11209.
2 ej 23

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES QUE SE SOMETEN A CIRUGIA POR ICTERICIA OBSTRUCTIVA

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la Especialidad de
CIRUGIA GENERAL
presenta

Dr. Gustavo Jesús Martín del Campo Olivares

Asesor: Dr. Humberto Hurtado A.

FAL... ...GEN

ISSSTE México, D. F. 1988

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

INDICE

		pag.
INTRODUCCION	.....	1
HIPOTESIS	.....	3
OBJETIVOS	.....	4
JUSTIFICACION	.....	5
MATERIAL Y METODO	.....	6
RESULTADOS	.....	10
DISCUSION	.....	24
CONCLUSIONES	.....	30
REFERENCIAS	.....	31

INTRODUCCION

Las intervenciones quirúrgicas sobre la vesícula y las vías biliares - constituyen las operaciones intraperitoneales que se realizan más frecuentemente por los cirujanos generales, superadas numéricamente sólo por la apendicectomía y la hernioplastía inguinal (1-4).

La mortalidad operatoria se ha correlacionado con la enfermedad subyacente y con la magnitud de la cirugía realizada y así McSherry y Gleen -- (3) han encontrado una mortalidad quirúrgica en padecimientos biliares no malignos de 0.5 % para colecistectomía simple, 3.5 % para colecistectomía con coledocotomía y 8.4 % en cirugía de estenósis biliares .

La cirugía de padecimientos biliares se afecta de manera adversa también por la presencia de ictericia obstructiva (5) que puede dañar la --- función hepática y condicionar la aparición de complicaciones tales como- choque (6), insuficiencia renal aguda (7) o hemorragia gastrointestinal - alta entre otras complicaciones .

A pesar de los avances en el diagnóstico y en los cuidados pre y post- operatorios de los pacientes con ictericia obstructiva, la mortalidad sigue siendo muy elevada de 40 a 60 % (8-10) y la mortalidad de 11 a 25 % - (2,11) .

Entre los factores que se han correlacionado con el riesgo de desarrollar complicaciones o de fallecer en los pacientes que se someten a cirugía por ictericia obstructiva se han señalado la edad mayor de 60 años, anémia, aumento de la bilirrubina total por arriba de 10 mg / dl, leucocitósis, hipoalbuminemia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, desnutrición, sepsis, etc . (10,12-16) .

La observación de que estos factores aumentan la morbimortalidad de -- los pacientes que se someten a cirugía por ictericia obstructiva ha sido- de utilidad para estimar juicios sobre el pronóstico; sin embargo la ---

determinación objetiva sobre el riesgo de desarrollo de complicaciones graves o de fallecer de los pacientes individualmente considerados no puede ser precisa, además de que dificulta la comparación de los resultados de morbimortalidad de diferentes series debido a la heterogeneidad de los enfermos incluidos y por las mismas razones resulta difícil la evaluación de diferentes modalidades de terapéutica médica y quirúrgica .

Algunos estudios han identificado algunas variables con valor pronóstico . Pitt y cols.(10) en un estudio prospectivo de 155 pacientes identificó ocho variables con valor pronóstico (enfermedad maligna ,edad mayor de 60 años, hematócrito menor de 30 %, leucocitósis mayor de 10,000 / mm^3, creatinina mayor de 1,3 mg/dl, albúmina menor de 3 gr/dl, bilirrubina mayor de 10 mg / dl y fosfatasa alcalina mayor de 100 UI)y una relación directa entre el número de variables presentes y la mortalidad; sin embargo en dicho estudio se empleó la prueba de Chi cuadrada que no tiene la suficiente fuerza para determinar el valor pronóstico de las variables que fueron además consideradas de manera independiente y que en los pacientes sujetos a evaluación están siempre interrelacionadas.

Más recientemente Dixon (12) realizó un estudio retrospectivo de 373 pacientes con ictericia obstructiva mediante análisis de regresión logística multivariable, Chi cuadrada y prueba exácta de Fisher de 32 variables clínicas y bioquímicas y encontró que las de mayor valor pronóstico para identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones o de mortalidad fueron ; hematócrito inicial de 30 % o menos ,bilirrubina plasmática inicial de 200 umol/l y obstrucción maligna y que cuando dos o tres de estos factores estaban presentes, determinaron una mortalidad de 30 %, por lo que recomendaron el drenaje biliar externo preoperatorio .

El objetivo de este estudio es determinar de manera objetiva cuáles son las variables clínicas y bioquímicas preoperatorias con mayor valor pronóstico en este grupo de pacientes .

