



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL**

## **COLECISTITIS AGUDA EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS. ¿SON SUFICIENTES LOS CRITERIOS DE TOKYO?**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN  
CIRUGIA GENERAL**

**Presenta:**

**DR. FERNANDO RAMIREZ DEL VAL**

**México Distrito Federal, 8 de septiembre del año 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



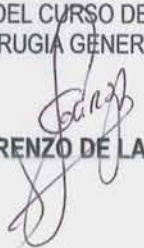
DIRECTOR DE CIRUGIA:

  
DR. MIGUEL ANGEL MERCADO DIAZ

TUTOR DE TESIS:

  
DR. MIGUEL ANGEL MERCADO DIAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
CIRUGIA GENERAL:

  
DR. LORENZO DE LA GARZA

México, D. F. Agosto 2015

## FIRMAS

ALUMNO

\_\_\_\_\_  
Dr. Fernando Ramirez Del Val

TUTOR DE TESIS

\_\_\_\_\_  
Dr. Miguel Angel Mercado Díaz  
Cirujano Especialista en Cirugía Hepato-Pancreato-Biliar.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
CIRUGIA GENERAL

\_\_\_\_\_  
Dr. Lorenzo De La Garza

DIRECTOR DE CIRUGIA

\_\_\_\_\_  
Dr. Miguel Angel Mercado Díaz

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

\_\_\_\_\_  
Dr. Poncé de León



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

## **Dedicatoria**

Dedicado a los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y nutrición “Salvador Zubirán”, la pieza esencial de nuestra mística.

## **Agradecimientos**

A todos mis profesores que me permitieron aprender a su lado el arte y ciencia de la cirugía. A mi familia que me ha acompañado a lo largo de esta hermosa profesión.

## INDICE

Marco Teórico.....	7
Definición del problema .....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	10
Metodología.....	10
Análisis Estadístico.....	11
Resultados.....	11
Discusión.....	16
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	23

## Marco Teórico

El instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), un centro de referencia de tercer nivel, otorga atención a un alto numero de pacientes inmunocomprometidos. Estos forman un grupo relevante en el numero de consultas de urgencia con infecciones intraabdominales. Calculamos que la prevalencia de inmunocompromiso en nuestra cohorte de pacientes con colecistitis aguda (CA) es del 7.7%.

Las patologías infecciosas abdominales pueden poner en peligro la vida de los pacientes, son de mayor riesgo aquellos con comorbilidades importantes. Los pacientes inmunocomprometidos son uno de los grupos de pacientes afectado con mayor severidad (1). Con el aumento del uso de inmunosupresores y agentes quimioterapéuticos, ha incrementado el numero de pacientes con compromiso inmunológico y consecuentemente, la incidencia de infecciones intraabdominales en sujetos inmunocomprometidos (2). El abordaje y tratamiento de estos pacientes es un reto para el medico tratante (1). Este desafío se presenta ante procesos infecciosos inusuales, propios de este grupo de pacientes, pero también ante patologías de alta frecuencia, como la colecistitis aguda (CA). Mucho se ha escrito sobre el diagnostico, tratamiento y evolución de pacientes sanos con dolor abdominal en el marco de la sospecha clínica de CA. El estándar diagnostico actual para la CA son los criterios de Tokio (tabla 1). Su uso se ha validado en múltiples estudios y se fortaleció con su revisión en el 2012 (3). A pesar de la amplia literatura en tordo a la CA, se ha descrito poco en pacientes inmunocomprometidos.

Tabla 1 Criterios de Tokio (3).

Criterios de Tokio	
<b>A) Datos locales de inflamación</b>	1.- Signo de Murphy 2.- Dolor/Masa/hiperbaralgesia en QSD
<b>B) Datos sistémicos de inflamación</b>	1.- Fiebre (>38°C) 2.- PCR elevada 3.-Leucocitosis
<b>C) Datos radiológicos compatibles</b>	Ultrasonográficos: -Murphy US, Grosor de la pared >4mm, Vesícula aumentada de tamaño (8cm x4cm), lito enclavado, liquido pericolecístico.

Diagnostico sospechoso: A + B o C. Diagnostico definitivo: A + B + C



La etiología y evolución clínica de las infecciones intraabdominales se ven modificadas en pacientes con compromiso inmunológico (2). Existe amplia variabilidad en la etiología de la CA en pacientes inmunocomprometidos: un lito obstructivo, procesos linfoproliferativos (que resultan en inflamación de la vesicular biliar), daño directo por agentes oportunistas, vasculitis y la liberación de toxinas durante cuadros de sepsis bacteriana. Las diferentes etiologías tienen como único factor de riesgo el compromiso inmunológico de los pacientes(4,5).

