



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL SALTILLO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

Tesis de posgrado

**“ANÁLISIS DE FACTORES CLÍNICOS PARA RIESGO DE
COLECISTITIS GANGRENOSA”**

Presentado por:

ANGEL ARNALDO CAÑIPA BALLEZA

Para obtener el grado de:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

Saltillo, Coahuila a 20 de julio de 2016.



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.

TESISTA

ANGEL ARNALDO CAÑIPA BALLEZA

Residente de IV grado de la especialidad de Cirugía General

Hospital General Saltillo

Secretaría de Salud en Coahuila

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Antonio Camacho Manríquez

Especialista en Cirugía General

Servicio de Cirugía General en el Hospital General de Saltillo

DEDICATORIA

A todos los pacientes por quienes aprendí el amor por la cirugía, gracias por formar parte de mi formación, les estaré eternamente agradecido.

Gracias a Dios porque me condujo al bello camino de la medicina, por poder dedicar mi vida a la salud y cuidados de otros, principalmente a servir.

A mis padres por su apoyo incondicional, por sus palabras de apoyo, sin ustedes no pudiese haber llegado a esta etapa.

A mi esposa Karina, mi mejor amiga, porque ella me impulsa cada día a ser mejor y por caminar este bello camino junto a mí.

A mi hermana por su apoyo en los momentos difíciles de cursar, por el apoyo moral y académico.

Al Dr. Camacho por su amistad, consejos y apoyo, y porque ha sido un gran guía.

Al Dr. Trujillo por ser compañero, amigo y maestro, por apoyar y ser un ejemplo a seguir.

A mis compañeros y hermanos de residencia porque con ellos he crecido, aprendido, reído, llorado, porque serán y son mis hermanos y que los llevo conmigo a donde quiera que vaya, sus enseñanzas son muy valiosas.

A Emilio colega, hermano y amigo.

Dr. Angel Arnaldo Cañipa Balleza

CONTENIDO

GLOSARIO.....	7
RESUMEN	9
1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	10
2 ANTECEDENTES	11
COLECISTITIS AGUDA	11
PATOGENIA.....	11
CÁLCULOS DE COLESTEROL.....	12
CÁLCULOS PIGMENTARIOS NEGROS.....	13
CÁLCULOS PIGMENTARIOS MARRONES.	14
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	14
DIAGNÓSTICO	15
TRATAMIENTO	16
TRATAMIENTO MÉDICO.....	17
COLECISTECTOMIA.....	18
COLECISTOSTOMIA PERCUTÁNEA.....	19
EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA.....	21
COLECISTITIS CRÓNICA	21
PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	21
DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	21
TRATAMIENTO	22
COLECISTITIS AGUDA ALITIASICA.....	22
PATOGENIA	22
ESTASIS BILIAR	23
ISQUEMIA.....	23
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	24
DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	25
TRATAMIENTO	26
FORMAS EVOLUCIONADAS DE LA COLECISTITIS AGUDA.....	27
EMPIEMA	27

COLECISTITIS ENFISEMATOSA	27
COLECISTITIS GANGRENOSA	28
CLASIFICACIONES Y ESCALAS	28
CLASIFICACIÓN SEGÚN RIEGO QUIRÚRGICO	28
CLASIFICACIÓN DE LAS GUÍAS TOKIO.....	29
ESCALAS PRONOSTICAS	34
3 JUSTIFICACIÓN	42
4 HIPOTESIS.....	42
5 OBJETIVO GENERAL.....	43
6 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	43
7 DISEÑO	44
7.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA	44
7.2 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	44
7.3 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.....	44
7.4 DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN	44
7.5 DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	45
7.6 DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	45
7.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	45
7.8 VARIABLES INDEPENDIENTES.....	46
7.9 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	47
7.10 DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	47
8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
9 CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	49
10 PROGRAMA DE TRABAJO	49
11 RECURSOS HUMANOS	49
11.1 RECURSOS MATERIALES.....	50
11.2 RECURSOS FINANCIEROS	50
11.3 DIFUSIÓN.....	50
12 PATROCINADORES	50

13 RESULTADOS	51
14 DISCUSIÓN	60
15 CONCLUSIONES.....	62
16 AUTORIZACIONES.....	63
17 BIBLIOGRAFIA.....	64

GLOSARIO

CONCEPTO	DEFINICIÓN
Colecistitis	Inflamación de la vesícula biliar
Colecistitis Aguda	Síndrome que se presenta con dolor en cuadrante superior derecho, fiebre y leucocitosis asociada a inflamación de la vesícula biliar.
Colecistitis acalculosa	Inflamación de la vesícula biliar no asociada a litos, que usualmente ocurre en pacientes críticos.
Colecistitis crónica	La que ocurre después de múltiples cuadros leves de colecistitis. Se caracteriza por atrofia mucosa y fibrosis de la pared.
Enólico	<i>Deriva de <u>alqueno</u> (o simplemente <u>-eno</u>, su sufijo) y <u>alcohol</u> (o el sufijo <u>-ol</u>)</i>
Colecistitis Necrotizante:	Vesícula con edema y áreas de hemorragia y necrosis superficial. Hay obstrucción de flujo vascular por aumento de la presión intraluminal.
Colecistitis enfisematosa	Gas en la pared vesicular debido a infección por anaerobios productores de gas (ej. clostridium perfringens). Es frecuente en diabéticos y progresa a sepsis grave.
Perforación vesicular	Es el resultado de la isquemia y necrosis de la pared vesicular.
Peritonitis biliar	Entrada de bilis a la cavidad peritoneal por fuga biliar, que puede ser provocada por distintas causas (ej. perforación, trauma o fuga postoperatoria).
Fistula biliar	Comunicación del epitelio entre la vesícula y el duodeno o colon posterior a un episodio de colecistitis aguda usualmente debida a la erosión de un lito grande a través de la pared. La migración del lito puede provocar obstrucción intestinal en la válvula ileocecal.
Colecistectomía abierta	Extirpación quirúrgica de la vesícula

	biliar mediante incisión de la pared abdominal.
Colecistectomía laparoscópica	Extirpación quirúrgica de la vesícula biliar a través de pequeñas incisiones en el abdomen por los cuales se introducen el instrumental y un endoscopio conectado a monitores y fuentes de luz
Colecistostomía percutánea	Drenaje de la vesícula biliar mediante una punción guiada por ultrasonido o tomografía computarizada en el fondo de la vesícula biliar e introducción de una sonda que se exterioriza por una pequeña incisión en la piel
Colecistostomía quirúrgica	Drenaje de la vesícula biliar mediante incisión en el fondo de la vesícula biliar e introducción de una sonda que se exterioriza por una pequeña incisión en la piel.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CAA: Colecistitis aguda acalculosa

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

NPT: nutrición parenteral total.

IMC: índice de masa corporal.

CMV: citomegalovirus.

CSD: cuadrante superior derecho.

PCR: proteína C reactiva.

HCD: hipocondrio derecho.

TAC: tomografía axial computada.

IV: intravenoso.

Tc-HIDA: Análogos de ácido iminodiacético marcados con Tecnecio que se excretan en la bilis.

RESUMEN

Introducción. La colecistitis se presenta en el 5 – 20% de los pacientes con colelitiasis. La colecistitis aguda se presenta con más frecuencia en mayores de 40 años, siendo más frecuente en el sexo femenino con relación de 2:1. En el 2010 Yacoub y colaboradores elaboraron una escala para estratificar a los pacientes con colecistitis en alta, intermedia o baja probabilidad de colecistitis gangrenosa usando 5 parámetros (Edad >45 años; frecuencia cardiaca >90 lpm; género masculino; leucocitosis > 13,000/mm y pared de la vesícula biliar > 4.5 mm) con la finalidad de poder priorizar a estos pacientes para cirugía reconociendo que en centros hospitalarios donde la demanda es alta y la disponibilidad de quirófanos limitada sería de utilidad para disminuir morbilidad. **Justificación.** El desarrollo de Factores pronósticos para el desarrollo de una colecistitis gangrenosa, para identificar aquellos factores pronósticos preoperatorios que pudieran identificar el grupo de pacientes con colecistitis gangrenosa. **Objetivo General.** Analizar factores de riesgo para desarrollar una colecistitis gangrenosa en nuestra población. **Objetivos específicos.** 1) Analizar los factores de riesgo que encontramos y su distribución por grupos de: edad, género, antecedentes y hallazgos durante su estancia en urgencias y en el ultrasonido. 2) Uso de la escala de Yacoub y colaboradores para evaluar si efectivamente pudo predecir cuales fueron las colecistitis agudizadas que se gangrenaron en nuestra población. **Hipótesis (a).** Los pacientes que reúnen las características mencionadas por Yacoub y col, presentan un mayor riesgo de necrosis en la pared de la vesícula biliar. **Diseño.** Se realiza un estudio Replicativo, Observacional, Transversal, Analítico Descriptivo en 87 muestras de patología del Hospital General de Saltillo interpretadas entre enero 2014 a abril 2016 y completado el registro de datos con el expediente de Archivo. **Resultados.** La necrosis de pared de vesícula biliar tuvo una prevalencia del 29.84%, teniendo una prevalencia más alta en Masculinos (40.54%, P=0.0287), en pacientes con diabetes mellitus (27.03%, P=0.0033) e Hipertensión Arterial (51.35%, P=<0.0001) y la mitad presento taquicardia al ingreso (51.35%, P=<0.0001). Se observó en los laboratorios una mayor incidencia de leucocitosis (67.57%, P=<0.0001). Al aplicar la escala los pacientes con necrosis promediaron resultados más altos (M 2.83, DE 1.76, t {86} 5.447, p = <0.0001) que el grupo de pacientes sin necrosis vesical. La escala por encima de 2.5 (AUROC=0.760) de total tiene una sensibilidad de 86.5% y especificidad del 70% para pronosticar necrosis de pared, con un índice de probabilidad para pronosticar necrosis de pared de 1:5.3 (IC 2.34-13), pero un índice de probabilidad para descartar necrosis de pared de 1:0.36 (IC 0.24-0.56). **Discusión.** En cuanto a los antecedentes personales como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, la literatura encuentra diferencias en proporciones similares a las observadas. En otros estudios realizados han encontrado valor pronostico a los resultados de la escala, sin embargo, para aumentar la precisión en las estimaciones en nuestra población estimamos vía ROC una alta probabilidad y baja probabilidad con un punto de corte en 2.5, encontrando un buen valor predictivo, pero un más alto valor de descarte si los pacientes no se sitúan por encima de este valor. **Conclusiones.** El género masculino, el antecedente de diabetes mellitus e hipertensión arterial son los más asociados a necrosis de pared. Entre los factores prequirúrgicos, la taquicardia, y leucocitosis características predominantes en los pacientes con el hallazgo de necrosis de pared. Por encima de 2.5 como puntaje en la escala de Yacoub aumenta la probabilidad de observar necrosis de pared en los pacientes que van a cirugía.

1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La colecistitis es la inflamación de la vesícula biliar. La colelitiasis, que es la presencia de litos en la vesícula biliar, es el principal factor de riesgo para desarrollar colecistitis. La colecistitis se presenta en el 5 – 20% de los pacientes con colelitiasis. La colecistitis aguda se presenta con más frecuencia en mayores de 40 años, siendo más frecuente en el sexo femenino con relación de 2:1.

En el año 2007 se otorgaron 218,490 consultas por colecistitis siendo el primer lugar como causa de consulta en cirugía general, siendo la colecistectomía la intervención quirúrgica que se realiza con más frecuencia en dicho servicio. Después de la cesárea es la segunda intervención quirúrgica que con mayor frecuencia se realiza en el IMSS con un total de 69,675 colecistectomías, siendo el séptimo lugar entre las veinte principales causas de egreso ese mismo año.¹

En el 2010 Yacoub y colaboradores elaboraron una escala para estratificar a los pacientes con colecistitis en alta, intermedia o baja probabilidad de colecistitis gangrenosa usando 5 parámetros (Edad >45 años; frecuencia cardiaca >90 lpm; género masculino; leucocitosis > 13,000/mm y pared de la vesícula biliar > 4.5 mm) con la finalidad de poder priorizar a estos pacientes para cirugía reconociendo que en centros hospitalarios donde la demanda es alta y la disponibilidad de quirófanos limitada sería de utilidad para disminuir morbilidad.² Actualmente en latinoamerica esto también representa un problema y faltan

estudios para saber si dichas escalas pueden efectivamente predecir la progresión de la colecistitis agudizada.

2 ANTECEDENTES

COLECISTITIS AGUDA

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

La colecistitis aguda ocurre en el 6 a 11 % de los pacientes con enfermedad litiasica vesicular sintomática. Amerita de tratamiento efectivo en la fase aguda y un manejo inadecuado puede derivar en un gran número de complicaciones con impacto negativo en la salud.³

En pacientes asintomáticos o con síntomas leves un aproximado del 40 % en 5-10 años (1-3% anual) iniciara con síntomas. De estos 3-8 al 12% presenta colecistitis aguda. Además, la probabilidad de ser operado por síntomas graves es del 6-8% en aquellos que inician con síntomas moderados y disminuye anualmente.⁴

PATOGENIA

En el 95 % de los casos, el conducto cístico está completamente obstruido por un cálculo. Esto conlleva al aumento de la presión intravesicular, con el consiguiente riesgo de isquemia parietal por compromiso del flujo sanguíneo. La obstrucción del conducto cístico es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de colecistitis litiasica. Es necesario que se produzca irritación

de la pared, generalmente por la acción tóxica de sales biliares y lípidos.

Frecuentemente se asocia infección de la bilis, siendo los principales microorganismos implicados *E. coli*, *S. faecalis* y *Klebsiella* sp.

Los cálculos biliares pueden ser de 3 tipos atendiendo a su composición: de colesterol, pigmentarios negros y pigmentarios marrones.

CÁLCULOS DE COLESTEROL.