HIPOTESIS

Podemos considerar que existe una relación directa entre un número de parámetros positivos y de riesgo de complicaciones y de mprtalidad en pacientes que se someten a cirugía por ictericia obstructiva .

Es probable que la edad, tiempo de ictericia, presencia preoperatoria de fiebre, existencia de enfermedad maligna, enfermedades concomitantes, leucocitósis, anémia, etc y otros factores tengan utilidad -- diagnóstica con el desarrollo de complicaciones o de mortalidad des - pués de cirugía por ictericia obstructiva y que a mayor número de parámetros positivos exista una mayor morbimortalidad .

OBJETIVOS

1.- Investigar cuáles son los factores de riesgo en la morbimortalidad postoperatoria de los pacientes con ictericia obstructiva .

2.- Establecer una correlación entre los factores de riesgo con las complicaciones y la mortalidad postoperatoria .

JUSTIFICACION

En la actualidad, la cirugía en pacientes con ictericia obstructiva en nuestro hospital es frecuente, su morbilidad y mortalidad son elevadas y dependen directamente al parecer de alteraciones clínicas o bioquímicas que pueden detectarse por estudios de laboratorio, por lo que su conocimiento desde el preoperatorio nos daría información valiosa sobre el riesgo de desarrollar complicaciones o de fefunción del paciente en el postoperatorio .

La identificación de subgrupos de pacientes con estos parámetros positivos permite la aplicación de medidas terapéuticas especiales para mejorar los resultados. Por otra parte, la identificación de dichos parámetros permitiría una evaluación objetiva del pronóstico que en última instancia ayudaría a la comparación con otros estudios realizados en otros centros hospitalarios . Hasta el momento no se ha realizado estudio similar en nuestro hospital y la información al respecto en la literatura mundial es escasa .

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prolectivo observacional, transversal y no aleatorio de 40 pacientes consecutivos que fueron intervenidos quirúrgicamente por ictericia obstructiva en el servicio de Cirugía General del Hospital Regional "20 de Noviembre" ISSSTE en un período comprendido del 1° de Abril de 1986 al 30 de Mayo de 1987 .

Se incluyeron pacientes con datos clínicos de ictericia obstructiva, bilirrubina toral de 2 mg/dl o más con predominio de la directa, aumento de la -- fosfatasa alcalina, colesterol sérico elevado, demostración preoperatoria de dilatación de vías biliares u obstrucción biliar en estudios de gabinete tales como: colangiografía percutánea o transduodenoscópica, ultrasonografía o-gamagrafía con HIDA y con confirmación transoperatoria de obstrucción biliar-benigna o maligna . Se excluyeron tres pacientes con obstrucción biliar que - no fueron intervenidos por ser portadores de padecimientos neoplásicos con -- múltiples metástasis hepáticas ; se excluyeron también los pacientes que fueron operados en otros hospitales y se eliminaron tres que no tuvieron todos - los resultados necesarios de laboratorio y uno en el que el diagnóstico final fué hepatitis viral.

En cada paciente se registraron los datos clínicos, de laboratorio y de - gabinete tales como : ultrasonografía, gamagrafía hepatobiliar, TACs . Los enfermos fueron intervenidos quirúrgicamente a elección de su cirujano tratante y se registraron los diagnósticos quirúrgicos, operaciones realizadas, resultados de estudios histológicos, complicaciones postoperatorias y evolución ,- tiempo de hospitalización y en los casos de defunción los hallazgos de auto - psia y toda la información fué registrada en hojas especiales de recolección-de datos por los autores .

En cada paciente se registraron 40 variables, de las cuáles 17 fueron clínicas y 23 bioquímicas . A las variables clínicas se les asignó en forma progresiva un código del 1 al 16 : 1: sexo; 2: edad; 3: ictericia con duración - mayor de dos semanas; 4: fiebre mayor de 38°C; 5: sospecha de cáncer; 6:insuficiencia cradiaca; 7: nefropatía; 8: diabetes mellitus; 9: hipertensión ar - terial; 10: irritación peritoneal; 11: ascitis y red venosa colateral; 12 :

hepatomegália; 13: esplenomegália; 14: diagnóstico histológico de cáncer y 17: defunción.

