

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

**¿HAY FACTORES CLÍNICOS Y/O BIOQUÍMICOS CON LOS QUE SE PUEDA  
PRESUMIR DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO DE PERFORACIÓN DE  
VESÍCULA BILIAR?**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE  
CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA: DR MIGUEL ANGEL CARRASCO ARRONIZ**

**ASESOR DE TESIS: DR CESAR ATHIE GUTIERREZ**





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.

**DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA GENERAL**  
**ASESOR DE TESIS**

**DR. LUIS MAURICIO HURTADO LOPEZ**  
**PROFESOR ADJUNTO AL CURSO DE CIRUGIA GENERAL**

**DR. HERIBERTO RODEA ROSAS**  
**MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL**

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

A mis padres, a mi esposa, a mi hermana , a Sergio y Ángel

Al Hospital General de México.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A los Doctores Luis Mauricio Hurtado y Heriberto Rodea Rosas por el apoyo para realizar  
esta Tesis

A los profesores del curso de Cirugía General del Hospital General de México.

## ÍNDICE

<b>Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>16</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>17</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>17</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>18</b>
<b>Materiales y métodos.....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>18</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>19</b>
<b>Recursos.....</b>	<b>19</b>
<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados, análisis .....</b>	<b>20</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>26</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>30</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>31</b>

## ANTECEDENTES

El primer reporte de perforación de vesícula biliar (PVB) fue en 1844 por Duncan[1] siendo esta una complicación rara y de las más serias de la colecistitis aguda, presentándose en el 3- 10 % de los casos , teniendo una mortalidad de hasta 42% según los reportes internacionales[4,10,16].

La colecistitis aguda, inflamación de la vesícula biliar, es causada la mayoría de las veces por cálculos vesiculares, los que constituyen uno de los desórdenes más comunes del tracto gastrointestinal, afectando alrededor del 10% de la población del mundo occidental [2,3]. Más del 80% de las personas portadoras de cálculos vesiculares son asintomáticas y la colecistitis aguda se desarrolla en el 1-3% de los pacientes con síntomas vesiculares [4,5]. Presentándose en 3-10 % de los pacientes que presentan dolor abdominal. [6,26,27,28]

Más del 90% de las colecistitis agudas resultan de la obstrucción por cálculos o barro biliar que impactan en el cuello de la vesícula. Siendo la colelitiasis la causa del 90 a 95% de colecistitis aguda, y presentándose colecistitis acalculosa 5 al 10 %. [6,29-33]

En la colecistitis aguda litiasica, la obstrucción de conducto cístico provoca un aumento en la presión intraluminal y junto con una bilis sobresaturada de colesterol desencadena una respuesta inflamatoria aguda. El trauma causado por los cálculos estimula la síntesis de prostaglandinas I2 y E2, que median en la respuesta inflamatoria [7,9]. La infección bacteriana secundaria con organismos entéricos (más comúnmente *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Streptococcus faecalis*) ocurre en cerca del 20% de los casos. Si el barro persiste, los cálculos pueden

formarse [8,9]. La mayoría de los pacientes con barro biliar no tienen síntomas, pero el barro en si mismo puede causar una colecistitis aguda. [8,9] Al igual que en la colecistitis aguda, en la perforación vesicular se obstruye el conducto cístico (más frecuentemente por litos) lo que causa aumento de presión intraluminal por retención de secreción, impidiendo el drenaje venoso y linfático causando compromiso vascular, lo que provoca posteriormente necrosis y por ultimo perforación [9,10]

Hay dos factores los cuales determinan la progresión de colecistitis aguda, la obstrucción y duración de la obstrucción; si la obstrucción es parcial y de corta duración el paciente experimentara cólico biliar; si la obstrucción es completa y de larga duración el paciente desarrollará colecistitis aguda [29,28,30]

### **Clasificación patológica**

#### **1.1. Colecistitis edematosa:** Primer estado (2-4 días)

La vesícula biliar presenta fluido intersticial con dilatación de capilares y vasos, la pared vesicular esta edematizada, el tejido de la vesícula biliar está intacto histológicamente, con edema en la subserosa [6,9]

#### **1.2.Colecistitis necrótica:** segundo estado (3-5 días)

La vesicula tiene cambios edematosos con areas de hemorragia y necrosis. Cuando la pared vesicular es sujeta a elevaciones de presion interna, la circulación es obstruida con evidencia histologica de trombosis vascular y oclusión, existen areas difusas con necrosis pero es superficial y no envuelve todas la capas de la pared vesicular en su totalidad.[6,10]

### **1.3 COLECISTITIS SUPURATIVA:** Tercer estado ( 7-10 días )

La pared vesicular tiene células blancas presentes con áreas de necrosis y supuración, en este estado el proceso de inflamación es evidente, la vesícula biliar empieza a contraerse y la pared se engrosa debido a proliferación fibrosa, posterior se presenta un absceso intramural y envuelve todas las capas de la pared, y así el absceso pericolecístico está presente.[6]

**2. COLECISTITIS CRÓNICA:** la colecistitis crónica ocurre después de repetidos ataques de colecistitis, es caracterizado por mucosa atrófica y fibrosis de la pared vesicular, puede presentarse edema por irritación crónica ocasionado por litos grandes y a menudo puede producirse cuadros agudos de colecistitis [2,3,6]

### **SEVERIDAD DE COLECISTITIS AGUDA**

Los pacientes con colecistitis aguda puede presentarse con un espectro de estadios de la enfermedad que van desde una enfermedad leve, enfermedad auto-limitada a una fulminante, potencialmente mortal. En las guías de Tokio para el manejo de colecistitis aguda clasifican la gravedad de la colecistitis aguda en las siguientes tres categorías: leve (grado I), moderada (grado II), y Severa (grado III); identificar los grados de severidad es necesaria, por que de acuerdo al grado el manejo necesario puede llegar a ser hasta el requerimiento de apoyo por cuidados intensivos y el tratamiento de urgencia (operación y / o drenaje) para salvar la vida del paciente.[11]