Son los más prevalentes en occidente. Se componen en su mayoría de colesterol (51-99%) y hasta el 15 % son radioopacos. Los factores determinantes para la formación de cálculos de colesterol son:

- Composición alterada de la bilis. La solubilización del colesterol en la bilis requiere de la presencia de sales biliares y fosfolípidos para la formación de micelas. Un exceso de colesterol o un defecto de sales biliares o fosfolípidos, tiene como resultado la formación de vesículas multilamelares sobre las que se produce la nucleación de cristales de colesterol que darán lugar a barro y litiasis. Las sales biliares provienen, por un lado, de la síntesis hepática de novo y, por otro, de la circulación entero hepática de aquellas secretadas al intestino. Por lo tanto, cualquier situación que altere dicha circulación entero hepática, como la resección ileal o la colecistectomía, condicionara una bilis más litogénica. La supersaturación de colesterol es, pues, un requisito necesario, pero no suficiente para la formación de estos cálculos.

- Nucleación de cristales de colesterol. En la bilis existen componentes que facilitan la formación de cálculos (factores litogénicos). Como la mucina y la inmunoglobulina G, y otros que la inhiben (factores inhibidores), como ciertas

apolipoproteínas y glucoproteínas. Se puede influir externamente en la composición de la bilis, favoreciendo la inhibición de la litogénesis mediante la administración de ácido ursodesoxicólico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- Dismotilidad vesicular. La vesícula debe contraerse de manera eficaz, y así expulsar restos de microcristales o barro que puedan desencadenar la formación de cálculos. La motilidad de la vesícula biliar está regulada por factores hormonales, inmunes e inflamatorios. Ciertas situaciones asociadas con una menor contractilidad de la vesícula, como la nutrición parenteral prolongada o la exposición de altos niveles de estrógenos (embarazo, anticoncepción hormonal, terapia hormonal sustitutiva) se relaciona con la presencia de colelitiasis.

- Otros. Se han identificado otros factores relacionados con la formación de cálculos de colesterol, como son factores genéticos, inactividad física, presencia de síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia (especialmente niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos) o edad avanzada.

CÁLCULOS PIGMENTARIOS NEGROS.

Constituyen el 20-30 de las colelitiasis. Se componen principalmente de un pigmento de bilirrubina polimerizado, así como de carbono y fosfato cálcico, por lo que su consistencia es dura. No contienen colesterol. El 60 % son radio opacos. Se asocian a condiciones de hemolisis crónica y a la cirrosis hepática. Alrededor de 30 % de los pacientes cirróticos presentan colelitiasis, especialmente aquellos con etiología enólica o en estadio C de Child-Pugh.

CÁLCULOS PIGMENTARIOS MARRONES.

Están compuestos por bilirrubinato cálcico, palmitato cálcico, estearato y colesterol (menos del 30%). Se forman generalmente en la vía biliar en relación con estasis y sobreinfección de la bilis (se encuentran bacterias en más del 90 % de este tipo de litiasis). Generalmente son radiolucidos y de consistencia blanda. Suelen ser intrahepáticos, especialmente cuando aparecen asociados a estenosis de la vía biliar como en la colangitis esclerosante primaria o en la enfermedad de Caroli. En países orientales se asocian con parasitosis de la vía biliar (*Clonorchis sinensis*, *Ascaris lumbricoides*)⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor en el hipocondrio derecho o epigastrio, intenso y prolongado (generalmente más de 4-6 horas), que puede irradiarse hacia la escápula derecha. El diagnóstico diferencial debe hacerse con patologías como la cardiopatía isquémica, patología péptica, pancreatitis aguda, apendicitis retrocecal o dolores neuromusculares. El hecho de que la pared de la vesícula se encuentre inflamada condiciona la aparición de irritación peritoneal (signo de Murphy positivo). Estos pacientes generalmente impresionan de gravedad y pueden estar febriles, especialmente en caso de infección asociada.

Analíticamente destaca la presencia de leucocitosis, elevación de proteína C reactiva (PCR) (por encima de 3 mg/dl) y leve alteración del perfil hepático. En un estudio⁵ el 51% de los pacientes presentó elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y el 41,2% de la aspartato aminotransferasa (AST). Otro estudio⁶ encontró que el 70% de los pacientes con colecistitis aguda tenía valores normales de fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina, y el 50% valores normales de

aminotransferasas. La ictericia es muy rara, generalmente traduce coexistencia de coledocolitiasis.

Este cuadro clínico debe diferenciarse del cólico biliar, el cual ocurre cuando la contracción de la vesícula moviliza los cálculos o el barro biliar hacia el conducto cístico, produciendo su obstrucción transitoria. Generalmente, cuando la vesícula se relaja, la litiasis vuelve a caer en el interior de la vesícula. Además de esto los síntomas aparecen durante la obstrucción del cístico y posteriormente ceden. En la mayoría de los pacientes (59%) cursa como dolor en el hipocondrio derecho o el epigastrio. En un 24% el dolor puede ser torácico. El dolor es constante, de intensidad variable, puede irradiarse hacia la escápula derecha y asociar diaforesis, náuseas y vómitos. En ocasiones se desencadena una o dos horas después de una ingesta rica en grasas y en la exploración física, no presenta datos de irritación peritoneal (signo de Murphy negativo).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace cuando existen datos de inflamación local (signo de Murphy, dolor o masa palpable en el hipocondrio derecho) o datos de inflamación sistémica (fiebre, leucocitosis o elevación de PCR), con hallazgos compatibles en las pruebas de imagen⁷. La prueba de elección es la ecografía abdominal. Los hallazgos ecográficos sugestivos de colecistitis aguda incluyen el engrosamiento de la pared vesicular (> 3 mm), el edema de pared (signo del doble contorno), el Murphy ecográfico positivo (valor predictivo positivo [VPP] del 92%) y la distensión vesicular (diámetro mayor superior a 5 cm). Combinando los datos ecográficos, clínicos y analíticos se obtiene una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 63-93% para el diagnóstico de colecistitis aguda.⁸ Como alternativa diagnóstica se

puede emplear la gammagrafía con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio radiactivo (HIDA-Tc99). El contraste administrado por vía intravenosa es captado por los hepatocitos y eliminado por la bilis. Al encontrarse inflamada la pared de la vesícula, se puede observar una captación de trazador en el lecho vesicular en la fase vascular del estudio. Si el cístico se encuentra obstruido, el contraste no rellenará la vesícula; por lo tanto, las no visualizaciones de la vesícula junto con un cuadro clínico compatible son diagnóstico de colecistitis aguda. La tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética (RM) no están indicadas en la evaluación inicial de estos pacientes.⁴

TRATAMIENTO

Una vez que un paciente desarrolla síntomas o complicaciones relacionadas con los cálculos biliares como cólico biliar, colecistitis aguda, colangitis, y / o pancreatitis, la colecistectomía, colecistostomía, esfinterotomía endoscópica o disolución de cálculos biliares se recomienda. Sin tratamiento para eliminar los cálculos biliares, la probabilidad de los síntomas o complicaciones posteriores es alta. Las complicaciones incluyen el desarrollo de la gangrena y perforación de la vesícula biliar, que puede ser potencialmente mortal.

En el Estudio Nacional Cooperativo de cálculos biliares, un ensayo de tratamiento no quirúrgico con chenodiol para el dolor del tracto biliar, demostró que el riesgo de recurrencia de los síntomas en los pacientes no tratados fue de aproximadamente el 70 por ciento durante los dos años siguientes a la presentación inicial.⁹

TRATAMIENTO MÉDICO

En el caso de pacientes con alto riesgo quirúrgico alto y aquellos que reúsan la cirugía, el tratamiento de elección es con ácidos biliares orales como: Acido ursodesoxicólico o ácido quenodeoxicólico por 1 a 2 años. El ácido ursodeoxicólico se indica como coadyuvante cuando se realiza litotricia, ya que de esta forma se logra mayor efectividad en la destrucción de litos.

La administración de AINEs en pacientes con cólico biliar es recomendable para prevenir la aparición de colecistitis aguda, una vez iniciado el cuadro de una colecistitis aguda, su administración no ha demostrado remisión de la enfermedad, pero para el control del dolor se les administra AINE's u opioides (en caso de tener AINEs contraindicados o que estos fallen). La persistencia del dolor indica progresión clínica.¹

Pacientes que se hace el diagnóstico de colecistitis aguda deben ser admitidos para hidratación intravenosa y corrección hidroelectrolítica como medidas iniciales. Además de esto se dejan en ayuno y en caso de vomito se les coloca sonda nasogástrica.

En cuanto a la selección del antibiótico este dependerá de:

- Susceptibilidad local del microorganismo
- Administración previa de antibiótico
- Presencia o no de disfunción renal o hepática
- Gravedad del cuadro¹

La colecistitis aguda es primariamente un proceso inflamatorio, pero la infección secundaria de la vesícula biliar puede ocurrir como resultado de la

obstrucción del cístico y estasis. La tasa de empiema y absceso pericolecístico es baja en general, pero los pacientes pueden desarrollar sepsis con gram negativos que amenacen su vida, por lo que los estudios muestran conflicto en cuanto a si los antibióticos son necesarios para colecistitis aguda no complicada.

Cuando la terapia antibiótica empírica es administrada, esta debe incluir actividad contra los más comunes patógenos y subsecuentemente ajustada según los resultados de los antibiogramas. Por lo tanto, antibióticos de amplio espectro deben cubrir gram negativos y anaerobios. Comunmente los regímenes usados son piperacilina-tazobactam, ceftriaxona + metronidazol o levofloxacino + metronidazol.¹

COLECISTECTOMIA

Con la aparición de la anestesia en 1846 y la antisepsia en 1867 fue posible desarrollar la cirugía biliar. Carl Johann August Langenbuch realizó la primera colecistectomía el 15 de julio de 1882 y estableció que: “La vesícula debe ser extirpada no sólo porque contiene cálculos, sino porque se forman dentro de ella.”

El 12 de septiembre de 1985 el Dr. Erich Mühe de Boblingen, Alemania realizó la primera colecistectomía laparoscópica. En nuestro continente un joven residente de cirugía argentino, Aldo Kleinman presentó su proposición de tesis para graduarse de cirujano: “Colecistectomía por laparoscopia. Modelo experimental en ovejas”, el 15 de octubre de 1985 en la Universidad de la Plata. Nadie lo tomó en cuenta. En América Latina el honor de ser los primeros les correspondió a Leopoldo Gutiérrez de México y a Luis Arturo Ayala y Eduardo Souchón, de Venezuela.¹⁰

Actualmente la colecistectomía laparoscópica es considerada el abordaje de elección para pacientes con colecistitis agudizada. Comparado con la cirugía abierta, esta disminuye el dolor posoperatorio y significativamente acorta los días de estancia intrahospitalaria. De cualquier modo, en general la tasa de complicaciones permanece más alta que en la cirugía abierta, por lo que el margen para convertirla a cirugía abierta debe ser bajo.

COLECISTOSTOMIA PERCUTÁNEA

Para pacientes con riesgo para cirugía, ASA III, IV o V, cuya mortalidad perioperatoria vaya desde 5 a 27 por ciento¹¹, son considerados de alto riesgo, por lo que un abordaje inicialmente no quirúrgico debe ser tomado mediante terapia antibiótica y reposo, en quienes falla el drenaje debe ser considerado con la eventual finalidad de realizar colecistectomía.

El objetivo de drenaje es dirigir material purulento lejos de la vesícula biliar obstruida, lo que también permite la resolución de edema, que a menudo resuelve la obstrucción del conducto cístico.

La colecistostomía percutánea resuelve la colecistitis aguda en aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes. Descomprimir la vesícula biliar permite resolver tanto la inflamación local y enfermedad sistémica, antes de la extracción de la vesícula biliar con menos riesgo para el paciente.

Vía endoscópica - el drenaje de la vesícula biliar de manera endoscópica se puede realizar en pacientes con colecistitis aguda con enfermedad hepática avanzada, ascitis, o coagulopatía. Dos técnicas diferentes, drenaje transmural o transpapilar están disponibles, dependiendo de la experiencia local.¹²

Drenaje transpapilar - Utiliza técnicas y equipos endoscópicos, colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE), para colocar un catéter de drenaje en la vesícula biliar a través del conducto cístico. El otro extremo del catéter se lleva a cabo ya sea a través de la nariz (de drenaje nasobiliar) o hacia la izquierda para drenar internamente en el duodeno.

El drenaje transmural - el drenaje transmural utiliza guía ultrasonido endoscópico para acceder a la vesícula biliar inflamada con un pinchazo de aguja, seguido de la dilatación y colocación de stent sobre un alambre guía. La introducción de cubierta autoexpandible y los stents de metal-lumen permite el acceso directo a endoscopia de la vesícula biliar para la descompresión y la eliminación de cálculos. La técnica de drenaje transmural es técnicamente éxito en la mayoría de los casos (97 por ciento) y resuelve la colecistitis aguda en más de 95 por ciento de los pacientes.¹³

Drenaje quirúrgico - Si colecistectomía no es factible, una colecistectomía subtotal se puede realizar en su lugar, pero si el riesgo médico se opone a la extracción de la vesícula biliar, una colecistostomía quirúrgica se puede insertar a través de una laparotomía limitada en la sala de operaciones, o al lado de la cama en la unidad de cuidados intensivos, en caso necesario.