En casos con mielo-supresión secundaria a el uso de quimioterapia, en particular asociada a fármacos inhibidores de cinasas, hay un aumento en la incidencia de CA, comparada con sujetos sanos. La mortalidad reportada para estos pacientes cuando presentan neutropenia variable, oscila entre el 27%, la mayoría en relación a infecciones intrahospitalarias post quirúrgicas, con una mortalidad global del 21.9% en pacientes tratados con cirugía y del 36.4% con tratamiento conservador (1).

La prevalencia de CA es mayor en los pacientes con patologías autoinmunes cuando se compara con una población sana (6). Esta relación entre las enfermedades autoinmunes y la CA esa mejor descrita en el lupus eritematoso sistémico, sin ser exclusiva de esta. Existen reportes de pacientes con lupus eritematoso sistémico y cuadros de colecistitis aguda alitiásica, asociados a eventos de vasculitis o secundario al uso de cortisona y ACTH (5).

La relación entre el trasplante de órgano solido y el aumento en la incidencia de colelitiasis esta bien descrita, sobre todo en recipientes de riñón y corazón (7). Dicha relación impulso recomendaciones iniciales que apoyaban la colecistectomía profiláctica pre trasplante en pacientes con colelitiasis asintomática. La evidencia en los resultados postquirúrgicos y morbilidad asociada a la colecistectomía en pacientes trasplantados de órgano solido ha disuadido esta noción (8). Los pacientes receptores de órgano solido con CA se enfrentan a etiologías propias de su estado inmunológico, como el desorden linfoproliferativo postrasplante. Es notorio que pese al estado de vulnerabilidad inherente del paciente trasplantado, su morbilidad en el tratamiento de la CA es comparable con la de los pacientes sanos y que toleran de manera adecuada el tratamiento laparoscópico (9).

Para los pacientes con neutropenia, los criterios diagnósticos de CA son: fiebre ( $>37.9^{\circ}\text{C}$ ), Dolor abdominal en cuadrante superior derecho y engrosamiento de la pared (superior a 3mm) demostrado por ultrasonido o tomografía. Se necesita de la presencia de los 3 criterios para realizar el diagnóstico de colecistitis aguda (1). No existen adaptaciones similares de los criterios diagnósticos de CA para los otros grupos de pacientes inmunocomprometidos, probablemente por la poca información disponible.

Dada la alta mortalidad reportada en el tratamiento de la colecistitis alitiásica, que abarca un 5-10% de los cuadros de CA, muchos autores recomiendan el manejo conservador en los pacientes con patologías autoinmunes, en especial cuando la etiología esta vinculada a una vasculitis sistémica (10). Se ha propuesto tratamiento conservador para estos pacientes con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Esta recomendación se apoya en observaciones de pacientes con colecistitis aguda alitiásica (CAA) secundaria a cuadros de vasculitis o tratamiento con esteroides a dosis altas (11). Hacen falta analizar los resultados de series grandes para realizar estudios comparativos, prospectivos, que evalúen los resultados del tratamiento quirúrgico contra el tratamiento conservador de la CA en pacientes con enfermedades autoinmunes secundarias a vasculitis (4, 12).

La poca información en torno a esta combinación de patologías (compromiso inmunológico y CA) ha arrojado diferentes tipos de resultados con alta variabilidad en las recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento. Como gremio hemos generalizado los resultados del tratamiento y la presentación atípica de casos selectos, con etiologías de muy baja incidencia, a un gran numero de casos de CA en pacientes con alteraciones inmunológicas. Lo anterior ha resultado en la noción de que estos pacientes se comportan, en todas las fases de su enfermedad, de manera diferente a los sujetos previamente sanos. Este tipo de conclusiones deben ser cuestionadas con el análisis progresivo de la información disponible en sus diferentes niveles de evidencia científica.

### **Definición del problema:**

A pesar de la amplia literatura en torno al diagnóstico y manejo de la CA, no se ha valorado el uso de los criterios de Tokio en pacientes

inmunocomprometidos. No existe una descripción comprensiva sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes con CA en pacientes inmunocomprometidos.

### **Justificación:**

El instituto es un centro de referencia nacional para casos complejos, cuya patología de base es o resulta en un estado de inmunosupresión para muchos pacientes; simultáneamente es un centro de referencia para patología biliar. La demografía de pacientes del Instituto ofrece la oportunidad de valorar una cohorte grande de casos de colecistitis aguda en una población con compromiso inmunológico.