#### *Criterios para los casos de colecistitis aguda leve (grado I)*

Puede ser definido como colecistitis aguda en un paciente sano sin disfunción orgánica y sólo leves cambios inflamatorios en la vesícula biliar, [11]



*Criterios para los casos de colecistitis aguda moderada (grado II)*

"Moderado" aquella que se acompaña por cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Aumento en la cuenta de leucocitos ( $> 18\ 000/\text{mm}^3$ )
2. Masa dolorosa palpable en el cuadrante superior derecho del abdomen
3. Duración de las molestias  $>72$  hs
4. Marcada inflamación local (peritonitis biliar, absceso pericolecístico , absceso hepático, colecistitis gangrenosa , colecistitis enfisematosa) [11]

*Criterios para los casos de colecistitis aguda grave (grado III)*

Colecistitis aguda severa que se acompaña de trastornos en cualquiera de los siguientes órganos / sistemas:

1. Disfunción cardiovascular (hipotensión que requería el tratamiento con dopamina  $5\ \text{mg} / \text{kg} / \text{min}$ , o en cualquier dosis de dobutamina)
2. La disfunción neurológica (disminución del nivel de conciencia)
3. La disfunción respiratoria (relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
4. Disfunción renal (oliguria, creatinina  $> 2,0\ \text{mg} / \text{dl}$ )
5. Disfunción hepática (PT-INR  $> 1,5$ )
6. Trastorno hematológico (recuento de plaquetas  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  [11])

**FORMA ESPECIFICAS DE COLECISTITIS**

Hay 4 formas específicas de colecistitis :

- 1.- Colecistitis acalculosa, que es colecistitis aguda sin litos vesiculares
- 2.- Colecistitis xantogranulomatosa

3.- Colecistitis enfisematosa: en la cual se presenta aire en la pared de la vesícula, ocasionado por infección; formado por anaerobios incluyendo *clostridium perfringens*. Esta forma es probable que progrese a sepsis y colecistitis gangrenosa, y es a menudo visto en los pacientes diabéticos

4.- Torsión vesicular [4,9,11]

### **INCIDENCIA DE COMPLICACIONES DE FORMAS AVANZADAS DE LA COLECISTITIS AGUDA**

La incidencia de complicaciones en la colecistitis aguda es de 7.25 a 26% en reportes publicados desde 1990. En pacientes con colecistitis aguda la incidencia de morbilidad fue de 17% con incidencia de gangrena, supurativa, perforación y colecistitis enfisematosa fue de 7.1%, 6.3%, 3.3% y 0.5% respectivamente (6,11,12).

### **OTRAS COMPLICACIONES DE COLECISTITIS AGUDA**

*PERITONITIS BILIAR*: La cual ocurre cuando se presenta material biliar en cavidad peritoneal, existen varias causas, incluyendo perforación vesicular (PVB), trauma, dehiscencia de rafia de vía biliar.[4,6,14]

*FISTULA BILIAR*: La cual ocurre entre vesícula biliar y duodeno más frecuentemente, aunque también se puede presentar con otra víscera hueca, seguido de episodios de colecistitis aguda; la fístula es causada por erosión prolongada de litos sobre la pared del duodeno u otra víscera, si el lito erosiona por completo desarrolla íleo biliar y ocasionando obstrucción a nivel de válvula ileocecal. [4,6,14]

*ABSCESO PERICOLECISTICO*: condición en la que una perforación de la pared vesicular está cubierto por el tejido circundante con la formación de un absceso alrededor de la vesícula biliar. [4,6,14]

*PERFORACIÓN VESICULAR*: la cual es causada por colecistitis aguda, trauma, tumores ocurriendo más frecuentemente como resultado isquemia y necrosis de la vesícula biliar.[ 4,6,10,14]

En 1934 Neimeier presento su clásica descripción de perforación aguda de vesícula y propuso su clasificación de acuerdo a sus hallazgos, concluyendo que esta rara condición demanda vigilancia extrema [13] siendo esta su clasificación publicada:

Tipo I. Perforación de la vesicula biliar libre (sin adherencias) con peritonitis biliar generalizada como perforacion aguda ,

Tipo II perforación subaguda con absceso pericolecistico con peritonitis localizada.

Tipo III: perforción crónica con formacion de fístula con alguna otra viscera [13,4].

Roslyn *et al*, revisaron los factores de riesgo de perforación de vesicular biliar encontrando que en un grupo de pacientes mayores de 60 años con perforación aguda tenían mayor asociación con enfermedades sistémicas como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiaca aterosclerótica, en estos pacientes se encontró compromiso vascular, presentó un segundo grupo de pacientes más jóvenes quienes tuvieron factores de riesgo de perforación fueron los que presentaron inmunocompromiso, [22] coincidiendo a lo reportado por Stefanidis en el 2006. [25]

Mientras que en la complicaciones de colecistitis aguda (vesícula enfisematosa, empiema de vesícula biliar) son más comunes en el género femenino ( H/M 1:2)

la perforación vesicular es más frecuente en hombres[9,11,12]. Enre Eugul *et al* reportó que el 54% de los casos que presentaron perforación en su estudio son del género masculino [26], en esta misma publicación se presentó que la hipertensión arterial sistémica fue la enfermedad más frecuentemente asociada, seguida de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y enfermedad cardiaca aterosclerótica. [26]

En 1988, Anderso revisó el tratamiento de colecistitis aguda por 18 años (5848 pacientes) tratados en dos hospitales, en uno se practicaba cirugía dentro de las primeras 24 hs, en el otro se retrasaba hasta por 60 hs, encontrando que el tiempo de cirugía era el único factor pronóstico con significancia estadística en la presencia de PVB, siendo que el hospital que realizaba cirugía más tarde presentaba mayor mortalidad; también reportó que los ancianos y los pacientes con perforación evidente tenían peor pronóstico [14]