El drenaje ineficaz. - Si las técnicas menos invasivas descritas anteriormente no son técnicamente factibles, no tienen éxito en proporcionar un drenaje adecuado, o si el paciente no mejora después de drenaje, lo que se sugiere es que la vesícula biliar puede haber progresado a la gangrena. En esta configuración, se prefiere la colecistectomía laparoscópica pero la conversión a cirugía abierta puede ser necesaria

EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA

La colecistectomía temprana, más que el manejo antibiótico o la colecistectomía retardada (>7 días después de la admisión) es preferido en pacientes con colecistitis aguda y que son buenos candidatos a cirugía. La evidencia muestra que los pacientes sometidos a cirugía temprana durante la hospitalización inicial tienen menor morbilidad perioperatoria y que se reduce el tiempo de estancia intrahospitalaria y los costos.^{14, 15}

COLECISTITIS CRÓNICA

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es la forma más frecuente de enfermedad litiasica biliar. Generalmente se desarrolla de forma insidiosa, pero puede ser consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda. Consiste en una inflamación crónica de la pared de la vesícula. Los síntomas suelen ser leves e inespecíficos, entre los que destacan distensión abdominal y dolor sordo en hipocondrio derecho o epigastrio, ocasionalmente irradiado a la escápula derecha. Debe distinguirse de la patología péptica, hernia de hiato y trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable o la dispepsia. Puede existir signo de Murphy. Los estudios de laboratorio no muestran hallazgos relevantes.¹⁶

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La ecografía abdominal normalmente revela engrosamiento circunferencial de las paredes de la vesícula biliar asociado a colelitiasis. En los casos avanzados se puede observar una vesícula llamada escleroatrófica, pequeña, reducida, con las paredes engrosadas y colelitiasis múltiple. Además, el paciente puede describir molestias con la presión directa del transductor sobre la vesícula

Comúnmente, y sobre todo en pacientes obesos con síntomas leves, la ecografía puede mostrar una vesícula biliar con paredes sin ninguna anormalidad particular.¹⁷

TRATAMIENTO

La colecistectomía electiva es el tratamiento de elección para pacientes con síntomas de colecistitis crónica. En la mayoría (más del 90%) la colecistectomía puede realizarse de forma laparoscópica.¹⁸ Ocasionalmente algunos pacientes se presentan con un dolor atípico, como en el hipocondrio izquierdo, o con un dolor mínimo o sin dolor, pero con náuseas intermitentes o dispepsia. En estos casos se debe estudiar otras posibles causas de la sintomatología antes de la intervención, sobre todo si en la ecografía se observa litiasis, pero no signos de colecistitis crónica.

COLECISTITIS AGUDA ALITIASICA

PATOGENIA

La colecistitis aguda alitiasica (CAA), se define como una enfermedad necroinflamatoria aguda de la vesícula biliar en ausencia de colelitiasis y tiene una patogénesis multifactorial. Representa aproximadamente el 10% (rango, 2% -15%) de todos los casos de colecistitis aguda. La CAA se produce en aproximadamente de 0,2% a 0,4% de todos los pacientes críticamente enfermos y por lo general alrededor de 60 años de edad, con una relación hombre: mujer de 2 a 3: 1; y puede ocurrir de 1 a 50 días después de un evento desencadenante.

La etiología de la CAA es multifactorial y resultado probable de estasis biliar o isquemia (o ambos). La estasis biliar puede ser causada por el ayuno, la

obstrucción, postquirúrgica o de íleo (nutrición parenteral total [NPT]), lo que puede dar lugar a espesamiento de la bilis que es directamente tóxico para el epitelio de la vesícula biliar. Esto se asocia con inflamación sistémica y podrían tener efectos perjudiciales directamente en todas las capas de la vesícula biliar.¹⁹

ESTASIS BILIAR

La estasis biliar se ha implicado en la patogénesis de la CAA en estudios experimentales y clínicos. La depleción de volumen conduce a la concentración de la bilis en ausencia de un estímulo para la vesícula biliar de vaciado (como el ayuno). Los analgésicos opioides aumentan la presión intraluminal del conducto biliar debido a un espasmo del esfínter de Oddi. La estasis biliar también puede ser inducida por la ventilación mecánica con presión espiratoria final positiva, que también disminuye la perfusión portal mediante el aumento de la presión venosa hepática.

La estasis biliar también puede alterar la composición química de la bilis, que puede promover la lesión de la mucosa de la vesícula biliar. La lisofosfatidilcolina tiene potentes efectos sobre la estructura de la vesícula biliar y el transporte de agua funcional a través de mucosa. La colecistitis aguda inducida en varios modelos animales por lisofosfatidilcolina, resulto en histopatología idéntica a la CAA en humanos.²⁰

ISQUEMIA

La isquemia de la vesícula biliar es fundamental para la patogénesis de la CAA. Una relación entre isquemia y estasis que lleva a la hipoperfusión se ha sugerido. La perfusión es disminuida por hipotensión, deshidratación o la administración de fármacos vasoactivos, mientras la presión intraluminal esta

incrementada por estasis biliar, por lo que se disminuye la presión de perfusión de la vesícula. En esta hipótesis la invasión bacteriana del tejido isquémico es un fenómeno secundario. Alternativamente la lesión por reperfusión puede ser un factor crucial. La prolongación de la isquemia se asoció con incremento de la fosfolipasa A₂ y las actividades de la superóxido dismutasa, y un incremento en el contenido de peróxido de lípidos de la mucosa.

Han surgido hipótesis también de que la lesión fundamental que lleva a la CAA es la falla de la microcirculación de la vesícula biliar con hipoxia celular. Numerosas observaciones clínicas de hipoperfusión soportan esta hipótesis, tal como la observación de altas tasas de necrosis de la vesícula biliar y perforación.

Los especímenes de arteriografía de la vesícula biliar revelan marcadas diferencias entre la colecistitis calculosa y la alitiásica. Mientras que en la litiasica hay una dilatación arterial y extenso llenado venoso, en la CAA están asociada múltiples oclusiones arteriales y mínimo o ausente llenado venoso, reiterando el rol central de la oclusión vascular y de la microcirculación en la patogénesis de la CAA.²⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Parte de la dificultad de realizar el diagnóstico de colecistitis alitiásica radica en que muchos de los pacientes que la presentan están muy graves, requiriendo soporte ventilatorio y sedación. Los síntomas y signos están a menudo enmascarados por la propia condición subyacente del paciente o por los tratamientos empleados para tratarla.²¹ En el paciente de la comunidad que presenta colecistitis alitiásica el diagnóstico es mucho más sencillo, ya que presenta los mismos síntomas que los pacientes con colecistitis aguda litiásica.²²

Los hallazgos físicos y de laboratorio más frecuentemente encontrados son fiebre, dolor en hipocondrio derecho, leucocitosis e hiperbilirrubinemia. Estos hallazgos son, no obstante, poco específicos en pacientes con sepsis o enfermedad grave.²¹ Parece haber una incidencia mayor de gangrena y perforación en pacientes con colecistitis alitiásica comparado con las tasas de la colecistitis litiásica, aunque esto puede ser debido al retraso en el diagnóstico que es común en esta enfermedad. Complicaciones severas como gangrena, perforación y empiema ocurren más frecuentemente en pacientes ancianos con leucocitosis altas.²² En muchas series el riesgo de complicaciones severas está en torno al 50% - 60%.²¹,²³ Este riesgo tan alto puede ser el resultado de una alteración en la microcirculación capilar que se ha visto en piezas de resección de colecistectomías realizadas a pacientes con colecistitis alitiásica.²⁴

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Los algoritmos de diagnóstico por imagen de la colecistitis alitiásica son similares a los de la colecistitis litiásica. La prueba inicial suele ser la ecografía, que clásicamente revela distensión vesicular, engrosamiento de las paredes y barro biliar sin litiasis.²³ La dificultad está en que muchos pacientes en cuidados intensivos, con nutrición parenteral, presentan estos hallazgos. Por eso algunos autores continúan defendiendo la ecografía en estos casos por su alta sensibilidad,²⁵ y otros autores opinan que en colecistitis alitiásica la ecografía es menos precisa.²¹

Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico en estos pacientes, la TC ha sido utilizada como una prueba de imagen adicional. La ventaja de la TC es

que se pueden obtener imágenes del tórax, el abdomen y la pelvis, lo que es particularmente útil en estos pacientes en los que los síntomas y signos pueden ser confusos, y pueden encontrarse múltiples focos infecciosos. La TC, según autores, puede ser más sensible y específica que la ecografía,^{26, 27} pero tiene la desventaja de que requiere el transporte del paciente fuera de la unidad de medicina intensiva. En pacientes en los que el diagnóstico no está claro por los signos físicos, la ecografía o ambos, otra prueba diagnóstica que se puede realizar es la escintigrafía hepatobiliar. En estudios antiguos se encontraron tasas altas de falsos positivos en pacientes con colecistitis alitiásica,²⁷ pero análisis más recientes han demostrado una mejora de la efectividad en el diagnóstico de la colecistitis alitiásica^{21,22}. De hecho, en algunas series la escintigrafía hepatobiliar se ha mostrado más sensible que la TC y la ecografía en el diagnóstico de la colecistitis alitiásica.^{21, 22, 28, 29} La especificidad de la escintigrafía hepatobiliar puede mejorarse mediante la administración de morfina para provocar la contracción del esfínter de Oddi y mejorar el llenado vesicular. Esta maniobra disminuye la incidencia de falsos positivos, mejorando la especificidad, pero no mejora la sensibilidad comparado con la escintigrafía convencional.²¹

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la colecistitis alitiásica es la colecistectomía, que puede realizarse de forma laparoscópica en la mayoría de los casos. En pacientes que están gravemente enfermos, la realización de una colecistostomía percutánea permite la descompresión de la vesícula biliar y el drenaje de la bilis infectada, proporcionando tiempo al paciente para recuperarse de la condición subyacente y reevaluar así, posteriormente, la necesidad de realización de una colecistectomía.

^{30, 31, 32} La colecistostomía percutánea puede ser el tratamiento definitivo de la colecistitis aguda alitiásica, al no existir una obstrucción crónica de la salida de la vesícula biliar como ocurre en la colecistitis litiásica. ^{33, 34, 35}

FORMAS EVOLUCIONADAS DE LA COLECISTITIS AGUDA

EMPIEMA

La definición de empiema vesicular es el hallazgo de material purulento en la vesícula biliar. Suele asociarse con colecistitis aguda como resultado de la infección de la bilis por la obstrucción del conducto cístico. La mayoría de los pacientes con empiema lo desarrollan a partir de una colecistitis aguda litiásica, pero también puede ocurrir en pacientes con colecistitis alitiásica. ^{36, 37} La clínica puede cursar de manera idéntica a la de otros abscesos intraabdominales por otras causas, y los pacientes suelen presentar manifestaciones clínicas de sepsis. Los pacientes con empiema vesicular requieren colecistectomía urgente o colecistostomía percutánea urgente, dependiendo del estado del paciente en el momento del diagnóstico. ³⁶ Los pacientes con mal estado general son mejores candidatos a colecistostomía percutánea urgente, con posterior colecistectomía electiva. ³⁷

COLECISTITIS ENFISEMATOSA

La colecistitis enfisematosa es una entidad rara que se produce por la presencia de bacterias formadoras de gas en la bilis. Puede hallarse en asociación con colecistitis aguda o colecistitis gangrenosa, y es más frecuente en hombres y en pacientes diabéticos entre la quinta y séptima década de la vida. ³⁸ El diagnóstico puede realizarse ocasionalmente por radiografía simple, pero lo más frecuente es que se establezca el diagnóstico mediante ecografía o TC. ⁴² Los

pacientes deben recibir tratamiento antibiótico intravenoso con cobertura para *Clostridium* sp., seguido de colecistectomía urgente, aunque algunos autores proponen que los antibióticos intravenosos combinados con la colecistostomía percutánea también puede ser un tratamiento eficaz en casos seleccionados.⁴⁰

COLECISTITIS GANGRENOSA

Las complicaciones de la colecistitis aguda son comunes, así que los pacientes con colecistitis sospechada requieren tratamiento definitivo como la colecistectomía. La complicación más común es el desarrollo de gangrena (hasta el 20%), con la subsecuente perforación (2 % de los casos).⁴¹ La gangrena suele producirse por necrosis en el fondo vesicular, por ser el lugar más alejado del aporte sanguíneo de la arteria cística. Por definición, todos los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa presentan una necrosis transmural, aunque no todos los pacientes se presentan con perforación de la vesícula. Al presentarse estos pacientes generalmente con un gran deterioro, suele realizarse en estas ocasiones una TC abdominal.³⁹ Los hallazgos más específicos de la colecistitis aguda gangrenosa en la TC incluyen aire en la pared o la luz vesicular, membranas intraluminales, pared irregular o absceso perivesicular.

CLASIFICACIONES Y ESCALAS

CLASIFICACIÓN SEGÚN RIEGO QUIRÚRGICO

El sistema de clasificación del estado físico de la asociación americana de anestesiología (ASA), se usa comúnmente para estratificar el riesgo quirúrgico, de la siguiente manera:

ASA 1. Paciente sano

ASA 2. Un paciente con enfermedad sistémica leve

ASA 3. Paciente con enfermedad sistémica severa

ASA 4. Paciente con enfermedad sistémica severa en constante riesgo de muerte

ASA 5. Paciente moribundo que no se espera que sobreviva sin la cirugía

ASA 6. Paciente con muerte cerebral declarada cuyos órganos van a ser donados.

Los pacientes categorizados ASA III, IV o V tienen mortalidad perioperatoria con rangos del 5 al 27 %, y son considerados de alto riesgo para colecistectomía.¹¹

CLASIFICACIÓN DE LAS GUÍAS TOKIO

Los criterios de severidad para colecistitis aguda, la cual en las guías Tokio de 2013 se define como (ver tabla 1):

Tabla 1. Criterios diagnósticos para colecistitis aguda de las Guías Tokio de 2013⁴⁴

A.- Signos locales de inflamación etc.

(1) Signo de Murphy

(2) Masa, dolor o hipersensibilidad en cuadrante superior derecho.

B.- Signos sistémicos de inflamación etc.

(1) Fiebre

(2) Proteína C Reactiva elevada

(3) Elevación de la cuenta leucocitaria

C.- Hallazgos por imagen

Hallazgos por imagen característicos de colecistitis aguda

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

Diagnóstico definitivo. 1 ítem de A + 1 ítem de B + 1 ítem de C

Hay que excluir hepatitis aguda, así como otras causas de dolor abdominal y colecistitis crónica.

Los pacientes con colecistitis aguda pueden tener un cuadro desde leve, con una enfermedad auto-limitada hasta una enfermedad fulminante que amenace la vida. (Ver tabla 2)

Tabla 2 Grado de colecistitis aguda en guías Tokio 2013

Grado III colecistitis aguda severa

Es la asociada a disfunción de alguno de los siguientes órganos/sistemas:

Disfunción cardiovascular: Es la hipotensión que requiere manejo con dopamina $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ o cualquier dosis de norepinefrina

Disfunción neurológica: Disminución del nivel de consciencia

Disfunción respiratoria: Radio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$

Disfunción renal: Oliguria o creatinina $> 2.0 \text{mg/dl}$

Disfunción hepática: PT- INR > 1.5

Disfunción hematológica: Conteo de plaquetas $< 100 \text{mil/mm}^3$

Grado II colecistitis aguda moderada

Asociada con alguna de las siguientes condiciones:

Cuenta leucocitaria elevada $> 18 \text{mil/mm}^3$

Masa palpable e hipersensibilidad en cuadrante superior derecho del abdomen

Duración de los síntomas > 72 horas

Marcada inflamación local (colecistitis gangrenosa, absceso hepático, peritonitis biliar, colecistitis enfisematosa).

