence after chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2014;16(3):O90-7.
21. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lekárske Listy*. 2001;102(1):5-14.
22. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. 2014;20(1):19-22.

23. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(5):R192.
24. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2014;14:100.
25. Ceresoli M, Zucchi A, Pisano M, Allegri A, Bertoli P, Coccolini F, et al. Epidemiology of Acute Cholecystitis and its treatment in Bergamo District - Northern Italy. *Minerva Chir.* 4 de septiembre de 2015;
26. Aksungur N, Özoğul B, Öztürk N, Arslan Ş, Karadeniz E, Korkut E, et al. Prognostic importance of pentraxin 3 levels in acute cholelitis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES.* 2015;21(5):380-4.
27. Sayit AT, Gunbey PH, Terzi Y. Is the Mean Platelet Volume in Patients with Acute Cholecystitis an Inflammatory Marker? *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015;9(6):TC05-7.
28. Chawla A, Bosco JI, Lim TC, Srinivasan S, Teh HS, Shenoy JN. Imaging of acute cholecystitis and cholecystitis-associated complications in the emergency setting. *Singapore Med J.* 2015;56(8):438-44.

29. Pisano M, Ceresoli M, Allegri A, Belotti E, Coccolini F, Colombi R, et al. Single center retrospective analysis of early vs. delayed treatment in acute calculous cholecystitis: application of a clinical pathway and an economic analysis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. 2015;21(5):373-9.
30. Bourikian S, Anand RJ, Aboutanos M, Wolfe LG, Ferrada P. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients. *Am J Surg*. 2015;210(4):730-3.
31. Ambe PC, Weber SA, Wassenberg D. Is gallbladder inflammation more severe in male patients presenting with acute cholecystitis? *BMC Surg*. 2015;15:48.
32. Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, Angelos P, Prystowsky JB, Rege RV, et al. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 1999;126(4):680-5; discussion 685-6.

ANEXOS

ANEXO 1

UTILIDAD DE LA RAZÓN PREOPERATORIA DE NEUTROFILOS – LINFOCITOS EN PREDECIR COLECISTITIS AGUDA SEVERA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº:

1. Edad: (años)
2. Sexo: (M) (F)
3. Comorbilidad:
 - HTA ()
 - DM2 ()
4. Colecistitis aguda: (Litiásica) (Alitiásica) (Otra)
5. Recuento de leucocitos a la admisión:
6. Neutrófilos:
7. Linfocitos:
8. Razón de neutrófilos / linfocitos:
9. Colecistitis aguda: (Leve) (Moderada) (Severa)