En el 2007, Ming-Jen Tsai estudio a dos grupos con colecistitis aguda (n.=75) uno con perforación (16 pacientes) y otros sin perforación (59 pacientes), teniendo una mortalidad mayor en el grupo de los perforados (18.8% vs 1.7 P = 0.029). ancianos (70 años p 0.004) y neutrófilos mayores del 80% fueron los factores clínicos significantes, para predecir perforación vesicular en colecistitis aguda, la visualización del defecto de pared de vesícula biliar fue el predictor más significativo de los hallazgos en tomografía axial computarizada, concluyendo que los ancianos con mayor porcentaje de neutrófilos con defectos de pared de vesícula biliar por TAC tienen muy alta posibilidad de presentar perforación de vesícula biliar [15]

Recordando que la vesícula biliar anatómicamente se divide en fondo , cuerpo e infundíbulo, y esta irrigada por la arteria cística, rama de la arteria hepática derecha que va irrigando desde el cuello hacia el fondo siendo esta la parte más distal por lo que es el sitio más frecuente de perforación [22,35,36], en el 2008 Emre Egul revisó en un periodo de 17 años 1042 pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda reportando 37 perforaciones en las cuales se observó perforación en el fondo de vesícula biliar en el 40.5% [26]

La presentación clínica de perforación vesicular puede ser desde una peritonitis generalizada (cuando hay perforación a nivel del fondo) a síntomas abdominales benignos (cuando el fondo no está afectado). [16,25,26]

Dereci *et al*, sugieren cuando la perforación vesicular en el fondo hay menos posibilidad de ser cubierto por el epiplón y la bilis drena dentro de la cavidad peritoneal, y esto ocasionaría que el diagnóstico diferencial sea una úlcera péptica perforada o una apendicitis complicada [17] si el sitio de perforación no es el fondo es fácil ser sellado por el epiplón o por el intestino, la condición permanecerá limitada al cuadrante superior derecho con formación de un plastrón o líquido pericolecístico, esto sugiere que si el sitio de perforación es el fondo se presentará una perforación tipo I. [17,20]

Aunque en la mayoría de ocasiones el diagnóstico de perforación de vesícula biliar usando imágenes se presupone de datos indirectos como la presencia de colecciones pericolecísticas, un diagnóstico preciso es posible con al menos uno de estos tres signos:

-La observación directa de la perforación o "signo" agujero.

-La comunicación entre el absceso y la luz de vesícula biliar a través de un trayecto en la pared vesicular.

-Observación de los cálculos biliares en la colección pericolecística (19,20)

Kim *et al*, comparó los hallazgos de ultrasonografía (US) con tomografía axial computarizada (TAC) confirmado por cirugía, revelando que colección líquida pericolecística, engrosamiento de la pared de vesícula biliar y litiasis fueron detectados similarmente en TAC y US, el defecto de la perforación vesicular y/o abombamiento de la pared de la vesícula fue revelado en el 38,5% en el ultrasonido y 69.2% con la TAC, concluyendo que la TAC es superior. [23]

Sood en el 2002, compara el US con TAC de acuerdo al reporte quirúrgico en 18 de 23 casos, la ecografía mostró el defecto de la pared en 11 casos (61%), mientras que la TAC fue diagnóstica en 14 casos (78%). La diferencia entre la ecografía y la TAC en la capacidad de visualizar un defecto en la pared vesicular no fue estadísticamente significativa. Concluyendo: que la ecografía es útil para el diagnóstico de perforación de la vesícula biliar y la detección de los defectos de la pared vesicular y es recomendando que la ecografía debe ser la modalidad de imagen de primera línea para la evaluación de los pacientes en casos de perforación vesicular. [24]

Morris en su publicación del 2007, menciona que la ecografía es generalmente el modo inicial de la investigación en los casos sospechosos de perforación vesicular. Como la sensibilidad de la TAC en la detección de la vesícula biliar para la perforación vesicular y los cálculos biliares se encontró del 88% y 89%,

respectivamente, se recomienda que debe realizarse en todos los casos sospechosos de perforación [23]

Sood, en el 2002 menciona que la resonancia magnética (RM), en su resolución superior de tejidos blandos y planos múltiples, es una modalidad mejor y debe ser mejor que la ecografía y la TAC, como se demuestra en un caso. La resonancia magnética demuestra la pared de la vesícula biliar y los defectos con una ventaja mucho mejor y más convincente. Además, las imágenes de RM de Colangiopancreatografía demuestra el árbol biliar mejor que otras modalidades. Sugieren que en el caso de la colecistitis aguda, si se sospecha perforación y la TAC y la ecografía no son concluyentes, la RM se propone como modalidad de elección. Puede ser utilizado como primera línea de investigación, sin embargo, podría no ser rentable. [18]

La mortalidad por perforación vesicular en 1942 por Glenn, reportó una tasa de mortalidad de 42%, en estudios posteriores Roslyn y Bussutil han informado la mortalidad de un 16%[22] presentándose una disminución debido a mejores condiciones de anestesia y cuidados intensivos, en el reporte de Emre Ergul del 2008, muestra una mortalidad del 10,8% y una morbilidad del 35 % siendo la neumonía y pancreatitis las enfermedades más frecuentes.

Emre Ergul *et al* recomienda realizar laparoscopia diagnóstica en pacientes que presentaran US con pared engrosada de la vesícula biliar y líquido libre debido a que el US y TAC tienen limitado el éxito en la detección oportuna de la perforación de vesícula [26]

La mejor forma de manejar la perforación de vesícula biliar es la cirugía temprana, como el retraso en la cirugía aumenta la mortalidad y morbilidad de los pacientes.

[17,26,36]

Los resultados de los ensayos aleatorios controlados [37-41] que compara la colecistectomía laparoscópica temprana después de la admisión con la colecistectomía laparoscópica tardía mostró que realizar la cirugía temprana fue superior en términos de una menor tasa de conversión a cirugía abierta y menos días de estancia en el hospital. Estos resultados indican que la cirugía temprana con colecistectomía laparoscópica es preferible en los pacientes con colecistitis aguda.