Grado I colecistitis aguda leve

Aquella que no cumple criterios para el grado III o II. El grado I puede también ser una colecistitis aguda en un paciente sano, sin disfunción orgánica y que tiene cambios inflamatorios leves, haciendo de la colecistectomía un procedimiento seguro y de bajo riesgo.

PaO_2 . Presión parcial de oxígeno; FiO_2 . Fracción inspirada de oxígeno; PT.

Tiempo de protrombina; INR. Relación Normalizada internacional

El cambio más importante que se agregó en este año a diferencia de las guías Tokio de 2007 es que en la severidad se agregó el uso de dopamina y norepinefrina como evidencia de disfunción cardiovascular.

Un diagrama de flujo se realizó para el manejo de estos pacientes, el cual se muestra en la figura 1. La primera línea de tratamiento es la colecistectomía, laparoscópica como método de elección. En pacientes con alto riesgo ya sea el drenaje percutáneo transhepático de la vesícula biliar; la aspiración percutánea transhepática de la vesícula biliar o drenaje endoscópico nasobiliar de la vesícula

(transpapilar) es seguro para pacientes que no pueden ir a urgente/temprana colecistectomía. En el manejo inicial posterior al diagnóstico se incluyen nada por vía oral, reanimación hídrica intravenosa, antibióticos (ver tabla 3) y analgesia, junto a un monitoreo cercano de la TA, frecuencia cardíaca y gasto urinario. En pacientes con colecistitis acalculosa la colecistectomía no siempre se requiere, ya que la recurrencia después del drenaje de la vesícula biliar es rara.

Grado I. Colecistitis aguda leve

La colecistectomía laparoscópica temprana es la primera línea de tratamiento. En pacientes con alto riesgo, la observación (sin colecistectomía posterior) se puede indicar en caso de haber mejoría con el manejo inicial.

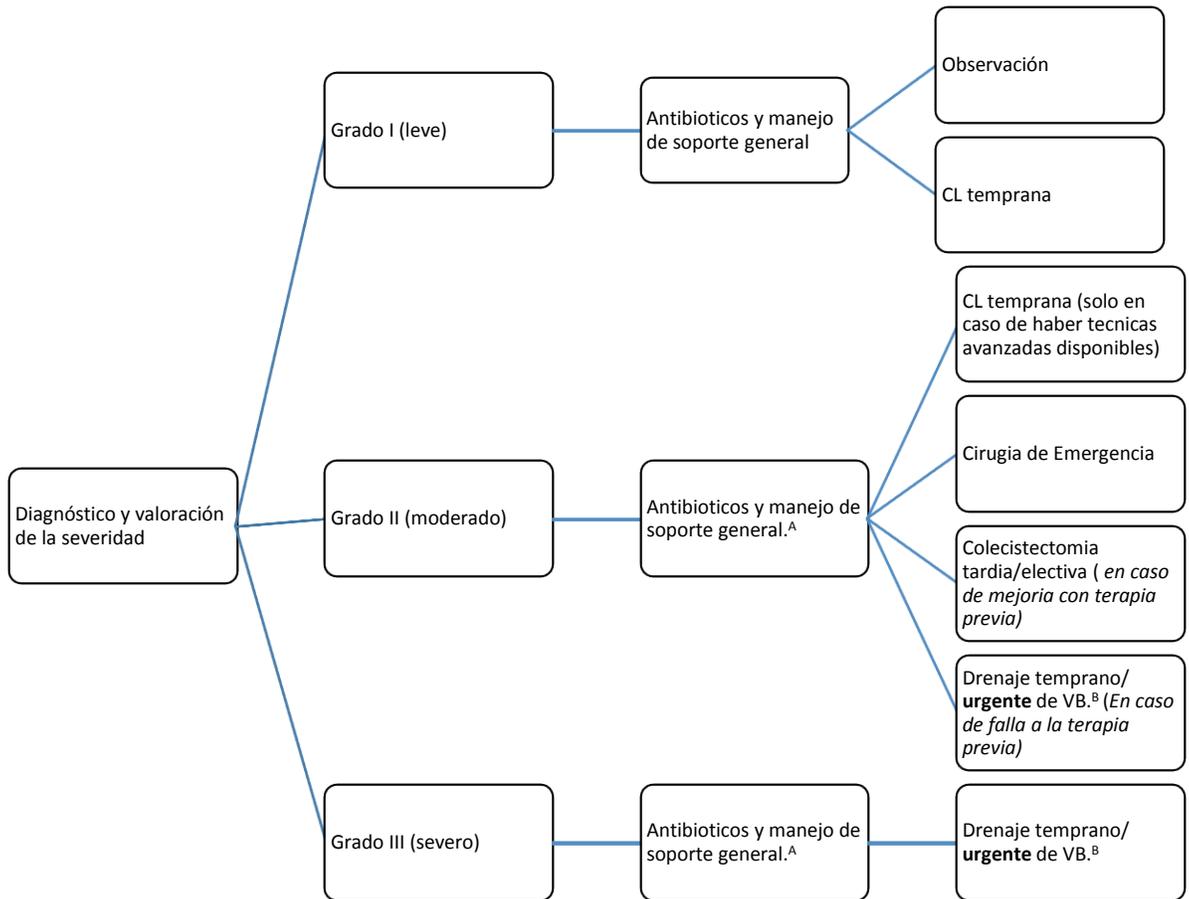
Grado II. Colecistitis aguda moderada

Hay que tomar en cuenta que la inflamación va a dificultar la colecistectomía por lo cual la colecistectomía electiva después de mejoría del proceso inflamatorio agudo es la primera línea de tratamiento. Si un paciente no responde al manejo médico inicial, el drenaje de la vesícula biliar de manera urgente es requerido. La colecistectomía laparoscópica puede estar indicada si técnicas avanzadas de laparoscopia están disponibles.

Grado III. Colecistitis aguda severa

El manejo apropiado incluye soporte orgánico, ya sea ventilación (invasiva o no invasiva), manejo de la falla circulatoria con vasopresores, etcétera. Además del manejo médico, de manera temprana se debe realizar el drenaje de la vesícula biliar. La colecistectomía se hará una vez que mejore la enfermedad aguda con el drenaje.⁴³

Figura 1. Diagrama de flujo para el manejo de pacientes con colecistitis aguda de acuerdo a las guías Tokio del 2013



CL. Colectectomía laparoscópica. VB. Vesícula Biliar.

^A Se debe considerar el tomar cultivos de sangre previo al inicio del manejo con antibióticos.

^B Una toma para cultivo de bilis se debe tomar durante el drenaje de la VB

Terapia antimicrobiana recomendada en guías Tokio 2013 ⁴⁵

INFECCIÓN ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD				
SEVERIDAD	Colecistitis grado I	Colecistitis grado II	Colecistitis grado III ^e	Colecistitis asociada a los cuidados de la salud ^e
AGENTE ANTIMICROBIANO TERAPIA BASADA EN PENICILINA	Ampicilina/sulbactam ^b no está recomendada sin un aminoglucosido	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam
TERAPIA BASADA EN CEFALOSPORINAS	Cefazolina ^a , o cefotiam ^a , o cefuroxima ^a , o ceftriaxona, o cefotaxima ± metronidazol ^d	Ceftriaxona o cefotaxima, o cefepime, o ceftazidima ± metronidazol ^d	Cefepime, o ceftazidima ± metronidazol ^d	Cefepime, o ceftazidima ± metronidazol ^d
TERAPIA BASADA EN CARBAPENEMICOS	Cefmetazol, ^a Cefoxitin, ^a Flomoxef, ^a Cefoperazona/sulbactam	Ertapenem	Imipenem/cilastatina, meropenem, doripenem, ertapenem	Imipenem/cilastatina, meropenem, doripenem, ertapenem
TERAPIA BASADA EN MONOBACTAM	Ertapenem	---	Aztreonam ± metronidazol ^c	Aztreonam ± metronidazol ^d
TERAPIA BASADA EN FLUOROQUINOLONAS^c	Ciprofloxacino, o levofloxacino, o pazufloxacino ± metronidazol ^d	Ciprofloxacino, levofloxacino, o pazufloxacino ± metronidazol ^c	---	---
	Moxifloxacino	Moxifloxacino		

^A PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD LOCAL (ANTIBIOGRAMA) DEBEN SER CONSIDERADOS.

^B AMPICILINA/SULBACTAM TIENE Poca ACTIVIDAD CONTRA ESCHERICHIA COLI, POR LO QUE SE REMOVIÓ DE LAS GUÍAS NORTEAMERICANAS.

^C EL USO DE FLUOROQUINOLONAS ESTÁ RECOMENDADO SI LA SUSCEPTIBILIDAD DE LOS CULTIVOS AISLADOS ES CONOCIDA EN PACIENTES CON ALERGIA A B-LACTAMICOS. MUCHOS CULTIVOS GRAM – ESBL (B-LACTAMICOS DE ESPECTRO EXTENDIDO POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) SON RESISTENTES A FLUOROQUINOLONAS.

^D LA TERAPIA ANTI-ANAERÓBICA, INCLUYENDO EL USO DE METRONIDAZOL, TINIDAZOL O CLINDAMICINA, SE JUSTIFICA SI UNA ANASTOMOSIS BILIO-ENTÉRICA ESTÁ PRESENTE. EL CARBAPENEMS, PIPERACILINA / TAZOBACTAM, AMPICILINA / SULBACTAM, CEFMETAZOL, CEFOXITINA, FLOMOXEF, Y CEFOPERAZONA / SULBACTAM TIENEN SUFICIENTE ACTIVIDAD ANTI-ANAERÓBICA PARA ESTA SITUACIÓN.

^E LA VANCOMICINA SE RECOMIENDA PARA CUBRIR ENTEROCOCCUS SPP. PARA EL GRADO III DE COLANGITIS AGUDA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD Y COLECISTITIS, Y LA ATENCIÓN SANITARIA ASOCIADA A INFECCIONES AGUDAS BILIARES. LINEZOLID O DAPTOMICINA SE RECOMIENDA SI SE CONOCE QUE EL ENTEROCOCCO RESISTENTE A LA VANCOMICINA (VRE) COLONIZA AL PACIENTE; SI EL TRATAMIENTO PREVIO INCLUÍA LA VANCOMICINA, Y / O SI EL ORGANISMO ES COMÚN EN LA COMUNIDAD.

ESCALAS PRONOSTICAS

En el año 2003 Fagan, S. y colaboradores publicaron el artículo científico: Factores pronósticos para el desarrollo de una colecistitis gangrenosa, con el objetivo de identificar aquellos factores pronósticos preoperatorios que pudieran identificar el grupo de pacientes con colecistitis gangrenosa. Realizo una revisión desde enero de 1998 a noviembre de 2001 en el Centro médico de veteranos en Houston encontrando 113 pacientes que fueron a colecistectomía, de los cuales 45 (39.8%) tuvo evidencia histológica de colecistitis gangrenosa. De estos pacientes se analizaron 21 variables: demográficas (edad ≥ 51 años, sexo, raza), comorbilidades (diabetes, enfermedad coronaria, hiperlipidemia) signos y síntomas (dolor en cuadrante superior derecho, nausea, diarrea y fiebre); laboratorios (cuanta leucocitaria, nitrogeno ureico en sangre, creatinina, aspartato aminotransferas (AST), alanino aminotransferasa (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubinas, amilasa, lipasa) y liquido pericolecistico en ultrasonido. En el análisis univariado para el diagnóstico histológico, la variable dependiente en este estudio, se realizó Test de chi-cuadrada. El valor de P se determinó, el Odds Ratio y un intervalo de confianza de 95 % fue determinado para cada variable. Las variables significativas con valores de $P < 0.1$ fueron edad ≥ 51 años (OR = 3.5, $P = 0.04$), raza afroamericana (OR = 2.1, $P = 0.08$), cuenta leucocitaria ≥ 15 mil/cm³ (OR = 4.4, $P = 0.002$), diabetes mellitus (OR =2.84, $P = 0.001$), liquido pericolecistico (OR = 8.5, $P = 0.056$), AST ≥ 50 U/L (OR = .32, $P = 0.01$), ALT ≥ 43 U/L (OR = 0.25, $P = 0.002$), FA ≥ 200 U/L (OR = 0.15, $P = 0.015$), y lipasa ≥ 200 U/L (OR =0.31, $P = 0.06$). En el análisis multivariado solo el antecedente de diabetes mellitus (OR=2.7 $P=0.045$ IC 1.02-7.16) y la cuenta leucocitaria ≥ 15 mil/cm³

(OR=5.56 $P=0.001$ IC 1.97-15.7) correlacionaron con la presencia de colecistitis gangrenosa.⁴⁶

En el 2006 se publicó un estudio retrospectivo donde Aydin C. y colaboradores analizan el expediente clínico de pacientes llevados a colecistectomía desde enero de 2002 hasta junio de 2005 en el Hospital de entrenamiento e investigación de Haydarpasa Nummune de Estambul, Turquía. 203 pacientes con el diagnóstico de colecistitis aguda se analizaron. Los especímenes de la colecistectomía fueron revisados por patólogos, donde se encontró que, de estos, 21 (10.3%) tuvieron un diagnóstico histológico de colecistitis gangrenosa. Se dividieron en 2 grupos, uno de colecistitis gangrenosa y aquellos sin colecistitis gangrenosa. El análisis univariado fue realizado con diagnóstico histológico como la variable dependiente, usando *t* de student para datos numéricos y chi-cuadrada o el test exacto de Fisher cuando fuese apropiado para variables cualitativas. Posteriormente se realizaron múltiples regresiones logísticas para identificar los predictores independientes de resultados.