### **Objetivos:**

Objetivos Generales:

Identificar las variables diagnósticas, evolución clínica e histopatología de pacientes inmunocomprometidos que fueron llevados a tratamiento quirúrgico bajo el diagnóstico preoperatorio de colecistitis aguda.

Objetivo Secundario:

Analizar si los criterios de Tokio pueden ser utilizados con resultados similares en pacientes inmunocomprometidos y determinar si la evolución de estos pacientes amerita un cambio en el algoritmo diagnóstico y terapéutico

### **Metodología:**

Diseño del Estudio:

Revisamos expedientes del INCMNSZ de 1987 a 2012 de pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda. Identificamos a los pacientes con compromiso inmunológico (grupo1) y los comparamos con el resto de la cohorte de pacientes sin compromiso inmunológico (grupo2). Analizamos variables como sexo, edad, causa de inmunosupresión, duración del cuadro clínico, estudios de laboratorio, radiológicos, diagnóstico histopatológico, tratamiento y evolución de los casos. Se excluyeron pacientes cuyo registro estaba incompleto en resultados de laboratorio, imagen y hoja de consulta del servicio de urgencias.

Definimos inmunosupresión bajo 5 criterios. Pacientes que estuviesen en tratamiento con esteroides a dosis-media superior o igual a 7.5mg de prednisona o su equivalencia (13). Pacientes que se encontraban en tratamiento inmunosupresor por trasplante de órgano solido en cualquier fase del protocolo de tratamiento. Pacientes con diagnostico de VIH bajo tratamiento antiretroviral con una carga de CD4 anormal. Pacientes con enfermedades autoinmunes que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor. Pacientes con neutropenia menor a 500 células/mm<sup>3</sup>. De estos 5 grupos de pacientes con diagnostico de inmunocompromiso revisamos las variables descritas en las tablas 3-7.

Analizamos la etiología, diagnostico, tratamiento, complicaciones, resultado postquirúrgico y riesgo anestésico (de acuerdo a la ASA) en ambos grupos. Correlacionamos los criterios diagnósticos de Tokio en los dos grupos de acuerdo a las variables de presentación: clínicas, radiológicas y de laboratorio. Con los resultados de la revisión de expedientes intentamos determinar si los actuales criterios utilizados en pacientes sin compromiso inmunológico podían ser aplicados con resultados comparables en pacientes inmunocomprometidos.

### **Análisis estadístico:**

Se realizo el análisis estadístico utilizando el SPSS versión 17. Realizamos estadística descriptiva con un análisis uni-variado para las variables dicotómicas (porcentajes). Utilizamos análisis bi-variado para la comparación entre variables dependientes e independientes con Chi-cuadrada.

### **Resultados:**

Identificamos un total de 72 pacientes que cumplieron los criterios de inmunocompromiso, 55 mujeres y 17 hombres, de una corte de 926 casos con diagnostico de colecistitis aguda. Basado en el tipo de inmunocompromiso dividimos a los pacientes en 5 grupos (tabla 2). Identificamos como la causa mas común de inmunosupresión el tratamiento con esteroides en pacientes con enfermedades autoinmunes, seguidas de los pacientes en tratamiento inmunosupresor por trasplante de órgano solido.

Solo 3 pacientes en nuestra serie cumplieron criterio de inmunosupresión por neutropenia.

Tabla 2. Causas de inmunosupresión

Causa de Inmunocompromiso	Numero de pacientes
Pacientes que estuviesen en tratamiento con esteroides a dosis media superior o igual a 7.5mg de prednisona o su equivalencia	8
Pacientes que se encuentren en tratamiento inmunosupresor por trasplante de órgano solido en cualquier fase del protocolo de tratamiento	10
Pacientes con diagnostico de VIH bajo tratamiento antiretroviral con una carga de CD4 anormal	6
Pacientes con enfermedades autoinmunes que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor.	45
Pacientes con neutropenia menor a 500 células/mm <sup>3</sup>	3

La media de edad de los pacientes fue de 43.9 años para el grupo 1 (inmunocompromiso) y de 51.3 para el grupo 2 (sin inmunocompromiso) (P= 0.0015, IC de 2.8 a 11.9). El 76.3% de los pacientes del grupo 1 fueron mujeres, debido la mayor prevalencia de inmunocompromiso y CA de manera independiente en este genero. No observamos diferencia en el resto de las variables demográficas de nuestra cohorte.