Sin embargo, el hecho de que los juicios sobre exclusión de los pacientes con pan-peritonitis causada por perforación de la vesícula biliar, los pacientes con cálculos en el colédoco, y aquellos con enfermedad cardiopulmonar grave concomitante; hay que valorar riesgo-beneficio. [37,38,42]

Después de la evaluación de la condición general del paciente y confirmación del diagnóstico por ultrasonido, TAC y/o la colangiografía magnética, el momento del tratamiento quirúrgico de los pacientes colecistitis aguda debe ser resuelta inmediatamente por cirujanos experimentados [37-42]

## **TRATAMIENTO QUIRURGICO DE COLECISTITIS AGUDA DE ACUERDO A SEVERIDAD**

Colecistitis aguda Leve (grado I): colecistectomía laparoscópica temprana es el procedimiento preferido. [42]



Colecistitis aguda Moderada (grado II): la colecistectomía se lleva a cabo; Sin embargo, si los pacientes tienen inflamación local severa, el drenaje temprano de la vesícula biliar (percutánea o quirúrgica) está indicado. Debido a que la colecistectomía temprana puede ser difícil, el tratamiento médico y el retraso de la colecistectomía son necesarias. [42]

Colecistitis aguda Grave (grado III): es urgente el manejo de la disfunción orgánica y manejo de la inflamación local severa por drenaje o colecistectomía, Urgente o colecistectomía temprana es necesaria después de la mejora del estado general del paciente. [42]

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La perforación de vesícula biliar secundaria colecistitis aguda es una complicación poco frecuente (aproximadamente 3 al 10%), sin embargo puede llegar tener un mortalidad elevada sobre todo cuando se asocia a factores de riesgo como edad mayor de 60 años, diabetes mellitus y enfermedad aterosclerótica.

Es una complicación relacionada a la colecistitis aguda, enfermedad que es atendida en el servicio de urgencias del Hospital General de México con una prevalencia de 20% respecto a todos los padecimientos quirúrgicos atendidos por dicho servicio, desconociendo la prevalencia de perforación vesicular en pacientes con colecistitis aguda.

La perforación vesicular se diagnostica, en general, en el transoperatorio, como un hallazgo, por lo que es necesario explorar si existen factores preoperatorios que puedan identificar esta complicación y en consecuencia se acelere su tratamiento quirúrgico.

## **JUSTIFICACIÓN**

La perforación de la vesícula biliar secundaria a colecistitis aguda es una complicación poco frecuente con un alto índice de mortalidad reportada a nivel internacional, estando dentro de las 4 complicaciones de colecistitis aguda descrita en las guía de Tokio del 2007, en el hospital General de México, después de la apendicectomía, la colecistectomía es la intervención quirúrgica mas frecuentemente en el servicio de urgencias, siendo la perforación de vesícula biliar rara vez diagnosticada; sin tener datos específicos sobre su frecuencia, no se tiene estudiada las características clínicas o bioquímicas diferentes de la colecistitis aguda, si existiera dicha diferencia se tendría que estudiar esta patología, para poder contar en el Hospital General de México con el tratamiento óptimo .

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Hay factores clínicos y/o bioquímicos con el que se pueda presumir el diagnostico preoperatorio de perforación de vesícula biliar en pacientes con colecistitis aguda tratados en el servicio de urgencias? ¿Cuál es la prevalencia de esta complicación?

## **HIPOTESIS**

Existen factores clínicos o bioquímicos que indican la presencia de perforación de vesícula biliar en pacientes que presenten colecistitis aguda atendida en el servicio de urgencias del Hospital General de México

## **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Identificar la presencia de datos clínicos y/o bioquímicos que indiquen la presencia de perforación vesicular como diagnóstico preoperatorio en los pacientes con colecistitis aguda atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General de México y conocer la prevalencia de esta complicación.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de casos y controles pareados dos a uno por edad y género en expedientes de pacientes operados por el servicio de urgencias del Hospital General de México en el periodo de Diciembre 2007 a Septiembre del 2009, se revisó todos los pacientes operados de colecistectomía, seleccionando de estos, a los pacientes con reporte de perforación de vesícula biliar (correspondiendo a casos) y se comparó con controles pareados (una perforación por dos no perforados) con pacientes de las mismas características pero sin perforación vesicular.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes de ambos géneros.

Mayores de 18 años operados de colecistectomía en el servicio de urgencias en periodo de Diciembre 2007 a Septiembre 2009.

### **Criterios de exclusión**

Que en el expediente clínico se encontrará incompleto (sin los datos clínicos y bioquímicos)

Expedientes con diagnóstico de perforación vesicular secundario a traumatismo o cáncer

### **Análisis estadístico.**

Las variables cualitativas dicotómicas se analizaron por medio de Chi cuadrada ( $X^2$ ) con nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$ , así como  $X^2$  con corrección de Yates con nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$  y t de Student con significancia estadística de  $p < 0.05$  para variables continuas.

### **Recursos.**

El material humano está constituido por médico residente de cuarto año de la especialidad de cirugía general, médico tutor adjunto del curso de posgrado de cirugía general,

Los recursos materiales se encuentran disponibles en el Hospital (plumas, lápices, computadoras, impresora, tinta para impresora, papelería, clips, etcétera).

La recolección de datos se llevo a cabo por residente de 4to año de la residencia de cirugía general

Las determinaciones de laboratorio se realizaron por el servicio de laboratorios centrales del Hospital General de México.

### **Aspectos éticos.**

Debido al tipo de estudio, no se realizará intervención sobre los sujetos analizados. Obteniéndose solamente los datos a través del expediente clínico, no siendo necesaria la carta de consentimiento informado.