La edad ($P=0.001$), sexo masculino ($P<0.0001$), ser diabético ($P<0.0001$), AST ($P=0.012$), ALT ($P=0.016$), FA ($P=0.015$), Elevación de la bilirrubina total ($P=0.01$) líquido pericolecístico en el ultrasonido ($P<0.0001$), la pared de la vesícula biliar medida por ultrasonido y el conteo leucocitario ($P<0.0001$ y $P<0.0001$) se compararon entre los 2 grupos y se encontraron asociados con colecistitis gangrenosa en el análisis univariado. En el análisis multivariado diabetes mellitus ($P = 0.005$) cuenta leucocitaria ($P = 0.001$) y sexo masculino ($P = 0.049$) tuvieron una asociación independiente. El valor de corte para la cuenta

leucocitaria fue de $14\,900/\text{mm}^3$ en el análisis de la curva ROC (área bajo la curva: 0.982; $P=0.0001$).⁴⁷

En otros estudios se han encontrado: el grosor de la pared de la vesícula medida por ultrasonido,⁴⁸ edad > 50 años, antecedente de enfermedad cardiovascular, entre otros, siendo el género masculino, el antecedente de diabetes mellitus y el conteo leucocitario > $14\,000/\text{mm}^3$, los asociados a colecistitis gangrenosa más consistentemente.^{48,49}

En el 2004 Nguyen L. y colaboradores realizaron entre noviembre de 2001 y agosto de 2003 un protocolo donde se revisaron las historias clínicas de los pacientes que se presentaron en un hospital terciario con el diagnóstico de colecistitis aguda. Para cada paciente, se analizaron 21 variables. Se registraron datos demográficos como: edad, sexo, raza, peso y comorbilidades asociadas (diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia). Se recogieron datos clínicos para detectar signos y síntomas (dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, náuseas, diarrea) de colecistitis aguda, laboratorios (células blancas, albúmina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, amilasa, aspartasa aminotransferasa, alanina aminotransferasa, creatinina), y resultados de la ecografía de la vesícula biliar (grosor de la pared, líquido pericolecístico, edema de la pared de la vesícula biliar). El diagnóstico preoperatorio fue grabado para todos los pacientes antes de la que fueron llevados a la sala de operaciones.

Usando factores predictivos de regresión logística multivariante para la colecistitis gangrenosa, se generó la siguiente ecuación predictiva:

$$P = \frac{e^{(0.7116 + 0.9944 * DM + 1.7157 * WBC - 1.0319 * ALT - 2.0518 * ALP + 2.7078 * PCF)}}{(1 + e^{-(0.7116 + 0.9944 * DM + 1.7157 * WBC - 1.0319 * ALT - 2.0518 * ALP + 2.7078 * PCF)})}$$

Donde P = valor predicho; DM = diabetes mellitus; WBC = recuento de glóbulos blancos; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; y PCF = líquido pericolecístico.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: colecistitis aguda gangrenosa y colecistitis no gangrenosa. Introduciendo las variables pertinentes, la ecuación se utilizó para predecir si el paciente tenía colecistitis gangrenosa. El diagnóstico definitivo de la colecistitis gangrenosa se hizo únicamente en el informe final de las muestras de patología. El análisis estadístico lo realizaron utilizando el software SPSS. Todos los datos se presentan como la media \pm SEM. Para la comparación de variables categóricas, se utilizó una prueba de chi-cuadrada.

98 pacientes presentaron colecistitis agudizada y 18% colecistitis gangrenosa (18 de 98). Usando un corte de $P=0.724$, la ecuación tuvo una especificidad de 93%, sensibilidad de 83%, valor predictivo positivo de 71% y valor predictivo negativo de 96%, $P<0.001$ para la detección de colecistitis gangrenosa y el área bajo la curva ROC fue de 88.9% (IC de 95%, 75.9% a 97.8%).⁵⁰

En el 2012 Yacoub y colaboradores con el objetivo de estratificar a los pacientes en alta, intermedia y baja probabilidad de colecistitis gangrenosa usaron una base de datos desde octubre del 2004 hasta febrero del 2007 que incluía a pacientes atendidos en el departamento de urgencias del centro médico LAC +

USC en Los Angeles CA, con diagnóstico de colecistitis aguda y que habían sido tratados con colecistectomía, ya sea abierta o laparoscópica, dentro de los 10 días del inicio de sus síntomas. Ellos excluyeron pacientes con coledocolitiasis y pancreatitis y realizaron un análisis estadístico usando características demográficas, signos clínicos y síntomas sugestivos de colecistitis aguda, así como hallazgos ultrasonográficos. Usaron el test Chi cuadrada para variables categóricas nominales y el test de Mann-Whitney U para variables continuas. Usaron un valor de P de menos de 0.5 para indicar significancia estadística. Luego las variables con significancia fueron incluidas en modelos de regresión logística multivariada. Un coeficiente de regresión fue calculado para variable significativa en el modelo final. Le asignaron puntos a esta escala de acuerdo a este coeficiente (fuerza de la asociación) dando 1 punto al valor con el coeficiente de regresión más pequeño y sirviendo como el común denominador más bajo para asignar puntos a los otros ítems de la escala. Introdujeron la escala de cada paciente, realizaron un análisis de la curva ROC y al área bajo su curva con un IC de 95 % para elegir los valores de discriminación entre baja, intermedia y alta probabilidad de colecistitis gangrenosa. El grupo de baja probabilidad con prevalencias de 10 % y el de alta con prevalencia de más de 60 %. Para la validación de la escala usaron una segunda población de pacientes admitidos desde marzo del 2007 hasta julio del 2009.

245 pacientes cumplieron con criterios de inclusión. 7 variables con significado estadístico en el análisis univariado se identificaron (edad >45 años; género masculino; náusea, temperatura >37.5°Celsius; frecuencia cardíaca de >90 latidos por minuto; cuenta leucocitaria >13 mil células/mm³ y grosor de la pared de

la vesícula biliar > 4.5 mm en el ultrasonido. En el análisis multivariado náusea y temperatura no se asociaron a variables independientes de colecistitis gangrenosa. Los coeficientes de regresión dieron a la edad >45 años el valor más bajo (0.79) y por tanto se le asignó el valor de un punto; Pared de la vesícula de más de 4.5 mm tuvo un coeficiente de regresión de 0.85 y se le asignó un punto; pulso > 90 tuvo coeficiente de regresión de 0.95, por lo que se le asignó un punto; cuenta leucocitaria > 13mil/mm³ tuvo un coeficiente de regresión de 1.03 por lo que se le asignó el valor de 1.5 en la escala y el género masculino fue el que se relacionó con asociación independiente más fuerte (coeficiente de regresión de 1.43) por lo que se le asignó un valor de 2 puntos. La escala al final podía tener entonces un valor máximo de 6.5. Las categorías de probabilidad quedaron como: 0 a 2 = baja; intermedia de 2.5 a 4.5 y alta >4.5. El valor predictivo positivo para el grupo de alta probabilidad fue de 87 % (13 de 15 pacientes); mientras que el grupo de baja probabilidad tuvo un 13 % (13 de 103 pacientes). Usando el corte de 2, se identificó que 31 pacientes (69%) no tuvieron inflamación aguda (valor predictivo positivo de 90%)

Para el grupo de validación que fue de 313 pacientes, el valor predictivo positivo para colecistitis gangrenosa fue de 86 % (19/22 pacientes); mientras que el grupo de baja probabilidad fue de 14 % (5 de 194 pacientes).²

En el 2014 Wu, B. y colaboradores realizaron un estudio de manera retrospectiva en un hospital de tercer nivel donde los objetivos fueron determinar la precisión con la que los cirujanos pueden predecir la colecistitis gangrenosa, Valorar las tasas de complicaciones posquirúrgicas y valorar un modelo para predecir la colecistitis gangrenosa.

De 2000 al 2011 revisaron a los pacientes que se les realizo colecistectomía. Se excluyeron pacientes que fueran a cirugía por otras razones que no fueran colecistitis, así como cirugías electivas y aquellos que se les realizo colecistectomía como parte de otra cirugía mayor. Se tomó en cuenta en 3 momentos el diagnostico de colecistitis, primero de manera preoperatoria por el cirujano, luego de manera posquirúrgica en el reporte de la cirugía y por el patólogo en su reporte final. Casi el 90% de los cirujanos tenían > 3 años de experiencia. Se llevaron a cabo modelos de regresión logística para examinar las variables y su asociación con colecistitis gangrenosa y así construir un modelo para poder predecirla.

De 5812 pacientes sometidos a una colecistectomía, 2.219 tenían aguda, crónica y 4837 351 colecistitis gangrenosa. Los cirujanos diagnosticaron la colecistitis gangrenosa antes de la cirugía en sólo el 9% de los casos. Los pacientes con colecistitis gangrenosa tuvieron una tasa de conversión a colecistectomía abierta 6 veces más alta de 3.4 % para la colecistitis aguda contra 21 % para la colecistitis gangrenosa ($P<0.001$), en cuanto a pérdida de sangre estimada (EBL) > 500 ml en 6.7 % para la colecistitis gangrenosa vs 1.3 % sin esta y lesión de la vía biliar de 1.1 % para los casos de colecistitis gangrenosa comparada con 0.18 % para los casos sin colecistitis gangrenosa ($P=0.001$).

En los análisis no ajustados, las variables asociadas significativamente con colecistitis gangrenosa fueron: edad > 45 años, género masculino, frecuencia cardíaca (FC) > 90, recuento de glóbulos blancos (WBC) > 13 000 / mm³, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar \geq 4 mm, liquido pericolecistico y una clasificación de ASA >2 (Sociedad Americana de Anestesiología). En el

análisis ajustado la edad, leucocitosis, grosor de la pared de la vesícula biliar por ultrasonido y frecuencia cardíaca > 90 , pero no así el género, el líquido pericolecístico o la clasificación ASA, se mantuvieron estadísticamente significativos. Se ajustaron las variables de manera que la escala fue ahora de 0 a 5 puntos. El Odd Ratio de edad fue sustancialmente mayor, por lo tanto la edad se dividió en tres categorías (≤ 45 , $46 \text{ a } \leq 65$ y > 65), con una puntuación de 0, 1 y 2, respectivamente por lo cual ahora el número total de puntos de cada paciente puede variar de 0 (edad ≤ 45 y ningún otro factor de riesgo) a 5 (edad > 65 años y todos los demás factores de riesgo positivos). El área bajo la curva ROC fue de 0.77 y se realizó la prueba de ajuste utilizando una prueba de chi-cuadrada.⁵¹

3 JUSTIFICACIÓN

Al realizar este estudio se podrá conocer que pacientes tiene mayor riesgo de presentarse con colecistitis gangrenosa pudiendo así tomar la decisión de cuales pacientes deben pasar primero a cirugía. Si además de esto usamos parámetros que sean fácilmente aplicables al momento de la valoración en el departamento de urgencias podremos encontrar una herramienta para la clasificación de la colecistitis de acuerdo a su riesgo de que se halle necrosada. Con esto se podrá estandarizar el manejo de estos pacientes.

4 HIPOTESIS

Nula. Pacientes del sexo masculino, mayores de 45 años, diabéticos, hipertensos, con antecedentes de infarto agudo al miocardio (IAM) o evento vascular cerebral (EVC); que a su llegada presentan frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto, temperatura >37.4 , leucocitosis en su biometría hemática > 13 mil células/mm³, así como una pared de la vesícula biliar medida por ultrasonido >4.5 mm y liquido perivascular **no presentan un mayor riesgo** de necrosis en la pared de la vesícula biliar.

Alternativa. Pacientes del sexo masculino, mayores de 45 años, diabéticos, hipertensos, con antecedentes de infarto agudo al miocardio (IAM) o evento vascular cerebral (EVC); que a su llegada presentan frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto, temperatura >37.4 , leucocitosis en su biometría hemática > 13 mil células/mm³, así como una pared de la vesícula biliar medida por ultrasonido >4.5 mm y liquido perivascular **presentan un mayor riesgo** de necrosis en la pared de la vesícula biliar.

5 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio es analizar factores de riesgo para desarrollar una colecistitis gangrenosa en nuestra población.

6 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Analizar los factores de riesgo que encontramos y su distribución por grupos de: edad, género, antecedentes y hallazgos durante su estancia en urgencias y en el ultrasonido.
2. Como objetivo secundario usaremos la escala de Yacoub y colaboradores para evaluar si efectivamente pudo predecir cuales fueron las colecistitis agudizadas que se gangrenaron en nuestra población.
3. Comparar lo encontrado en la literatura médica.

7 DISEÑO

7.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Población del hospital General de Saltillo del periodo de enero de 2014 a abril del 2016 género indistinto, mayores de 18 años que su muestra de patología haya sido obtenida en el departamento de anatomía patológica. La estimación de la muestra observando la incidencia de necrosis de pared de vesícula, contando con una incidencia reportada de hasta un 20% (P1) de dosis administradas que reportan una eventualidad, para observar con un margen de precisión del 35% (ϵ) y con un coeficiente de confianza del 95%, se planea revisar 87 muestras de patología para los objetivos del estudio

Cálculo de Muestra					
		$N = \frac{z^2 * (1-P1) / P1 + (1-P2) / * P2}{\ln(1-\epsilon)^2}$		$N = \frac{1.96^2 * (1-0.2) / 0.2 + (1-0.8) / 0.8}{\ln(1-0.35)^2}$	
z	1.96				N= 87
P1	0.2				
ϵ	0.35				
P2	0.8				N= 87

7.2 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda litiasica que presentaron necrosis de la pared de la vesícula biliar en el estudio histopatológico

7.3 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL

Pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda litiasica que no tuvieron necrosis de la pared de la vesícula biliar en el estudio histopatológico

7.4 DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes en los cuales se integre el diagnóstico de colecistitis aguda litiasica corroborado por estudios de imagen ultrasonido, así como estudios de

laboratorio (Biometría hemática) y que se hayan operado en ese mismo internamiento

7.5 DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes operados fuera de la unidad.

7.6 DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes cuyo estudio histopatológico haya encontrado un cáncer, pólipo vesicular o enfermedad xantogranulomatosa

7.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA VARIABLE DEPENDIENTE

- Colecistitis aguda gangrenosa

Definición conceptual:

Es la evolución de un cuadro de colecistitis aguda que se produce por la falta de aporte sanguíneo adecuado al tejido.

Definición operacional:

Alteración de los tejidos de la vesícula biliar con identificación por medio del estudio de histopatología.