En la tabla 3, describimos las variables del cuadro clínico de ambos grupos. Extrajimos la prevalencia de los síntomas de la hoja de consulta del servicio de urgencias. El síntoma mas frecuente fue dolor abdominal, presentándose en el 97.2% de los pacientes inmunocomprometidos. El 80.3% de los pacientes presentaron nausea, el 31% tuvieron fiebre, signo de Murphy en el 58.3% y dolor abdominal a la exploración en el 91.5% (Tabla 3)

Tabla 3 Variables clínicas

Variabes clínicas	Inmunosuprimidos Grupo 1	No inmunosuprimidos Grupo 2
Dolor	97.2%	100%
Nausea	80.3%	<b>90.7%</b>
Fiebre	31%	24.3%
Murphy	58.3%	52.5%
Dolor a la exploración	91.5%	86.5%

En esta tabla se evidencia una diferencia estadísticamente significativa con la variable nausea (p= 0.005, IC= 1.68- 21.61)

Realizamos un análisis de comparación de proporciones entre los dos grupos de pacientes utilizando Chi-cuadrada. La única variable del cuadro clínico que resulto con diferencia significativa fue la de nausea, presentándose con menor frecuencia en los pacientes del grupo 1 con una  $P < 0.05$  y un IC de 1.68 a 21.61.

Realizamos un análisis de los estudios de laboratorio al momento del ingreso al departamento de urgencias. En la tabla 4 se encuentran las medias de estos por grupo. Encontramos diferencia estadísticamente significativa en la media de ALT con 103 U/L en el grupo 1 contra 67 U/L en el grupo 2 ( $P = 0.019$ , IC de 5.7 a 65.6)

Tabla 4 Variables de laboratorio

Laboratorio	Inmunosuprimido	No inmunosuprimido
<b>Leucocitos</b>	9,900 mcL	11,500 mcL
<b>Hemoglobina</b>	15.9 g/dL	15.2 g/dL
<b>Bilirubina total</b>	1.66 mg/dL	1.60 mg/dL
<b>Bilirubina Directa</b>	0.73 mg/dL	0.73 mg/dL
<b>Fosfatasa Alkalina</b>	152 U/L	123 U/L
<b>Albumina</b>	3.2 g/dL	3.6 g/dL
<b>ALT</b>	103 U/L	67 U/L

Media de los valores de laboratorio para la cohorte de pacientes al momento de su ingreso a urgencias.

Cuando comparamos el numero de leucocitos al ingreso se evidencio una tendencia en los pacientes inmunocomprometidos a presentar un valor menor (9,900 mcL contra 11,500 mcL), la media para el grupo 1 se mantuvo dentro de rangos normales, sin embargo esta tendencia no mostro significancia estadística ( $P = 0.100$ , IC= -0.3071 to 3.5071). La albumina se encontró disminuida en los pacientes con compromiso inmune con un valor de 3.2 g/dL contra 3.6 g/dL, en el análisis estadístico esta tampoco fue significativa ( $P = 0.08$ , IC de -0.0526 a 0.8526).

Realizamos una revisión de los reportes de radiología de la cohorte de pacientes. Comparamos las variables ultrasonográficas que apoyaban el diagnostico de CA. La variable mas común fue la litiasis vesicular en 87.1% de los pacientes del grupo 1. El engrosamiento mural se presento en el

61.4%, el lodo biliar en el 32.9%, liquido peri-vesicular en 21.4% y aire en la vesícula biliar en 2.9% (Tabla 5).

Tabla 5 Variables radiológicas

Variables radiológicas	Inmunocomprometidos	No Inmunocomprometidos
Engrosamiento mural	61.4% (4.3mm)*	55.2% (4.9 mm)*
Colelitiasis	87.1%	91.9%
Lodo biliar	<b>32.9%</b>	14.5%
Aire en la vesícula biliar	2.9%	1.7%
Liquido peri-vesicular	<b>21.4%</b>	11%
Murphy US	<b>25%</b>	15.9%

\* Media de milímetros para grosor de la pared.

En esta tabla observamos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el liquido peri-vesicular (P= 0.014, IC de 1.3 a 21.8) y lodo biliar (P= 0.009, IC de 7.47 a 30.69 )

Fueron significativas las variables de liquido peri-vesicular (P= 0.014, IC de 1.3 a 21.8) y lodo biliar (P= 0.009, IC de 7.47 a 30.69). En ambos presentando una mayor prevalencia en los pacientes con compromiso inmunológico.

El total de cirugías realizadas se clasifico en 3 grupos: Colectomía laparoscópica en 55.6%, colectomía abierta de primera intención en 38.9% y se convirtió el procedimiento de laparoscópico a abierto en el 5.6% de los casos. En la tabla 6 se muestra el comparativo del tipo de procedimiento entre los dos grupos. No identificamos diferencias entre ambos grupos de acuerdo al tipo abordaje durante la colectomía.