La variable número 14(tipo de cirugía) se subdividió en siete grupos : - colecistectomía simple, colecistectomía con exploración de vías biliares, exploración de vías biliares sola, hepáticoyeyunoanastomósis, coledocoduodenoanastomósis, colecistoyeyunoanastomósis y otras (pancreatectomía total , toma de biopsia, colecistostomía, etc.) .La variable número 15 (complicaciones postoperatorias) se subdividió en 19 grupos : desequilibrio hidro-electrolítico, desequilibrio acido-básico, encefalopatía hepática, hiperglicemia, infección de vías respiratorias, derrame pleural, tromboembolia pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto, hemorragia-gastrointestinal alta, fístula biliar, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, absceso intrabdominal, fístula de líquido de ascítis, litiasis residual, insuficiencia renal aguda, choque hipovolémico, choque séptico y otras .

A las 23 variables bioquímicas se les asignó también un código del número 18 al 40 y fueron las siguientes : 18: sodio sérico; 19: potasio sérico; 20: presión parcial de oxígeno; 21: déficit de base; 22: hematócrito; 23:hemoglobina; 24: leucocitos; 25: tiempo de protrombina; 26: tiempo parcial de tromboplastina; 27: creatinina sérica; 28: bilirrubina total; 29: bilirrubina directa; 30: bilirrubina indirecta; 31: fosfatasa alcalina; 32: glucosa; 33: nitrógeno de urea; 34: transaminasa glutámico-oxalacética; 35: transaminasa glutámico-pirúvica; 36: amilasa sérica; 37: deshidrogenasa láctica; 38: colesterol; 39: albúmina y 40 globulina.

Los resultados de las 40 variables en estudio fueron procesados en una computadora IBM - 370 del Instituto Mexicano del Seguro Social mediante el uso específico del método step-wise para análisis de regresión logística múltiple y la elección de las variables independientes para la ecuación de regresión múltiple se hizo mediante los métodos de ascenso y de descenso con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) (13) y SAS - 79 (Statistical Analysis System) para poder determinar cuáles son las variables con mayor valor pronóstico y poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones o de fallecer (14) .

Una vez identificadas las variables con mayor valor pronóstico, con el mismo programa SAS - 79 se calcularon los coeficientes de las funciones - discriminantes (índices pronósticos de cada variable) para el grupo sin-complicaciones y para el grupo con complicaciones . Por último se determinó el pronóstico de cada uno de los pacientes de manera objetiva y cuantitativa mediante la suma algebráica de los productos del valor de cada variable por los coeficientes discriminantes correspondientes y el proceso-matemático propio que utiliza el paquete SAS - 79 para calcular la probabilidad (Pr) de desarrollar complicaciones de cada paciente de acuerdo a - la siguiente fórmula (15) :

$$Pr(\text{complicación}) = e^{-0.5\, D_1^2} \quad (e^{-0.5\, D_1^2} + e^{-0.5\, D_0^2})$$

Donde D_1 es el valor de la función discriminante para el grupo uno(con complicaciones) y D_0 el valor correspondiente de esta función para el -- grupo cero (sin complicaciones), mismos que se obtienen de la siguiente - forma : si se denotan por V_1 , V_2 , V_3 , V_4 ..... V_{10} las variables seleccionadas (se precisan 10 sólo como ejemplo) entonces :

$$D_1 = C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2 + C_3 \times V_3 + \ldots\ldots\ldots\ldots + C_{10} \times V_{10} + A_1$$

$$D_0 = C_{1'} \times V_1 + C_{2'} \times V_2 + C_{3'} \times V_3 + \ldots\ldots\ldots\ldots + C_{10'} \times V_{10} + A_0$$

C_1 ; C_2 ; C_3 ..... C_{10} y $C_{1'}$; $C_{2'}$; $C_{3'}$ ..... $C_{10'}$ son los coeficientes correspondientes y los términos constantes A_1 y A_0 conocidos como coeficientes de la función discriminante para el grupo uno (con complicaciones) y para el grupo cero (sin complicaciones) respectivamente .

Con los cálculos finales de este procedimiento se consideró un riesgo-bajo de desarrollar complicaciones o de fallecer cuando el resultado fué-entre 0 y 0.50 y como riesgo elevado cuando fué entre 0.51 y 1 .

Para probar la utilidad del método estadístico en la predicción del riesgo en nuestro estudio se clasificó a cada paciente como verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP), falso negativo (FN);

se consideró VP cuando el procedimiento computado de análisis discriminante clasificó al paciente en el grupo de complicaciones y el enfermo sí -- las tuvo , VN cuando lo clasificó en el grupo sin complicaciones y no las hubo, FP cuando lo clasificó como con complicaciones y no las hubo y como FN cuando se clasificó en el grupo sin complicaciones y sí las hubo . Con estos resultados se determinaron la sensibilidad, especificidad y exactitud de acuerdo a las siguientes fórmulas :

Sensibilidad = VP / VP + FN x 100

Especificidad = VN / FP + VN x 100

Exactitud = VP + VN / N x 100

RESULTADOS

La edad promedio de los 40 pacientes fué de 60 (± 16) años, con mínima - de 27 y máxima de 86 .Veintisiete fueron del sexo femenino y trece del masculino con una relación femenino/masculino de 2.1/1 . (Fig.1) .