## **RESULTADOS Y ANÁLISIS.**

Se revisaron todos los expedientes de pacientes que se realizó colecistectomía, siendo 410 pacientes, de los cuales 40 presentaron diagnóstico de perforación de vesícula biliar; lo cual implica un 9.7% de prevalencia en colecistitis agudas, se excluyeron 7 expedientes por estar incompletos. Teniendo un promedio de edad de 55 años presentándose en el género masculino 21 (63.6%) y en género femenino 12 (36.36%).

El tipo de perforación según la clasificación de Neimeier, la que se presentó con mayor frecuencia fue la tipo 2 en número de 23 (69.7%), el tipo 1 se presentó en 10 pacientes (30.3%), hubo una perforación tipo III que no se analizó por no contar con expediente completo, en el cuadro 1 se describe por separado las características clínicas del tipo I y Tipo II de PVB.

Se encuentra en los pacientes estudiados un IMC (índice de masa corporal) promedio de 28.39, teniendo un rango de 19 – 58.

De los 33 pacientes presentaron signo de Murphy positivo 26 pacientes (78.7%), con datos de irritación peritoneal a 10 pacientes (30.3%); 24 (72,7%) de los 33 pacientes recibieron analgesia previa, fiebre mayor de 38°C se reportó en 21 pacientes (63.6%).

Se identificó diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como la enfermedad de mayor frecuencia 11 pacientes (33.3%), seguida en frecuencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) en 9 pacientes (27.2%) , 6 (18.18%) pacientes con DM2 y HAS, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2 pacientes ( 6.06%) y solo una paciente

con hipotiroidismo, el consumo de alcohol en 17 pacientes ( 51.5%) y 15 (45.45%) tabaquismo y solo un paciente reportó consumo de marihuana.

La duración de síntomas de colecistitis aguda desde que iniciaron hasta que llegaron a la sala de urgencias fue de 140.5 hs, en promedio con un rango de 29 a 480hs.

Se realizó Ultrasonido de hígado y vías biliares a 27 pacientes, se reportaron 3 perforaciones de vesícula biliar todas acompañadas de absceso perivesicular , en el cuadro 8 se detalla hallazgos ultrasonográficos por tipo I y tipo II según clasificación de Neimeier, solo se realizó una tomografía axial computarizada , la cual no reportó PVB.

El diagnóstico preoperatorio más frecuente fue el de colecistitis aguda en 14 pacientes (42.42%), seguido de pirocolecisto con 6 (18.18%) y solo 3 pacientes (8.8%) presentaron diagnóstico preoperatorio de perforación vesicular.

El tiempo transcurrido desde la llegada a urgencias a la realización de cirugía fue en promedio de 24hs con un rango de 9 a 190 hs.

El tipo de cirugía que se realizó con mayor frecuencia fue la colecistectomía convencional en 32 pacientes (96.9%), una de estas fue convertida de laparoscópica a abierta, y una fue laparoscópica.

El sitio de perforación de la vesícula biliar que se reportó con mayor frecuencia fue el fondo vesicular en 11 pacientes (33.3 %), en el cuerpo 3 (9%) y la combinación de fondo y cuerpo en 3 (9%), el resto no se especifica en el reporte quirúrgico.

Las morbilidad que se presentó con mayor frecuencia fue la infección de sitio quirúrgico en 8 pacientes (24.4%), absceso hepático en 6 pacientes (18.18%) neumonía en 2 pacientes (6.06%), y pancreatitis en un paciente.

Los días de estancia hospitalaria promedio fue de 9.75 días con un rango de 3 días a 60 días, requiriendo 6 pacientes ( 18.8%) de cuidados intensivos con un promedio de 5 días, teniendo un rango de 3 a 14 días, incluyendo la única defunción ( 3%) por sepsis abdominal.

Las comparaciones entre cada una de las variables estudiadas y la presencia o no de perforación se resumen en los cuadros 2,3,4,5,6,7 destacando como únicos factores con significancia estadística: la fiebre antes de cirugía (temperatura >38C) diagnóstico preoperatorio de pícolecisto, también se presenta asociación con la comorbilidades de infección de sitio quirúrgico y abscesos hepáticos posquirúrgicos.

**Cuadro 1. Características clínicas**

DATOS	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Numero	10	23	0
Edad promedio	53.5	55.65	
Índice de masa corporal	25.1	29.82	
Género femenino/masculino	3/7	9/14	
Duración de síntomas (hr)	154.8	134.3	
Signo de Murphy Positivo	7 (70%)	19 (82.6%)	
Irritación peritoneal	4 (40%)	6 (26%)	
Fiebre >38°	7 (70%)	13 (56.52%)	
Promedio de cuenta leucocitos	16470	15669	
Enfermedades sistémicas			
DM2	3 (30%)	8 (34.7%)	
Hipertensión arterial	1 (10%)	8 (34.7%)	
EPOC	2 (20%)	0	
Hipotiroidismo	1 (10%)	0	
Diagnóstico preoperatorio			
Perforación vesicular	2 (20%)	1 (4.35%)	
Colecistitis aguda	5 (50%)	11 (47.83%)	
Colecistitis crónica	0	1 (4.35%)	
Hidrocolecisto	1 (10%)	3 (13%)	
Piocolecisto	1 (10%)	5 (21.7%)	
Apendicitis	1 (10%)	2 (8.7%)	
Sitio de perforación			
Fondo	3 (30%)	7 (30.4%)	
Cuerpo	1 (10%)	2 (8.7%)	
Infundíbulo	0	0	
Cuerpo y fondo	1 (10%)	3 (13%)	
No especificado	5 (50%)	11 (47.83%)	
Morbilidad			
Absceso hepático	1 (10%)	5 (21.7%)	
Pancreatitis	1 (10%)	0	
Neumonía	1 (10%)	1 (4.35%)	
Infección de sitio quirúrgico	4 (40%)	4 (17.4%)	
Descontrol de DM	1 (10%)	4 (17.4%)	
Toxicomanías			
Tabaquismo y alcoholismo	4 (40%)	9 (39.1%)	
Tabaquismo	1 (10%)	1 (4.35%)	
Alcoholismo	1 (10%)	3 (13%)	
Drogas	0	1 (4.35%)	