Tabla 6 Tratamiento quirúrgico

Procedimiento Quirúrgico	Inmunocomprometidos	No Inmunocomprometidos
Colectomía laparoscópica	55.6%	58%
Colectomía abierta	38.9%	34.9%
Colectomía convertida	5.6%	6.8%

Analizamos el riesgo preoperatorio de cada paciente de acuerdo al la clasificación de la sociedad americana de anesestesiólogos (ASA), el 88% de

los pacientes con compromiso inmunológico eran ASA 2-3. El 82.2% de los pacientes sin inmunosupresión fueron ASA 1-2. (Tabla 7) Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes ASA 1, mas frecuente en el grupo 2 ( $P < 0.0001$ , IC de 17.2476 a 32.3863) y ASA 3, siendo mas frecuente en pacientes con inmunocompromiso ( $P= 0.0004$ , IC de 6.1710 a 29.4081).

Tabla 7 ASA

ASA	Inmunocomprometidos	No Inmunocomprometidos
1	7.5%	<b>34%</b>
2	55.2%	48.8%
3	<b>32.8%</b>	15.7%
4	4.5%	1.4%

Esta tabla muestra la diferencia entre la clasificación de ASA en ambos grupos, mostrando significancia estadística en ASA I ( $P < 0.0001$ , IC de 17.2476 a 32.3863) y ASA III ( $P=0.0004$ , IC de 6.1710 a 29.4081).

Realizamos un análisis de los diagnósticos histopatológicos emitidos por el departamento de patología del instituto. Debido a la antigüedad de algunos pacientes en la corte y los cambios en el sistema de reportes del departamento de patología, se corroboró el diagnóstico histopatológico en 56 de los 72 pacientes inmunocomprometidos. Se obtuvo diagnóstico de colecistitis aguda en 44.6% de los pacientes y crónica agudizada en 53.6%. No identificamos diagnósticos histopatológicos compatibles con vasculitis o procesos linfoproliferativos en nuestra serie.

Al analizar el número total de complicaciones entre ambos grupos, no encontramos diferencia significativa: 26.4% en el grupo 1 contra 23.3% para el grupo 2 ( $P=0.6521$  con un IC de -7.04 a 15.14). Por la antigüedad de los primeros casos de la serie y la adopción del sistema de Clavien para complicaciones post quirúrgicas a partir del 2013, no pudimos realizar un análisis comparativo entre los grupos usando dicho sistema. Ninguno de los pacientes en grupo 1 sufrió una lesión de vía biliar, mientras que en el grupo 2 se identificaron 7 lesiones tipo A (0.8%) y 2 lesiones tipo E (0.02%).

Identificamos una tasa de re-operación del 2.2% para el grupo sin inmunocompromiso y del 2.8% para el grupo con inmunocompromiso, sin



mostrar una diferencia estadísticamente significativa. Un paciente, del grupo sin compromiso inmunológico, falleció dentro de los 30 días de la operación a causa de una infección respiratoria. En el grupo con compromiso inmunológico no se presentó ninguna muerte dentro de los 30 días de la operación. De acuerdo a lo encontrado en nuestra cohorte, la colecistectomía en pacientes con inmunosupresión no parece estar relacionada a una mayor mortalidad.

### **Discusión:**

La mayoría de los manuscritos que describen la CA en pacientes inmunocomprometidos, se enfocan a pacientes post trasplantados o con neutropenia. La literatura relevante del tema está compuesta en su mayoría por reportes de casos y series pequeñas. Este es, de acuerdo a nuestra investigación bibliográfica, el primer análisis en México de una base de datos de pacientes con CA, con el fin de describir: la presentación, tratamiento y resultados en pacientes con inmunocompromiso en comparación con pacientes sin compromiso inmunológico.

Identificamos una prevalencia del 7.77% de pacientes inmunocomprometidos en los 926 casos de CA que se revisaron. El 76.38% de estos 72 pacientes fueron mujeres. Tanto la CA como las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en el género femenino, esto explica el aumento en proporción de este género dentro del grupo de pacientes con compromiso inmunológico.

En promedio el cuadro de CA se presentó 7 años antes en el grupo de pacientes con compromiso inmunológico, esta diferencia fue estadísticamente significativa para nuestra cohorte. La disminución en la edad media de presentación es compatible con lo descrito en la literatura y explicado por el aumento en la incidencia de colelitiasis en pacientes con trasplante de órgano sólido y enfermedades autoinmunes (es especial el lupus).

Encontramos varios resultados meritorios a hincapié entre los dos grupos: (1) cuadro clínico, (2) datos radiológicos, (3) valores de laboratorio, (4) tratamiento quirúrgico, (5) complicaciones post quirúrgicas y (5) riesgo preoperatorio.