Escala de medición:

Cualitativa

Clasificación estadística: Nominal dicotómica

Categoría: Positivo o negativo

7.8 VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Unidades	Nombre Operativo	Codificación	Clasificación	Descripción	Procesos Iniciales
Demográficos						
Género masculino	SI/NO	GEN	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Sexo biológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Edad > 45 años	SI/NO	EDAD	1=SI, 2=NO	Cuantitativa nominal	Años cumplidos del paciente	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Antecedentes Personales						
Diabetes Mellitus	SI/NO	DM	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Hipertensión Arterial Sistémica	SI/NO	HAS	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Cardiopatía Isquémica	SI/NO	ISQ	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Parámetros del Estudio						
Leucocitos > 13 mil/mm ³	SI/NO	LEU	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Cantidad de Células Blancas	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones
Temperatura > 37.4°Celsius	SI/NO	TEMP	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Calor corporal medido	Valor absoluto, media y DE
Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto	SI/NO	FC	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Numero de contracciones ventriculares en un minuto	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Parámetros ultrasonograficos						
Grosor de la pared de la vesícula biliar >4.5 mm	SI/NO	PVB	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Tamaño de la pared de la vesícula biliar medida por ultrasonido	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Líquido pericolecístico	SI/NO	LP	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Característica hallada en la ecografía	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.

7.9 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron desde la base de datos de patología todas las muestras de vesículas que tengan el diagnóstico de colecistitis agudizada y/o perforada o necrosada, excluyendo las que además fueran crónicas o tuvieran diagnóstico de neoplasia. Los expedientes se buscaron en el archivo del hospital, ya sea por el nombre completo, por la fecha de la cirugía o por el número de expediente.

7.10 DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

IBM SPSS 23 ° R STUDIO 0.99 ° MS EXCEL 2016

ANÁLISIS INICIALES

Se determinarán valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad e histogramas de frecuencia para variables cuantitativas. Se determinarán frecuencia, y porcentaje en relación al total de entradas al estudiar variables categóricas

ANÁLISIS COMPARATIVO

Se Agruparán los pacientes de acuerdo al índice de BUN: Creatinina calculado, a partir de este punto de comparación se estudiarán las relaciones entre las variables paramétricas y no paramétricas, para las variables de tendencia central se compararán con T de Student ajustado a normalidad de dos colas los grupos de interés a tomar como significativos valores de P menor a 0.05, en caso de no ser paramétrica se estudiará con la prueba pertinente de acuerdo a cantidad de categorías presentes en la variable. Otros resultados serán interpretados por el autor reportándose datos interesantes para el estudio. En caso de requerirse se

realizará MANOVA para múltiples variables a comparar. Para los muestreos categóricos a comparar se empleará prueba de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos de comparación, se tomará significativo P menor a 0.05.

Elaboración de dispersión y regresión para datos significativos correlacionables. Detectar factores de riesgo/beneficio al analizar grupos y subgrupos (Coeficiente de Momios OD, Riesgo Relativo RR), así como establecer Sensibilidad, Especificidad, Predictivo Negativo y Predictivo Positivo de los indicadores de interés del equipo investigador.

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, **investigación sin riesgo**, no requiere consentimiento informado.

Título segundo, Capítulo VI De la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final.) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos.)

Se brindará protección a los datos, del paciente, quedando en anonimato su identidad, así como todos los datos que deriven del estudio de imagen y de patología u de otros complementarios.

9 CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica para este tipo de estudio

10 PROGRAMA DE TRABAJO

- 1.- Revisión bibliográfica: Enero y febrero del 2015
- 2.- Elaboración del protocolo: 1 mes (marzo del 2015)
- 3.- Obtención de la información: Del 1° de abril del 2015 hasta 30 de abril del 2016
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos: mayo de 2016
- 5.- Elaboración del informe técnico final y divulgación de los resultados: Junio-julio de 2016

Fecha de inicio: enero 2015 Fecha de terminación: Julio 2016

11 RECURSOS HUMANOS

- Un médico residente de cirugía general

Actividad Recolección de datos

Número de horas por semana 10 horas

- Un asesor de tesis

Número de horas por semana: 3 horas

- Un asesor en análisis estadística

Número de horas por semana: 2

11.1 RECURSOS MATERIALES

- Laboratorios: BH, QS, PFH y amilasa sérica
- Ultrasonido
- Área de quirófano
- Servicio de patología

11.2 RECURSOS FINANCIEROS

Los materiales para esta investigación están disponibles en el Hospital General de Saltillo de Coahuila y no generaron gastos extras al hospital.

11.3 DIFUSIÓN

No Aplica

12 PATROCINADORES

La presente investigación no requirió de apoyo de algún fondo, laboratorio, institución u organismo.

13 RESULTADOS

Se revisaron 87 reportes de patología en X hospitales de la ciudad, de las cuales 37 (29.84%) muestras tenían el diagnóstico de Necrosis de pared. Se revisaron registros adicionales de reportes de patología sin evidencia de necrosis para comparar patrón.

Tabla 01 Parámetros			
	Normal	Necrosis	
	N (50)	N (37)	P
Parámetros de Escala			
Masculino	9 (18%)	15 (40.54%)	0.0287
Mayor de 45 años	15 (30%)	16 (43.24%)	0.2589
Diabetes Mellitus	2 (4%)	10 (27.03%)	0.0033
Hipertensión Arterial	6 (12%)	19 (51.35%)	<0.0001
Antecedentes Cardiovasculares	1 (1.96%)	6 (16.22%)	0.0046
Leucocitosis	14 (28%)	25 (67.57%)	<0.0001
Pared de Vesícula >4.5 mm	34 (68%)	29 (78.38%)	0.3376
Taquicardia	8 (16%)	19 (51.35%)	<0.0001
Fiebre	2 (4%)	3 (8.11%)	0.6467
Líquido Peritoneal	2 (4.17%)	3 (8.11%)	0.6488

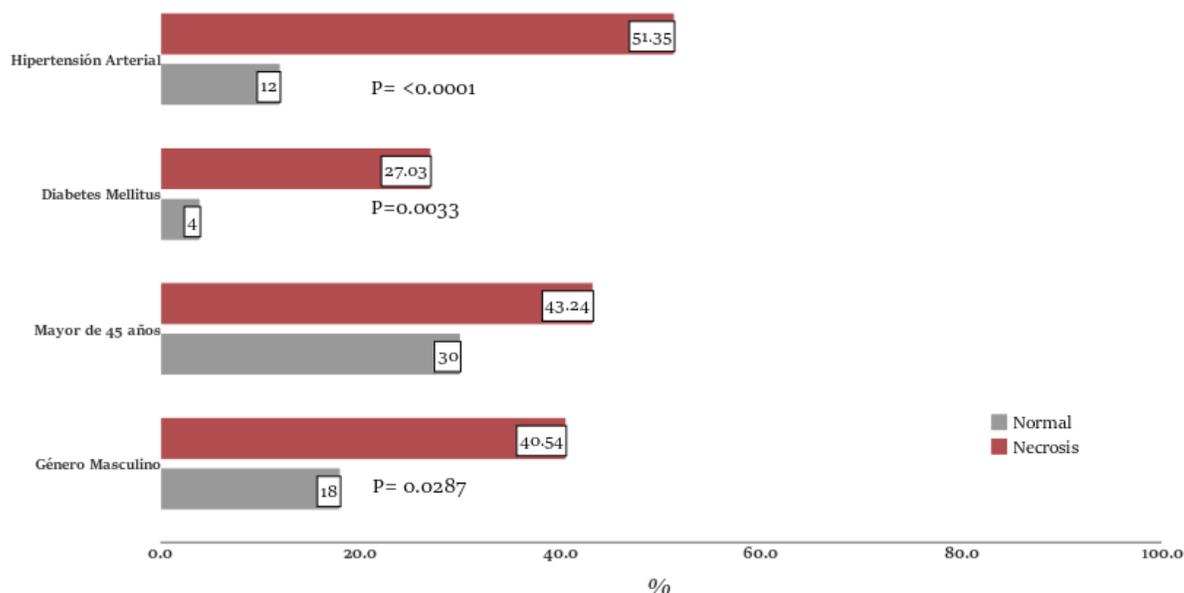
Se analizaron las características de la muestra y se compararon el patrón de antecedentes con los de las muestras con reporte de necrosis de pared, teniendo una prevalencia más alta de Varones (40.54%, P=0.0287, ODD 3.1061 IC 1.1712 - 8.2374) con necrosis de pared.

Tabla 02 Valores de Escala

	Normal	Necrosis	
	N (50)	N (37)	P
Puntaje	1.96 (± 1.66)	2.83 (± 1.76)	<0.0001
Pronóstico	15 (86.49%)	32 (30%)	<0.0001

Tener una edad mayor de 45 años se encontró con un aumento limitado en la incidencia (43.24%, P=0.2589, ODD 1.7778 IC 0.7314 - 4.3213) de necrosis. De los antecedentes de la muestra que se encuentran en la escala de Yacoub y col. Se encontró para Diabetes Mellitus (27.03%, P=0.0033, ODD 8.8889 IC 1.8132 - 43.5764) un aumento en la incidencia de necrosis de pared, de igual forma, pacientes con hipertensión arterial (51.35%, P=<0.0001, ODD 7.7407 IC 2.6573 - 22.5486) se observaron con una mayor incidencia de reportes de patología con necrosis, aunque estos eventos presentan un aumento en la proporción, también son diagnósticos que se observan con mayor prevalencia con forme aumenta la edad, esto agregado a una relativa (16.22%, P=0.0046, ODD 9.6774 IC 1.1117 - 84.2417) mayor proporción de enfermedad cardiovascular, nos inclina a pensar un riesgo aumentado de necrosis de pared de vesícula biliar con el aumento en la edad.

Gráfica 01



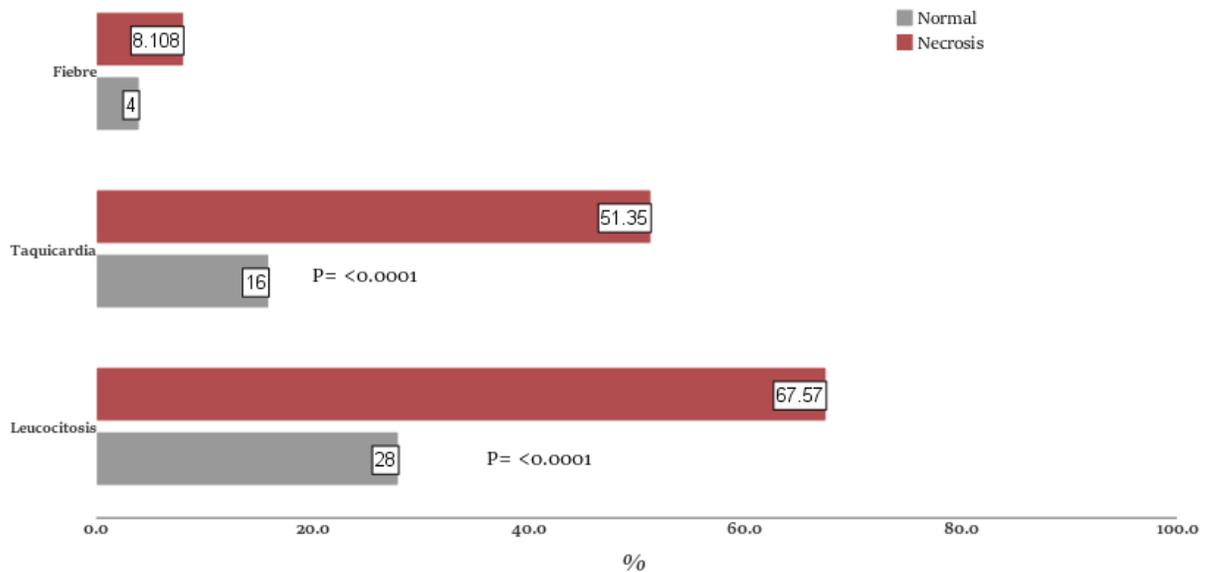
Se observan diferencias en la ubicación de los diferentes componentes de la escala, encontrando distribuciones significativas para Hipertensión, Diabetes, y Género de los pacientes.

Se observan diferencias en la ubicación de los diferentes componentes de la escala, encontrando distribuciones significativas para Hipertensión, Diabetes, y Género de los pacientes.

De los parámetros al ingreso, los pacientes con leucocitosis mayor de 13 000 en urgencias se observaron tener una prevalencia más alta (67.57%, $P < 0.0001$, ODD 5.3571 IC 2.1251 - 13.5044) de incidencia de necrosis de pared, agregado a taquicardia (51.35%, $P < 0.0001$, ODD 5.5417 IC 2.0518 - 14.9678), lo cual es significativo, y fiebre (8.11%, $P = 0.6467$, ODD 2.1176 IC 0.3355 - 13.3648) nos inclinan a pensar que el síndrome inflamatorio del cuadro clínico sea reflejo del estado de la vesícula. De forma adicional otros factores que se evalúan son los reportes de la pared vesical con un aumento en el diámetro de pared mayor a 4.5 mm (78.38%, $P = 0.3376$, ODD 1.7059 IC 0.6385 - 4.5576) el cual no resultó

específico de necrosis de pared. De forma similar tener líquido Perivesical (8.11%, $P=0.6467$, ODD 2.1176 IC 0.3355 - 13.3648) tampoco resulto conformar patrón en los pacientes.