DM: Diabetes mellitus



### Cuadro 2 .- Presentación clínica

<b>Fiebre</b> X cuadrada (X <sup>2</sup> ) de 12.95 p<0.001	<b>Analgésico</b> X <sup>2</sup> = 0.26 (p>0.05)
<b>Signo de Murphy</b> X <sup>2</sup> = 0.48 (p>0.05)	<b>Irritación peritoneal</b> X <sup>2</sup> = 1.58 (p>0.05)
<b>IMC</b> 0.355 ( P>.005)	

Fiebre = temp >38°, analgésico= medicamentos analgésicos previos a su llegada a urgencias, IMC= índice de masa corporal.

### Cuadro 3 .- Antecedentes

<b>HAS</b> X <sup>2</sup> = 0.01 (p>0.05)	<b>DM</b> X <sup>2</sup> =3.39 (p>0.05)
<b>ECA</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates =0.4 (p>0.05)	<b>EPOC</b> = X <sup>2</sup> con corrección de Yates X <sup>2</sup> =0.03 (p>0.05) n
<b>EVC e hipotiroidismo</b> por sus frecuencias no tienen significación estadística	<b>Tabaquismo</b> X <sup>2</sup> = 3.67 (p>0.05)
<b>Alcohol</b> X <sup>2</sup> = 2.85 (p>0.05)	<b>Drogas</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 0.37 (p>0.05)

HAS= Hipertensión arterial sistémica, DM=Diabetes Mellitus, ECA: Enfermedad coronaria aterosclerótica,  
EVC: Enfermedad Vasculat Cerebral, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Cuadro 4.- Ultrasonido

<b>Perforación</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 1.55 (p>0.05)	<b>Absceso</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 3.43 (p>0.05)
<b>Líquido libre</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 0.21 (p>0.05)	<b>Hidrocolecisto</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 1.74 (p>0.05)
<b>Litos</b> X <sup>2</sup> = 4.19 (p<0.05) SI hay asociación pero a favor de de NO perforación	

### Cuadro 5.- Diagnóstico preoperatorio

<b>CA</b> X <sup>2</sup> = 15.93 (p<0.001) SI hay asociación pero a favor de de NO perforación	<b>CC</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 0.03 (p>0.05)
<b>HIDROCOLECISTO</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 0.9 (p>0.05)	<b>PIOCOLECISTO</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 4.8 (p<0.05) SI hay asociación
<b>UP</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 1.32 (p>0.05)	<b>Apendicitis</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 1.55(p>0.05)
<b>Perforación</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 3.42 (p>0.05)	

CA: Colecistitis aguda, CC: colecistitis crónica, UP: Úlcera péptica.

### Cuadro 6.- Comorbilidades

<b>Neumonía:</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 0.37 (p>0.05)	<b>Pancreatitis</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 0.07 (p>0.05)
<b>Absceso hepático</b> X <sup>2</sup> con corrección de Yates = 6.8 (p<0.001)	<b>Descontrol DM</b> X <sup>2</sup> = 1.99 (p>0.05)
<b>ISQ</b> X <sup>2</sup> = 4.03 (p<0.05)	

DM: Diabetes mellitus, ISQ: Infección de sitio quirúrgico.

### Cuadro 7.- Datos bioquímicos

Leucocitos: 0.0177 (P>.05)	Neutrófilos: 0.607 (P>0.05)
Plaquetas: 0.1325 (P>0.05)	INR: 0.0004015 ( P>0.05)
BT: 0.298 (p>0.05)	BD: 0.298 ( P>0.03)
BI: 0.1998 (P>0.03)	DHL: 0.000241 (P>0.05)
FA: 0.7620 (P>0.05)	ALT: 0.595 (P>0.05)
GGT: 0.5902 ( p>0.05)	Amilasa: 0.425 ( p>0.005)
Lipasa 0.4304 ( P>.005)	

INR: Ratio Internacional Normalizada. BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta,

DHL: Deshidrogenasa láctica, FA: Fosfatasa alcalina, ALT: Alanino aminotransferasa, GGT: gamaglutamiltranspeptidasa

### Cuadro 8.- Hallazgos de Ultrasonido

Hallazgos de USG prequirúrgico	Tipo I	Tipo II
USG realizado (N de paciente)	8	19
Perforación	1 (12.5%)	2 (10.2%)
Litos	8 (100%)	14 (73.68%)
Líquido libre	0	4 (21.05%)
Absceso	1 (12.5%)	1 (5.26%)
Pared engrosada >4mm	4 (50%)	15 (78.94%)
Hidrocolecisto	1 (12.5%)	3 (15.78%)

### DISCUSIÓN.

En este estudio sobre la perforación de vesícula biliar (PVB) en el servicio de urgencias del Hospital General de México se evidencia que esta complicación se presenta en el 9.7 % de los pacientes operados por colecistectomía, siendo esta una frecuencia mayor a lo reportado por la literatura internacional [6, 13,17]

En nuestro estudio, la PVB se presentó en 22 (64.7%) hombres y 12 (35.2%) mujeres; semejante a lo publicado por diferentes autores [17, 22]; con una edad promedio de 55 años, cercana a los 60 años que otros estudios identifican como un factor de riesgo. [22,25,26]

La comorbilidad que se presentó con mayor frecuencia en este estudio fue la DM2 en el 33.3% de los pacientes que presentaron perforación, seguidos de la hipertensión arterial sistémica en el 27 % estando asociadas estas enfermedad en el 18.18 % de los pacientes perforados, en la comparación con los no perforados no se encontró significancia estadística; similar a algunas publicaciones [22,25]

sin embargo hay autores que reportan asociación con enfermedades cardiaca/ateroesclerótica y enfermedad vascular cerebral [26,35]; aunque no se encontraron estudios que mencionara la asociación entre toxicomanías y PVB nosotros sospechamos que podríamos encontrar alguna relación; sin embargo no se encontró significancia estadística al comparar a los perforados con los no perforados, reportándose en nuestro estudio un porcentaje de 51.5% con alcoholismo y 45.45% con tabaquismo.