*Cuadro Clínico:*

El concepto de que los pacientes inmunocomprometidos presentan cuadros atípicos en procesos inflamatorios se ha permeado a la conceptualización de la CA. Si bien esto es cierto para pacientes con neutropenia y algunos otros grupos de pacientes como los mayores a 65, la generalización para todos los demás tipos de inmunocompromiso con CA es un error (14).

En nuestra cohorte de pacientes, no identificamos ninguna variable clínica contemplada en los criterios de Tokio que tuviese una diferencia significativa entre los dos grupos (tabla 1). La presencia de náusea fue la única variable con diferencia significativa, siendo menor en pacientes inmunocomprometidos. Aunque es un dato interesante no forma parte de los criterios diagnósticos de colecistitis aguda, por lo que no influencia el algoritmo diagnóstico de estos pacientes. La intolerancia a la vía oral no fue una variable que pudiésemos medir en el estudio, debido a la ausencia de su documentación en la valoración en urgencias. Sería interesante analizar si esta comparte un patrón similar a la náusea en los pacientes con CA e inmunocompromiso.

#### *Datos de laboratorio*

El único parámetro de laboratorio con diferencia significativa entre los dos grupos fue la ALT, con un valor medio de 103 U/L en inmunocomprometidos contra 67 U/L en no inmunocomprometidos. A pesar de la diferencia significativa, la media del valor en pacientes con compromiso inmunológico se encuentra en rangos muy inespecíficos por lo que la consideramos de poca utilidad diagnóstica.

Durante el análisis encontramos que la media de leucocitos en sangre en el grupo 1 fue menor (pero sin ser estadísticamente significativo) que en el grupo 2. Lo anterior refuerza que en pacientes inmunocomprometidos se mantiene una sensibilidad de 63% y especificidad de 57% para el diagnóstico de CA. Sin embargo, la media de leucocitos en el grupo 1 se mantuvo dentro de rangos normales, pero los rangos del número de leucocitos fueron tan amplios que no permitieron que esta prueba tuviese una relevancia significativa. Es posible que en un análisis futuro se identifique un corte en el valor de leucocitos diferente para pacientes con inmunocompromiso en el diagnóstico de la CA.

La media de la albumina entre los dos grupos presento una tendencia, sin ser significativa, a ser menor en pacientes con compromiso inmunológico. Esta tendencia puede estar relacionada a inflamación crónica que presentan algunos pacientes con compromiso inmunológico. Creemos que la diferencia en albumina es secundaria a las enfermedades de base del grupo 1 y es independiente del proceso agudo de CA.

*Imagen:*

La media de engrosamiento mural en pacientes inmunocomprometidos fue de 4.3mm contra 4.9mm en los no inmunocomprometidos sin arrojar una diferencia significativa. Los dos datos mas relevantes desde el punto de vista radiológico fueron la presencia de liquido peri vesicular (21.4% contra 11%) y el lodo biliar (32.9% contra 14.5%), ambos significativos. En pacientes con compromiso inmunológico, el lodo biliar debe orientar al diagnostico de CA en el escenario clínico adecuado con mayor énfasis aun que en los pacientes sin compromiso inmunológico. La presencia de lodo en estos pacientes debe afirmar la sospecha diagnostica de colecistitis aguda en pacientes como los del grupo 1.

*Datos histopatológicos*

Aunque en el grupo de pacientes inmunocomprometidos, la patología de base predominante fueron las enfermedades autoinmunes (la mas común el Lupus eritematosos generalizado) no identificamos un diagnostico histopatológico compatible con causas especificas del lupus como la vasculitis de la vesícula biliar (5). En todos los pacientes en los que el diagnostico histopatológico se encontraba disponible se identifico inflamación crónica o agudizada. La vasculitis en pacientes con lupus, la infiltración de neoplasias linfoproliferativas en pacientes trasplantados de órgano solido y la diseminación de infecciones a distancia en pacientes inmunocomprometidos son etiologías bien descritas. La ausencia en nuestra serie de estas entidades demuestra que la etiología mas frecuente en pacientes con inmunocompromiso es similar a la de los pacientes sanos. Es importante mantener las diversas etiologías especificas de los pacientes con alteraciones en la función inmune en mente, sin embargo su incidencia es menos frecuente de lo que esperábamos, y la sospecha etiológica para la CA (aun en este grupo de pacientes) debe ser la litiasis vesicular.