Gráfica 02



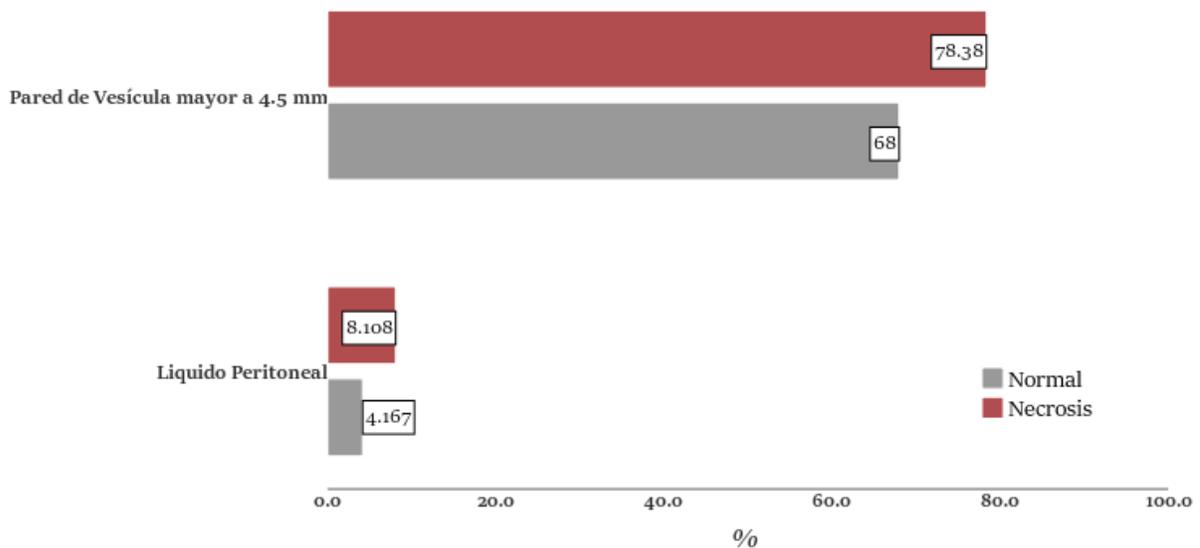
Otras secciones de la escala, para el caso de los hallazgos preoperatorios se encontró diferencia en la frecuencia cardiaca de los pacientes y los niveles de leucocitos.

Otras secciones de la escala, para el caso de los hallazgos preoperatorios se encontró diferencia en la frecuencia cardiaca de los pacientes y los niveles de leucocitos.

La escala de Yacoub y colaboradores se estimó para las muestras, siguiendo la graduación de puntaje, los pacientes con reportes normales de patología

resultaron con valores de escala de 1.96 (DE 1.66), y de manera esperada los pacientes con necrosis de pared promediaron puntajes más altos (M 2.83, DE 1.76, $t_{\{86\}} 5.447$, $p = <0.0001$). Siguiendo el estudio de patrón se realizó un análisis de curva de operaciones para evaluar la condición pronóstica de la escala para necrosis de pared, encontrando un AUROC = 0.76 con un punto de Youden de 2.5 (SEN 86.5%, ESP 70%) como punto de corte para que los valores consecuentes se asocien a un reporte de necrosis de pared de vesícula biliar. Teniendo este valor de referencia se estudió la muestra para observar la predicción de los eventos.

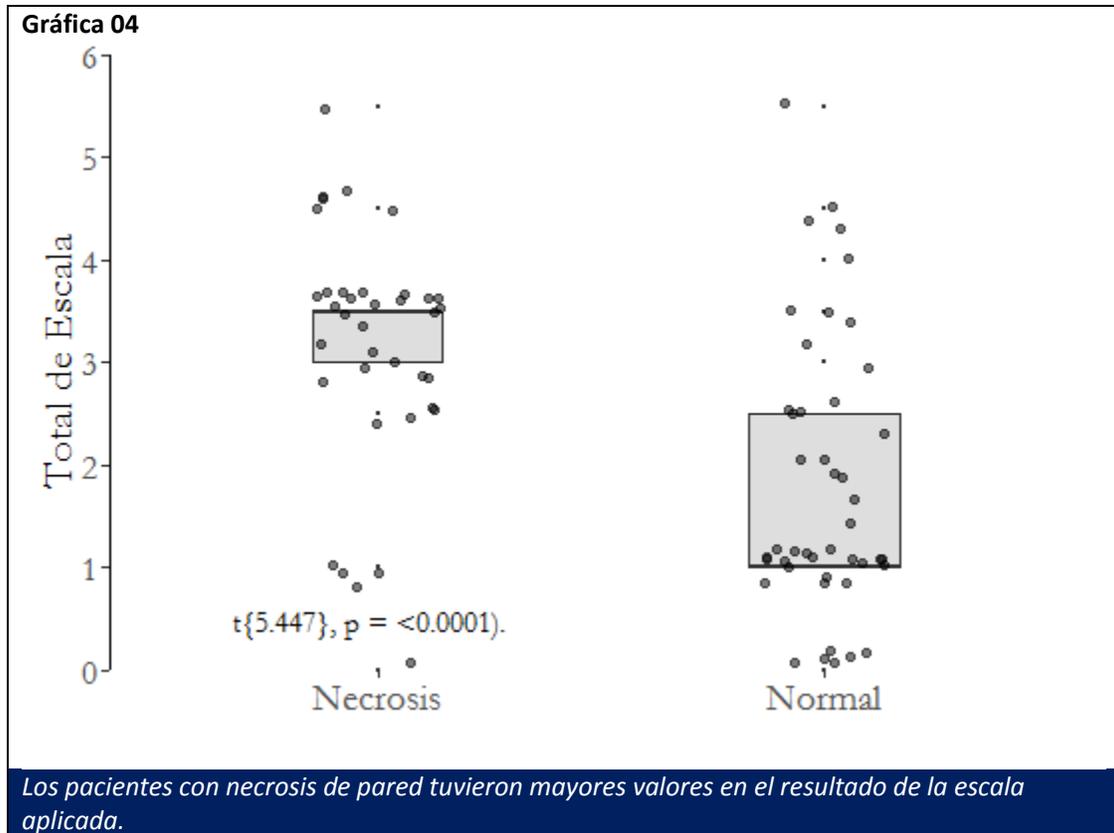
Gráfica 03



No se observaron diferencias para Pared de Vesícula y Presencia de Líquido Peritoneal Perivesical.

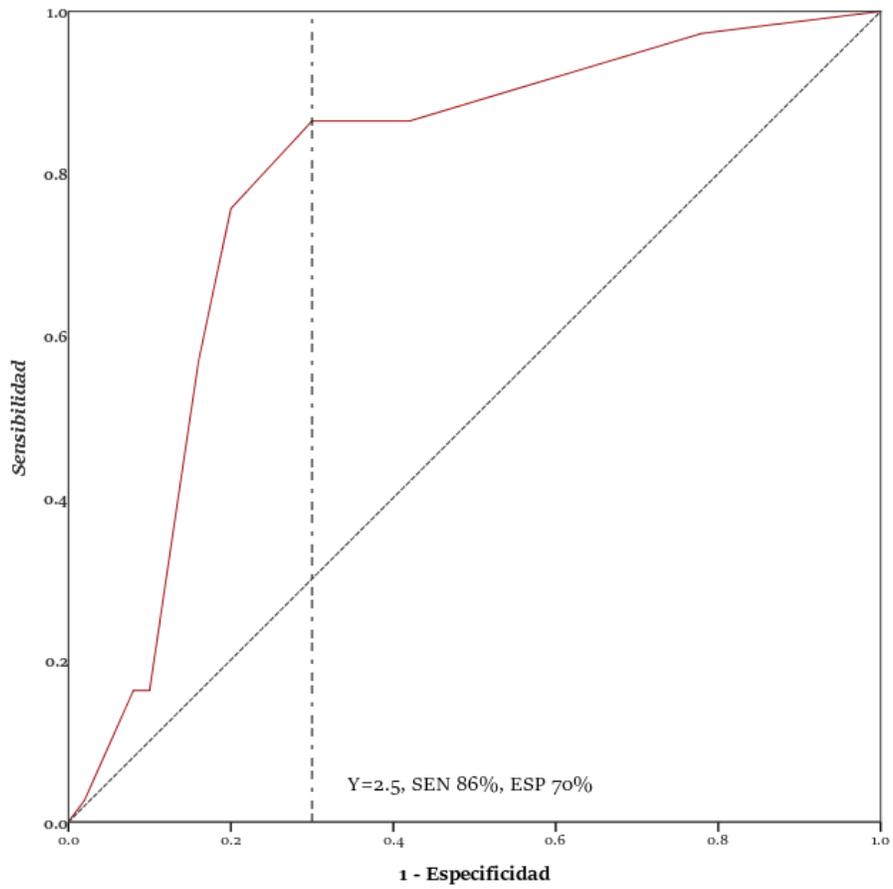
La mayoría de los reportes (86.49%, $P=<0.0001$, ODD 14.9333 IC 4.8729 - 45.7641) de patología con necrosis de pared fueron agrupados por encima de este punto de corte, con predictivo negativo de 74.47% (71.2-95.4%) y un predictivo

Positivo de 86.49% (71.23-95.46%) con un índice de probabilidad para pronosticar necrosis de pared de 1:5.3 (IC 2.34-13), pero un índice de probabilidad para descartar necrosis de pared de 1:0.36 (IC 0.24-0.56). No se observaron diferencias para Pared de Vesícula y Presencia de Liquido Peritoneal Perivesical.



Los pacientes con necrosis de pared tuvieron mayores valores en el resultado de la escala aplicada.

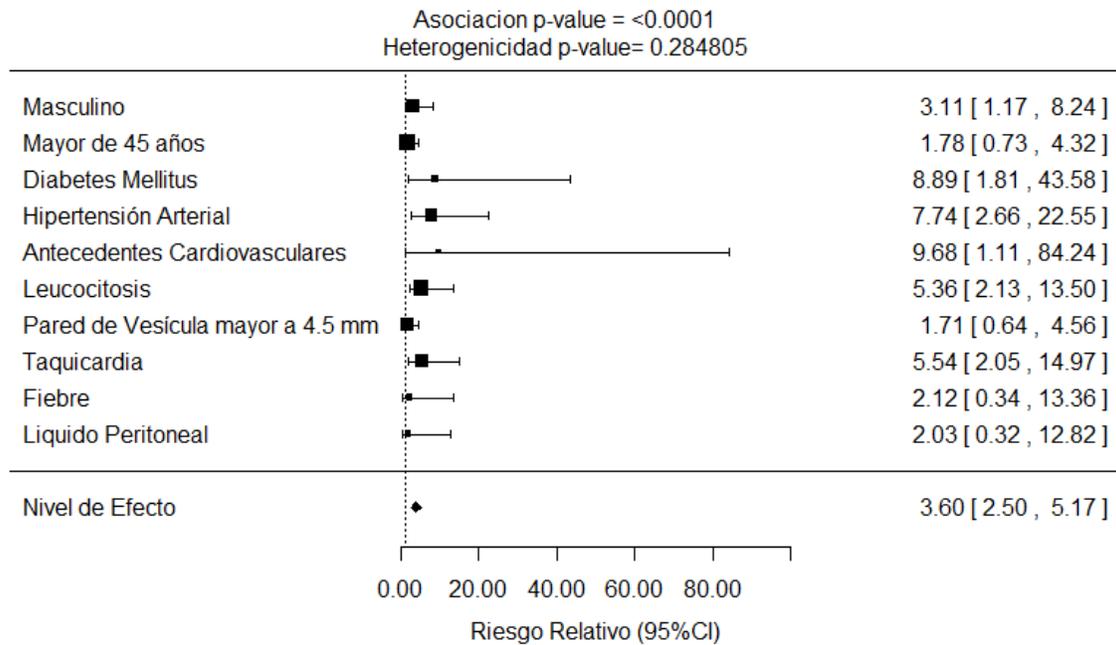
Gráfica 05



Se encontró que un valor de escala por encima de 2.5 aumenta la probabilidad de encontrar necrosis de pared durante la cirugía

Se encontró que un valor de escala por encima de 2.5 aumenta la probabilidad de encontrar necrosis de pared durante la cirugía

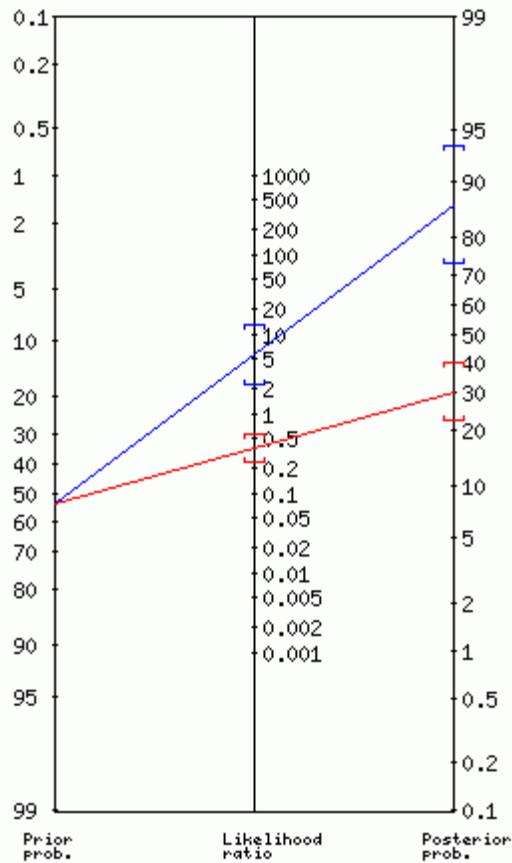
Gráfica 06



Análisis de distribución de las diferentes partes de la escala y su asociación con la necrosis de pared en los resultados de patología.

Análisis de distribución de las diferentes partes de la escala y su asociación con la necrosis de pared en los resultados de patología.

Gráfica 07



Con el punto de corte en 2.5, la escala tiene una probabilidad para pronosticar necrosis de pared de 1:5.3 (IC 2.34-13), pero un índice de probabilidad para descartar necrosis de pared de 1:0.36 (IC 0.24-0.56).

Con el punto de corte en 2.5, la escala tiene una probabilidad para pronosticar necrosis de pared de 1:5.3 (IC 2.34-13), pero un índice de probabilidad para descartar necrosis de pared de 1:0.36 (IC 0.24-0.56).

14 DISCUSIÓN

Tener una edad mayor de 45 años se encontró con un aumento limitado en la incidencia (43.24%, $P=0.2589$, ODD 1.7778 IC 0.7314 - 4.3213) de necrosis. Aunque 43.24 % de pacientes de los que tuvieron colecistitis gangrenosa fueron mayores a 45 años, probablemente se hubiera requerido mayor muestra para encontrarlo estadísticamente significativo. En cuanto al género 40.54 % de pacientes con necrosis eran del género masculino, en cambio en la colecistitis aguda sólo 18 % eran hombres, lo cual coincide con que en la literatura la colecistitis aguda tiene tendencia a observarse en el género femenino.^{1,3} Esto fue significativo estadísticamente (40.54%, $P=0.0287$, ODD 3.1061 IC 1.1712 - 8.2374).