Se encontró que el signo de Murphy se encuentra con alta frecuencia (76%) en los pacientes con PVB, sin encontrar significancia estadística en la comparación con los no perforados y datos de irritación peritoneal en el 29% del total de pacientes; sin encontrar significancia estadística.

La fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) fue el único dato clínico en el cual se encontró significancia estadística al ser comparado con los no perforados, se reportó en 21 pacientes (63.6%) mientras que Emre Ergul en su trabajo reporta que en sus pacientes estudiados se presentó en el 48.6%[26], reportando a este dato clínico como el factor pronóstico en PVB en estudios anteriores[17,35]

Los hallazgos ultrasonográficos de engrosamiento de la pared, líquido pericolecístico, signo de Murphy ultrasonográfico positivo son datos que se pueden presentar en la colecistitis aguda y en la PVB; el signo de agujero, en el cual el defecto en la vesícula es visualizado, es el único signo confiable de perforación vesicular. Se reporta en diferentes estudios [15,19,20] que la TAC es superior que el ultrasonido para la detección de PVB, en el estudio realizado se encontró que se efectuó ultrasonido de hígado y vías biliares en 27 pacientes y se reportó perforación vesicular solamente en 3 (9.09%) pacientes, coincidiendo

además en los 3 reportes con absceso perivesicular y la presencia de litos, este resultado está muy por debajo de los reportado la literatura internacional [15,18,19,21] siendo entonces una herramienta de muy poca utilidad en el diagnóstico de PVB en nuestro medio, efectuándose TAC solo en 1 de los 33 pacientes estudiados siendo que este estudio es más sensible (89%), [15,18,19,21] suponemos que esto se debe a que no hay sospecha de PVB con los datos obtenidos al evaluar al paciente. No hay significancia estadística al comparar los reportes de US de los pacientes que resultaron con PVB y los no perforados,

Emre Ergul en su estudio del 2008, menciona que el diagnóstico preoperatorio más frecuente en los perforados Tipo I fue úlcera péptica; en los Tipo II fue colecistitis aguda[26]; se presenta en el actual estudio el diagnóstico preoperatorio de colecistitis aguda en el 41.18% , piocolecisto 17.6%, este ultimo presentando asociación estadísticamente significativa con PVB en comparación de los no perforados, y solo en el 8.8% diagnóstico preoperatorio perforación de vesícula biliar, evidenciando que hay muy baja sospecha de PVB, esto es similar a los reportado en otros estudios [17,26,36].

La mejor forma de manejar las PVB es con la cirugía temprana, aumentado la morbimortalidad si se retrasa el manejo quirúrgico de esta patología [16,17,26,36] Encontrando en este estudio que el tiempo promedio que transcurrió desde la llegada a servicio de urgencias a que se intervenía quirúrgicamente fue de 24 hs , lo cual implica que se realizó cirugía temprana, teniendo esto que ver con la baja mortalidad que se presentó en nuestra revisión, esto es semejante a los reportado en 1988 por Anderson, la cirugía que se realizó en la mayoría de los pacientes

con PVB en el 97% fue la colecistectomía convencional, la elección de este tipo de colecistectomía no depende únicamente del diagnóstico preoperatorio sino de factores logísticos inherentes al servicio de urgencias del Hospital General de México.

La morbilidad estudiada que presentó significancia estadística es la presencia de infección de sitio quirúrgico presentándose en el 24% de los pacientes con PVB, así como también el absceso hepático reportado en el 18% de los pacientes perforados, en algunos estudios la neumonía es identificada la morbilidad más frecuente [26,36] presentándose esta entidad en nuestro estudio en un 5.8%.

Los días de estancia hospitalaria fue de 9.7 días en promedio esto es menor en comparación con algunos reportes internacionales [14,17,35], sin embargo al comparar con los días de estancia hospitalaria con los pacientes no perforados no hay significancia estadística.

La mortalidad que presenta la PVB se reporta en otras publicaciones van del 42% al 10%[10,13,17,26] nosotros encontramos que tenemos solamente una defunción que representa el 2.5%, la cual se presentó por complicaciones de sepsis abdominal, estando muy por debajo en comparación a lo reportado, cabe mencionar que se recibió atención por la unidad de terapia intensiva en el 19% de los perforados, este factor puede estar relacionado con la mejora de manejo anestésico y de terapia intensiva.

Se compararon también los datos de laboratorio mencionados en el cuadro 7, sin encontrar ni un dato significativo en la asociación de perforación de vesícula biliar, en comparación a los no perforados.

Sin duda, el presente estudio nos debe hacer reflexionar que ante el diagnóstico de un paciente con colecistitis aguda, en general, siempre se ha considerado las dos opciones de conducta terapéutica, operar de inmediato o “enfriar” en cuadro y operar semanas después, esta toma de decisión se realiza con base en la dificultad técnica y en consecuencia morbilidad a la vía biliar que esto pueda representar, sin embargo no es nada despreciable que el 9.7% de estos pacientes tengan una perforación y en consecuencia requieren de tratamiento quirúrgico inmediato, esta toma de decisión, de acuerdo a nuestros resultados, solo se podría inclinar hacia la cirugía de inmediato al presentar fiebre. Fue claro que la toma de decisión quirúrgica temprana repercutió notablemente en la mortalidad.

#### **CONCLUSION.**

La prevalencia de esta complicación en pacientes con colecistitis aguda es de 9.7%. El único dato clínico relacionado a esta complicación y que pudiera hacer sospechar su diagnóstico es la fiebre.