### *Tratamiento Quirúrgico*

No encontramos diferencia en el tipo de procedimiento que se realizó entre los dos grupos. El 55.6% de los pacientes inmunocomprometidos fueron tratados con una colecistectomía laparoscópica contra el 58% de los pacientes sin inmunocompromiso. La tasa de conversión a cirugía abierta fue de 3.6% para los pacientes inmunocomprometidos y del 6.8% para los pacientes sin inmunocompromiso. Una conclusión a estos resultados es que la dificultad técnica es similar en ambos grupos. Sin embargo nuestros resultados pueden ser similares por tratarse de un centro de referencia de patología biliar. En el grupo de pacientes en los que la cirugía se realizó de primera intención de manera abierta, las razones citadas con más frecuencia fueron: cirugías abdominales previas, datos ultrasonográficos compatibles con una colecistitis complicada y dificultades técnicas con el funcionamiento del laparoscópico. Cabe mencionar que el número de expedientes que mencionaba una explicación para el tipo de abordaje quirúrgico no fue suficiente para realizar un análisis comparativo entre los dos grupos.

### *Resultados post quirúrgicos*

Los reportes de mortalidad en pacientes con neutropenia y colecistitis aguda, que alcanzan cifras cercanas al 30% no fueron observados en nuestra serie, probablemente por la baja incidencia de neutropenia en nuestra cohorte de pacientes. A pesar de esto, los reportes de alta mortalidad en este grupo de pacientes deben prevenir al cirujano para ajustar el tiempo diagnóstico y terapéutico. La intervención oportuna podría tener repercusiones significativas en el desenlace de estos casos (1).

No se observó diferencia significativa en complicaciones, re-operación, mortalidad o lesión de vía biliar entre los dos grupos. Se presentó una sola muerte a los 30 días en toda la cohorte, el paciente pertenecía al grupo no inmunocomprometido y la causa fue una neumonía intra-hospitalaria. La incidencia de lesiones de vía biliar, que solo se presentó en el grupo de pacientes sin compromiso inmunológico fue de 0.02%, mucho menor a la incidencia reportada en la literatura. Creemos que lo anterior es por el alto volumen de patología biliar que tratamos en el hospital.

Es interesante que aunque no observamos diferencias en los resultados post quirúrgicos entre ambos grupos, sí existe una notoria diferencia en el ASA de

los inmunocomprometidos contra los no inmunocomprometidos (tabla 5). Como era de esperarse, el 32.8% de los pacientes inmunocomprometidos fueron ASA III contra un 15.7% de los pacientes en el grupo sin inmunocompromiso.

Los actuales criterios de Tokio ofrecen un abordaje sistemático para los pacientes con sospecha diagnóstica de colecistitis aguda, su reproducibilidad ha sido validada por múltiples estudios (3). La creación de estos criterios, en el 2007 y su revisión en el 2012, se basan en la presencia de 3 criterios, siendo congruentes con un diagnóstico sospechoso de colecistitis aguda cuando 2/3 de estos están presentes y un diagnóstico definitivo cuando se encuentran 3/3 (3). (Tabla 1)

El criterio A comprende de la presencia de una de dos variables: Murphy clínico y dolor/masa o hiperbaralgia en cuadrante superior derecho. Cuando analizamos estas variables en nuestra serie, no encontramos diferencia significativa entre los dos grupos. Si bien se identificó una menor incidencia de hiperbaralgia en grupo de inmunocomprometidos, de manera simultánea se observó un aumento compensatorio en la incidencia de dolor a la exploración física. Dado que estas dos variables son intercambiables dentro el criterio A, esta diferencia no repercute en el uso de los criterios de Tokio en pacientes inmunocomprometidos.

El segundo criterio B refleja la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica en nuestros pacientes. Existen 3 variables que afectan este criterio: fiebre, leucocitosis y PCR elevada. No identificamos una diferencia significativa entre ambos grupos al analizar las variables de fiebre y leucocitosis. En nuestro servicio, no utilizamos de manera rutinaria la PCR en los pacientes del servicio de urgencias; por lo que el análisis de esta prueba para los dos grupos no fue posible en nuestra serie.

Finalmente el criterio C, que incluye el apoyo radiológico para el diagnóstico de colecistitis aguda incluyen un engrosamiento de la pared de la vesícula biliar de 4 mm, líquido peri vesicular, Murphy ultrasonográfico y lodo biliar. Cualquiera de estos criterios, solo o en combinación, puede ser utilizado para apoyar el diagnóstico de CA. La presencia de al menos uno de estos criterios fue similar en ambos grupos. El único dato que se observó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con compromiso inmunológico fue el de

lodo biliar; sin embargo la presencia de colelitiasis fue alta para ambos grupos.

### **Conclusiones:**

Identificamos poca variabilidad en el cuadro clínico del grupo inmunocomprometido con CA al compararlo con los pacientes sin compromiso inmunológico. Lo anterior es relevante por que reafirma el uso del criterio A para el diagnostico clínico de CA.