Veintiun pacientes tuvieron ictericia menor de dos semanas y diecinueve- mayor de dos semanas de evolución, trece tuvieron fiebre, ocho enfermedad - maligna, cinco hepatomegália, cuatro ascítis y dos encefalopatía, trece padecieron hipertensión arterial y siete diabetes mellitus . De los estudios- de laboratorio los datos más sobresalientes fueron hiperamilasemia en veintisiete pacientes, disminución de la hemoglobina en veinte e hiperglicemia- en veintiuno (Cuadro I) . El promedio de la bilirrubina total en los 40 pacientes fué de 9.5 (± 7.1) mg/dl, treinta y cinco tuvieron aumento de la - fosfatasa alcalina, treinta aumento de la TGP, veintisiete aumento de la -- TGO, diecisiete alargamiento del tiempo de protrombina y dieciseis hipoalbuminemia (Cuadro II).

Se realizaron 35 ultrasonografías (de las cuales 16 mostraron litiásis - vesicular y 13 dilatación de vías biliares) (Fig.2), 15 gamagrafías con Tc-99 (de las que nueve mostraron concentración deficiente y el resto datos inespecíficos), 3 gamagramas con HIDA (dos con exclusión vesicular), 6 colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (dos con coledocolitiásis,- dos con dilatación de colédoco y una con sospecha de cáncer del ámpula de- Vater), 9 colangiografías percutáneas que mostraron obstrucción biliar (-- Fig.3) y 13 TACs (de los que siete mostraron dilatación de vías biliares,-- cuatro con aumento de la cabeza del páncreas, un absceso pancreático y el - resto datos inespecíficos) (Fig.4).

Las intervenciones realizadas más frecuentemente fueron :Colecistectomía con exploración de vías biliares en 19 pacientes, coledocoduodenoanastomósis en 5, coledocoyeyunoanastomósis en "Y" de Roux en 3, colecistectomía simple en 2, exploración de vías biliares sola en un paciente y otras (pancreatectomía, pancreatoduodenectomía, secuestrectomía, etc.) en 10 pacientes .(Cuadro III) .

De los 40 pacientes, 22 tuvieron diversas complicaciones de las cuáles - las más frecuentes fueron : desequilibrio hidroelectrolítico y acidobásico en 11 enfermos, insuficiencia respiratoria en 10, abscesos residuales intra bdominales en 6, hemorragia de tubo digestivo alto en 4, insuficiencia re - nal aguda en 4 y otras menores en 20 pacientes (Cuadro IV) .De los 40 pa - cientes fallecieron once lo que respresenta una mortalidad global de 27.5%.

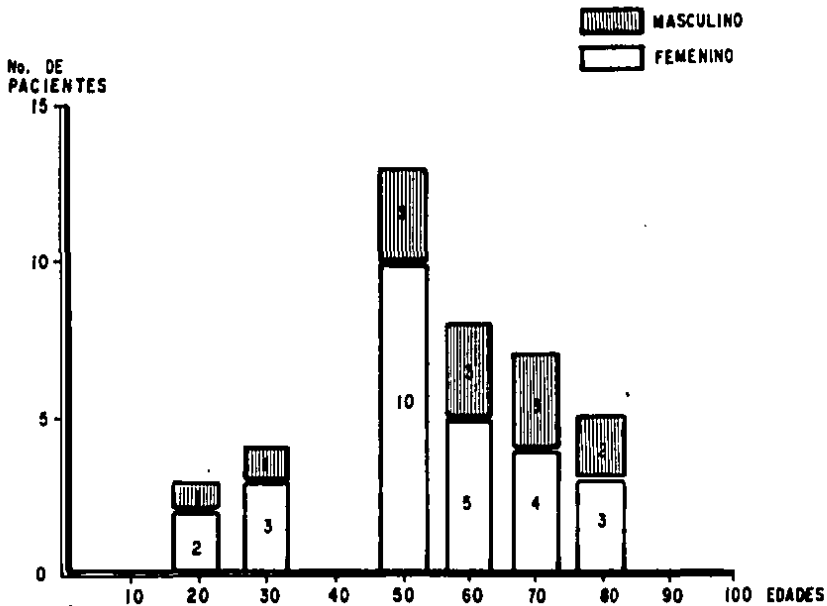
A través de la técnica de análisis de regresión múltiple con el método - step-wise se encontró que las diez variables que tuvieron mayor peso en el valor pronóstico de los pacientes que desarrollaron complicaciones fueron - en orden decreciente las siguientes : edad, tiempo de protrombina, tipo de- cirugía, hipertensión arterial, hemoglobina, presión parcial de oxígeno, -- historia de ictericia mayor de 2 semanas, hepatomegalia, sospecha de enfer- medad maligna y amilasa sérica, las siguientes variables importantes fueron: déficit de base, deshidrogenasa láctica, leucocitósis, irritación peritoneal, creatinina y glucosa.