## **Bibliografía**

- 1.- *Galiano –Gil G. , Saínz- Menéndez B.* Colecistitis aguda en Unidades de Cuidados Progresivos. Arch Cir Gen Dig 2007;
- 2.- Jensen KH, Jorgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. Gastroenterology 1991; 100: 790-794.
- 3.- Bates T, Harrison M, Lowe D, Lawson C, Padley N. Longitudinal study of gall stone prevalence at necropsy. Gut 1992; 33: 103-107.
- 4.- Scheurer U. Clinical manifestations of cholelithiasis and its complications. Praxis 1995 May 16;84(20):590-5.
- 5.- Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg 1993; 165: 399-404.
- 6.- Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007;14(1):15-26.
- 7.- Kaminski DL, Deshpande Y, Thomas L, Qualy J, Blank W. Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandins E and F by human gallbladder muscle and mucosa. Dig Dis Sci 1985; 30: 933-940.
- 8.- Janowitz P, Kratzer W, Zemmler T, Tudyka J, Wechsler JG. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. Hepatology 1994; 20: 291-294



- 9.- Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *BMJ* 2002; 325: 639-643
10. - Glenn F, Moore SW. Gangrene and perforation of the wall of the gallbladder. *Arch Surg* 1942; 44:677-86
- 11.-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.
- 12.- Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, Angelos P, Prystowsky JB, Rege RV, Joehl RJ. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1999; 126:680–5.
- 13.- Neimeier OW. Acute Free Perforation of Gallbladder. *Ann Surg* 1934; 99: 922-44.
- 14.- Andersson R, Tranberg KG, Bengmark S. Bile peritonitis in acute cholecystitis. *HPB Surg.* 1990 Mar;2(1):7-12
- 15.- Tsai MJ, Chen JD, Tiu CM, Chou YH, Hu SC, Chang CY. Can acute cholecystitis with gallbladder perforation be detected preoperatively by computed tomography in ED? Correlation with clinical data and computed tomography features. *Am J Emerg Med* 2009 Jun;27(5):574-81.
- 16.- Khan SA, Gulfam, Anwer AW, Arshad Z, Hameed K, Shoaib M. Gall bladder perforation: A rare complication of Acute Cholecystitis. *J Pak Med Assoc* 2010 Mar; 60 (3):228-9.
- 17.-Derici H, Kara C, Bozdog AD, Nazli O, Tansug T, Akca E. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. *World J Gastroenterol* 2006 Dec 28;12(48):7832-6

- 18.- Sood B, Jain M, Khandelwal N, Singh P, Suri S. MRI of perforated gallbladder. *Australas Radiol* 2002; 46: 438-40.
- 19.- Chun-Hsiung C, Tai-Youeng C, Huny-Ben P, Jer-Shyung H, Tsung-Lung Y, Chien-Fang Y. Computedtomography scanning for diagnosing gallbladder rupture: experience with 64 cases. *Chin J Radiol* 2000; 25(1): 13-6.
- 20.- Grande-Pérez P, Pereira JJ, Ramos F. Perforation of the gallbladder with communicating pericholecystic abscess: ultrasonographic diagnosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2009 Aug;101(8):565-7.
- 21.- Morris BS, Balpande PR, Morani AC, Chaudhary RK, Maheshwari M, Raut AA. The CT appearances of gallbladder perforation. *Br J Radiol* 2007 Nov;80(959):898-901
- 22.- Roslyn JJ, Bussutil RW. Perforation of the gallbladder: a frequently mismanaged condition. *Am J Surg* 1979; 137:307-12.
- 23.- Kim PN, Lee KS, Kim IY, Bae WK, Lee BH. Gallbladder perforation: comparison of US findings with CT. *Abdom Imaging* 1994; 19(3): 239-42.
- 24 .- Sood BP, Kalra N, Gupta S, Sidhu R, Gulat M, Khandelwal N, et al. Role of sonography in the diagnosis of gallbladder perforation. *J Clin Ultrasound* 2002; 30: 270-4.
- 25.- Stefanidis D, Sirinek KR, Bingener J. Gallbladder perforation: risk factors and outcome. *J Surg Res* 2006 Apr;131(2):204-8.
- 26.- Ergul E, Gozetlik EO. Perforation of gallbladder. *Bratisl Lek Listy* 2008;109(5):210-4.

- 27.- Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, Rudolf LE, Wangensteen SL. Abdominal pain. An analysis of 1000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg* 1976;131:219–23.
- 28.- Telfer S, Fenyö G, Holt PR, de Dombal FT. Acute abdominal pain in patients over 50 years of age. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;144:47-50.
- 29.- Gouma DJ, Obertop H. Acute calculous cholecystitis. What is new in diagnosis and therapy? *HPB Surg* 1992; 6: 69–78.
- 30.- Mack E. Role of surgery in the management of gallstones. *Semin Liver Dis* 1990; 10:222–31.
- 31.- Hermann RE. Surgery for acute and chronic cholecystitis. *Surg Clin North Am* 1990;70: 1263–75.
- 32.- Sharp KW. Acute cholecystitis. *Surg Clin North Am* 1988; 68:269–79.
- 33.- Williamson RC. Acalculous disease of the gall bladder. *Gut* 1988;29:860–72.
- 34.- Barie PS, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 1995; 180:232–44.
- 35.- Felice PR, Trowbridge PE, Ferrara JJ. Evolving changes in the pathogenesis and treatment of the perforated gallbladder. *Am J Surg* 1985; 149: 466-73
- 36.- Williams NF, Scobie TK. Perforation of the gallbladder: analysis of 19 cases. *Can Med Assoc J* 1976 Dec 18;115(12):1223-5.
- 37.- Lo CM, Liu CI, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am Surg* 1998;227:461–7.

38.- Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1998;85:764–7.

39.-Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis. *Am Surg* 2000;66:896–900.

40.-Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomized trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;351:321–325.

41.- Berrgren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994;81: 1362–5.

42.Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirota M, Miura F, et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14(1):91-