El único valor de laboratorio que se presento con mayor frecuencia en el grupo de inmunocompromiso fue la ALT. Consideramos esto como un hallazgo no especifico que no alterara el abordaje diagnostico en estos pacientes. Es relevante es que la media de leucocitosis fue menor para el grupo 1. Dentro de los datos analizados, las variables del criterio B de Tokio son de igual utilidad para ambos grupos, desafortunadamente no pudimos analizar la PCR en nuestra serie.

El liquido peri-vesicular y el Murphy US fueron mas prevalentes en la cohorte de pacientes con inmunocompromiso. Simultáneamente observamos una mayor frecuencia de lodo biliar en los pacientes inmunocomprometidos. En general no identificamos una diferencia entre los dos grupos en la aplicación de la variable C de los criterios de Tokio.

A pesar de la variabilidad de la literatura en torno al tratamiento y los resultados post quirúrgicos, no encontramos un aumento en la morbi-mortalidad de estos pacientes. Algunos de los subgrupos de pacientes inmunocomprometidos no fueron lo suficientemente grandes como para considerar estos hallazgos como definitivos. Es posible que no estemos observando la morbi-mortalidad reportada en los grupos con neutropenia, por que en nuestra serie este grupo solo consta de 3 pacientes. Aunque existen series que reportan un tercio de mortalidad con números tan bajos como estos.

Consideramos con la información obtenida, que el uso de los criterios de Tokio para el diagnostico de CA es similar en ambos grupos. Lo anterior nos lleva a concluir que estos pueden ser utilizados en pacientes inmunocomprometidos con sensibilidad y especificidad comparable con lo reportado en la literatura para pacientes sanos.

El tratamiento de la CA en inmunocomprometidos al igual que no inmunocomprometidos debe ser quirúrgico, siendo el abordaje laparoscópico el de elección siempre que no se presenten contraindicaciones absolutas al procedimiento. Es necesario analizar mas casos de pacientes como los de nuestra cohorte para poder llegar a conclusiones definitivas sobre la evolución de la CA en pacientes inmunocomprometidos, en particular en pacientes con neutropenia.

## Bibliografia:

1. Adedeji OA, McAdam WA. Murphy's sign, acute cholecystitis and elderly people. *J R Coll Surg Edinb.* 1996 Apr;41(2):88-9.
2. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Schepke M, Lamberti C, Sauerbruch T, et al. Cholecystitis in neutropenic patients: retrospective study and systematic review. *Leuk Res.* 2006 May;30(5):521-8.
3. Greenstein SM, Katz S, Sun S, Glicklich D, Schechner R, Kutcher R, et al. Prevalence of asymptomatic cholelithiasis and risk of acute cholecystitis after kidney transplantation. *Transplantation.* 1997 Apr 15;63(7):1030-2.
4. Haynes BF, Fauci AS. The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes. *J Clin Invest.* 1978 Mar;61(3):703-7.
5. Heller T, Drachenberg CB, Orens JB, Fantry GT. Primary posttransplant lymphoproliferative disorder of the gallbladder in a lung transplant patient presenting with acute cholecystitis. *Transplantation.* 2000 Feb 27;69(4):668-70.
6. Lord RV, Ho S, Coleman MJ, Spratt PM. Cholecystectomy in cardiothoracic organ transplant recipients. *Arch Surg.* 1998 Jan;133(1):73-9.
7. Melin MM, Sarr MG, Bender CE, van Heerden JA. Percutaneous cholecystostomy: a valuable technique in high-risk patients with presumed acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1995 Sep;82(9):1274-7.
8. Mendonca JA, Marques-Neto JF, Prando P, Appenzeller S. Acute acalculous cholecystitis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009 May;18(6):561-3.
9. Orlando R, 3rd, Gleason E, Drezner AD. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill patient. *Am J Surg.* 1983 Apr;145(4):472-6.
10. Picardi M, Selleri C, Califano C, Camera A, Rotoli B. Ultrasound scan to detect acalculous cholecystopathy in immunocompromised hosts with unexplained fever. *Haematologica.* 2000 Feb;85(2):221-2.
11. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, et al.



Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):174-8.

12. Topeli A, Demiroglu H, Dundar S. Acalculous cholecystitis in patients with acute leukaemia. *Br J Clin Pract.* 1996 Jun;50(4):224-5.
13. Wade DS, Douglass H, Jr., Nava HR, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg.* 1990 Sep;125(9):1119-27.
14. 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 Hepatobiliary Pancreat Sci.* Sep;19(5):578-85.