En cuanto a los antecedentes personales como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, la que en la literatura se menciona con mayor frecuencia con significancia estadística es la diabetes mellitus (27.03%, $P=0.0033$, ODD 8.8889 IC 1.8132 - 43.5764), en nuestro estudio también salió estadísticamente significativa, al igual que estos 2 últimos parámetros, hipertensión y antecedentes cardiovasculares (estos se tomaron preguntando si había antecedente de infarto agudo al miocardio), que también nos hablan de una enfermedad a nivel vascular (51.35%, $P=<0.0001$, ODD 7.7407 IC 2.6573 - 22.5486 y 16.22%, $P=0.0046$, ODD 9.6774 IC 1.1117 - 84.2417, respectivamente).

Entre los parámetros de leucocitosis, taquicardia e hipertermia, en los estudios en busca de parámetros pronósticos para colecistitis gangrenosa que

realizamos, la leucocitosis y la taquicardia son los que se mencionan que tienen ⁶⁰ significancia estadística,^{2, 46,51} mismos que también salieron significativos en nuestro estudio, (67.57%, $P < 0.0001$, ODD 5.3571 IC 2.1251 - 13.5044 y 51.35%, $P < 0.0001$, ODD 5.5417 IC 2.0518 - 14.9678 respectivamente). Por último, en los parámetros ultrasonográficos, se evaluaron la pared $>$ de 4.5 milímetros medidos por ultrasonido (78.38%, $P = 0.3376$, ODD 1.7059 IC 0.6385 - 4.5576) y el líquido pericolecístico (8.11%, $P = 0.6467$, ODD 2.1176 IC 0.3355 - 13.3648) ninguno salió significativo estadísticamente. El primer parámetro fue reportado por Teefey y colaboradores como estadísticamente significativo al igual que la leucocitosis a diferencia de nuestro estudio.⁴⁸ Se evaluaron estos parámetros, por 3 médicos radiólogos en nuestro hospital, sin embargo, ninguno se enfocó en especial a medir el diámetro de la pared. En cuanto al líquido perivesicular, al pensar en una vesícula necrótica de manera aguda y su progresión hacia la perforación, quisimos valorar si esto podía contribuir a hacer el diagnóstico. Nuevamente los médicos radiólogos no pusieron especial atención sobre este parámetro e incluso la mayoría no lo reporta, lo que se tomó como si hubiera sido negativo para líquido perivesicular. En hospitales de gran concentración donde hay muchos pacientes que se valoran a diario por ultrasonido, de manera urgente hay que tomar en cuenta que muchas veces los exámenes son menos detallados y esto afecta la precisión de este estudio.

15 CONCLUSIONES

De los factores demográficos se observa que el género masculino, el antecedente de diabetes mellitus e hipertensión arterial son los más asociados a necrosis de pared. Entre los factores prequirúrgicos, la taquicardia, y leucocitosis características predominantes en los pacientes con el hallazgo de necrosis de pared.

Para los resultados de la escala de Yacoub, los pacientes con necrosis de pared se colocaron con mayores puntajes, dato importante en una herramienta de pronóstico. La escala por encima de 2.5 (AUROC=0.760) de total tiene una sensibilidad de 86.5% y especificidad del 70% para pronosticar necrosis de pared, con un índice de probabilidad para pronosticar necrosis de pared de 1:5.3 (IC 2.34-13), pero un índice de probabilidad para descartar necrosis de pared de 1:0.36 (IC 0.24-0.56). Por lo cual concluimos que es más específico para descartar una colecistitis gangrenosa en los pacientes que se encuentran por debajo de este valor de la escala.

Falta aplicar esta escala de manera prospectiva y a un mayor número de pacientes para validar estos datos y en general a nivel mundial faltan estudios acerca de herramientas que permitan de manera rápida y sencilla poder valorar que pacientes tienen mayor probabilidad de presentar una colecistitis gangrenosa para así estandarizar estrategias de tratamiento.

16 AUTORIZACIONES

Dr. Víctor Estrada Garcia

Jefe de Enseñanza Hospital General Saltillo

Dr. Hugo Javier Verástegui Samudio

Cirugía General y laparoscopia del Hospital General de Saltillo

Jefe del servicio de Cirugía General

Dr. Antonio Camacho Manriquez

Cirugía General y laparoscopia del Hospital General de Saltillo

Director de Tesis y Profesor titular del curso de posgrado de cirugía general

Dr. Rómulo Trujillo Cedillo

Director Hospital General Saltillo

17 BIBLIOGRAFIA

1. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de colecistitis y Colelitiasis, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
2. Yacoub, W., Petrosyan, M., Sehgal, I., Ma, Y., Chandrasoma, P. and Mason, R. (2010). Prediction of Patients with Acute Cholecystitis Requiring Emergent Cholecystectomy: A Simple Score. *Gastroenterology Research and Practice*, 2010, pp.1-5.
3. Chan Nuñez, C., Bandin Musa, A., Villalobos Blásquez, .. and Torres Machorro, A. (2014). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA COLECISTITIS*. [online] amcg.org.mx. Available at: <http://amcg.org.mx/images/guiasclinicas/olecistitis.pdf> [Accessed 2 Jul. 2016].
4. Tejedor Bravo, M. and Albillos Martínez, A. (2012). Enfermedad litiásica biliar. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(8), pp.481-488.
5. Chang CW, Chang WH, Lin CC, Chu CH, Wang TE, Shih SC. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocholithiasis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3788- 92.
6. Padda MS, Singh S, Tang SJ, Rockey DC. Liver test patterns in patients with acute calculous cholecystitis and/or choledocholithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1011-8
7. 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: 78-82
8. de Dios Vega JF, Reyes López A, Vignote Alguacil ML. Ecografía de la vesícula y vías biliares. En: Tratado de ultrasonografía abdominal. Cuenca Morón B, García González M, Garre Sánchez MC, Gil Grande LA, Gómez Rodríguez RA, López Cano A, et al, editores. España: Díaz de Santos; 2011. p. 109-22
9. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984; 101:171.
10. Cervantes J. "Historia de la Colectomía Laparoscópica" en Cirugía Laparoscópica y Toracoscópica. McGraw-Hill Interamericana, México, 1997: 45-50.
11. Feigal DW, Blaisdell FW. The estimation of surgical risk. *Med Clin North Am* 1979; 63:1131.
12. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:357.
13. Peñas-Herrero I, de la Serna-Higuera C, Perez-Miranda M. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage for the management of acute cholecystitis (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:35.

14. Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005440.
15. Yadav RP, Adhikary S, Agrawal CS, et al. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2009; 7:16.
16. Dooley JS. Gallstones and benign biliary diseases. En: *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. 12^a ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 257-93
17. Calhoun R, Willbanks O. Coexistence of gallbladder disease and morbid obesity. *Am J Surg* 1987 Dec;154(6):655-8.
18. Rosen M, Brody F, Ponsky J. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2002 Sep;184(3):254-
19. Huffman, J. and Schenker, S. (2010). Acute Acalculous Cholecystitis: A Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(1), pp.15-22.
20. Barie, P. and Eachempati, S. (2010). Acute Acalculous Cholecystitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(2), pp.343-357.
21. Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg* 1998 May; 64(5):471-5.
22. Ryu JK, Ryu KH, Kim KH. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol* 2003 Feb; 36(2):166-9.
23. Wang AJ, Wang TE, Lin CC, Lin SC, Shih SC. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2003 Dec;9(12):2821-3
24. Hakala T, Nuutinen PJ, Ruokonen ET, Alhava E. Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis. *Br J Surg* 1997 Sep;84(9):1249-52
25. Pelinka LE, Schmidhammer R, Hamid L, Mauritz W, Redl H. Acute acalculous cholecystitis after trauma: a prospective study. *J Trauma* 2003 Aug;55(2):323-9.
26. Blankenberg F, Wirth R, Jeffrey RB Jr, Mindelzun R, Francis I. Computed tomography as an adjunct to ultrasound in the diagnosis of acute acalculous cholecystitis. *Gastrointest Radiol* 1991 Spring;16(2):149-53.
27. Mirvis SE, Vainright JR, Nelson AW, Johnston GS, Shorr R, Rodriguez A, et al. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: a comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1986 Dec;147(6):1171-5.
28. Prévôt N, Mariat G, Mahul P, Granjon D, Cuilleron M, Tiffet O, et al. Contribution of cholescintigraphy to the early diagnosis of acute acalculous cholecystitis in intensive-care-unit patients. *Eur J Nucl Med* 1999 Oct;26(10):1317-25

29. Puc MM, Tran HS, Wry PW, Ross SE. Ultrasound is not a useful screening tool for acute acalculous cholecystitis in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2002 Jan;68(1):65-9
30. Jones DB, Soper NJ, Brewer JD, Quasebarth MA, Swanson PE, Strasberg SM, et al. Chronic acalculous cholecystitis: laparoscopic treatment. *Surg Laparosc Endosc* 1996 Apr;6(2):114-22
31. Berger H, Pratschke E, Arbogast H, Stähler A. Percutaneous cholecystostomy in acute acalculous cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 1989 Oct;36(5):346-8
32. Shirai Y, Tsukada K, Kawaguchi H, Ohtani T, Muto T, Hatakeyama K. Percutaneous transhepatic cholecystostomy for acute acalculous cholecystitis. *Br J Surg* 1993 Nov;80(11):1440-2.
33. Davis CA, Landercasper J, Gundersen LH, Lambert PJ. Effective use of percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients: techniques, tube management, and results. *Arch Surg* 1999 Jul;134(7):727-31; discussion 731-2.
34. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003 Aug;5(4):302-9.
35. Chung YH, Choi ER, Kim KM, Kim MJ, Lee JK, Lee KT, et al. Can percutaneous cholecystostomy be a definitive management for acute acalculous cholecystitis? *J Clin Gastroenterol* 2012 Mar;46(3):216-9
36. Tseng LJ, Tsai CC, Mo LR, Lin RC, Kuo JY, Chang KK, et al. Palliative percutaneous transhepatic gallbladder drainage of gallbladder empyema before laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2000 Jul-Aug;47(34):932-6.
37. Saeed SA, Masroor I. Percutaneous cholecystostomy (PC) in the management of acute cholecystitis in high risk patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010 Sep;20(9):612-5.
38. Garcia-Sancho Tellez L, Rodriguez-Montes JA, Fernandez de Lis S, Garcia-Sancho Martin L. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology* 1999 Jul-Aug;46(28):2144-8.
39. Charalel RA, Jeffrey RB, Shin LK. Complicated cholecystitis: the complementary roles of sonography and computed tomography. *Ultrasound Q* 2011 Sep;27(3):161-70.
40. Wu JM, Lee CY, Wu YM. Emphysematous cholecystitis. *Am J Surg* 2010 Oct;200(4):53- 4.
41. Reiss, R., Nudelman, I., Gutman, C. and Deutsch, A. (1990). Changing trends in surgery for acute cholecystitis. *World J. Surg.*, 14(5), pp.567-570.
42. Bennett, G. and Balthazar, E. (2003). Ultrasound and CT evaluation of emergent gallbladder pathology. *Radiologic Clinics of North America*, 41(6), pp.1203-1216.
43. Miura, F., Takada, T., Strasberg, S., Solomkin, J., Pitt, H., Gouma, D., Garden, O., Büchler, M., Yoshida, M., Mayumi, T., Okamoto, K., Gomi, H., Kusachi, S., Kiriya, S., Yokoe, M., Kimura, Y., Higuchi, R., Yamashita, Y., Windsor, J., Tsuyuguchi, T., Gabata, T., Itoi, T., Hata, J. and Liau, K. (2013). TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 20(1), pp.47-54.

44. Yokoe, M., Takada, T., Strasberg, S., Solomkin, J., Mayumi, T., Gomi, H., Pitt, H., Garden, O., Kiriya, S., Hata, J., Gabata, T., Yoshida, M., Miura, F., Okamoto, K., Tsuyuguchi, T., Itoi, T., Yamashita, Y., Dervenis, C., Chan, A., Lau, W., Supe, A., Belli, G., Hilvano, S., Liau, K., Kim, M., Kim, S. and Ker, C. (2013). TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 20(1), pp.35-46.
45. Gomi, H., Solomkin, J., Takada, T., Strasberg, S., Pitt, H., Yoshida, M., Kusachi, S., Mayumi, T., Miura, F., Kiriya, S., Yokoe, M., Kimura, Y., Higuchi, R., Windsor, J., Dervenis, C., Liau, K. and Kim, M. (2013). TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 20(1), pp.60-70.
46. Fagan, S., Awad, S., Rahwan, K., Hira, K., Aoki, N., Itani, K. and Berger, D. (2003). Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *The American Journal of Surgery*, 186(5), pp.481-485.
47. Aydin, C., Altaca, G., Berber, I., Tekin, K., Kara, M. and Titiz, I. (2006). Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 13(2), pp.155-159.
48. Teefey, S., Dahiya, N., Middleton, W., Bajaj, S., Dahiya, N., Ylagan, L. and Hildebolt, C. (2013). Acute Cholecystitis: Do Sonographic Findings and WBC Count Predict Gangrenous Changes? *American Journal of Roentgenology*, 200(2), pp.363-369.
49. Merriam, L., Kanaan, S., Dawes, L., Angelos, P., Prystowsky, J., Rege, R. and Joehl, R. (1999). Gangrenous cholecystitis: Analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*, 126(4), pp.680-686.
50. Nguyen, L., Fagan, S., Lee, T., Aoki, N., Itani, K., Berger, D. and Awad, S. (2004). Use of a predictive equation for diagnosis of acute gangrenous cholecystitis. *The American Journal of Surgery*, 188(5), pp.463-466.
51. Wu, B., Buddensick, T., Ferdosi, H., Narducci, D., Sautter, A., Setiawan, L., Shaukat, H., Siddique, M., Sulkowski, G., Kamangar, F., Kowdley, G. and Cunningham, S. (2014). Predicting gangrenous cholecystitis. *HPB*, 16(9), pp.801-806.