Mediante el mismo análisis de regresión múltiple se c alcularon el coefi ciente de determinación cuadrática (R^2), que indica el porcentaje de deter- minación del pronóstico de las diez variables al irse combinando en forma - sucesiva, de tal manera que la variable 1 tuvo un valor en la determinación del pronóstico de 12 % y cuando se combinaron las 10 variables de 70 % y al agregar las siete siguientes aumentó hasta 86 % y el valor de las subsecuen tes agregó un valor mínimo por lo que no se tomaron en cuenta, por otra par te se calculó la probabilidad F que indica la influencia del azar en la de- terminación del pronóstico que disminuyó en forma directamente proporcional a la combinación en forma sucesiva de las diez variables, de tal manera que la determinación del pronóstico estuvo influida por el azar con una probabi lidad de 0.0268 cuando se empleó sólo la variable 1 y disminuyó a 0.0001 -- cuando se combinaron las 10 (Cuadro V).

La aplicación del análisis discriminante a las diez variables anteriores permitió calcular los coeficientes de las funciones discriminantes para los dos grupos (con y sin complicaciones) (Cuadro VI), que permiten calcular, de manera objetiva y cuantitativa el riesgo de desarrollar complicaciones - en el paciente individualmente considerado mediante la suma algebráica de-

los productos de cada una de las variables contínuas por los coeficientes de las funciones discriminantes . Mediante las cálculos estadísticos del pronóstico de cada uno de los pacientes del método computado de análisis discriminante, se asignó a cada enfermo al grupo predictivo de complicaciones o al de no complicaciones y de los 40 pacientes, 22 resultaron verdaderos positivos, 16 verdaderos negativos, 2 falsos negativos y ningún falso positivo (Cuadro-VII) . La sensibilidad del procedimiento resultó ser de 91,6 %,la especifi - cidad del 100 % y la exactitud de 95 % .

DISTRIBUCION POR EDADES Y SEXOS DE 40 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA POR ICITERICIA OBSTRUCTIVA



SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOV.
I S S S T E .

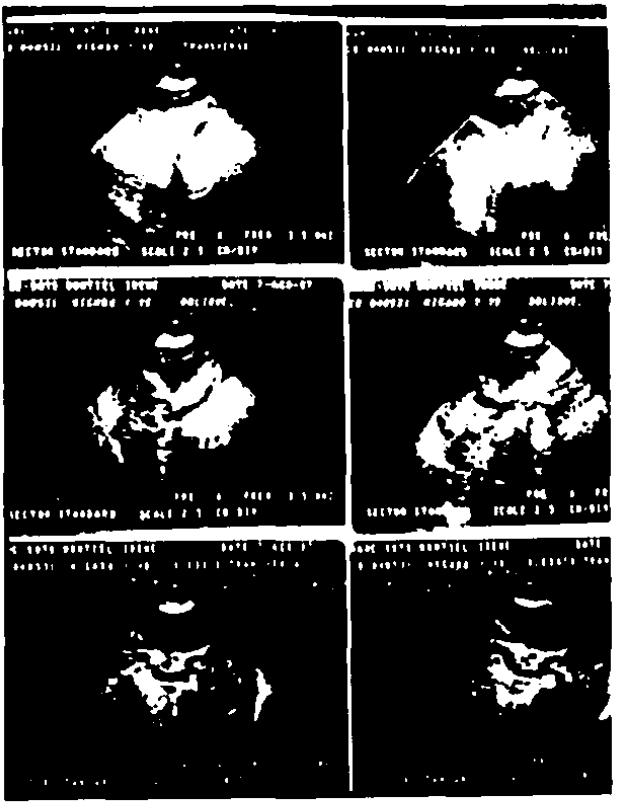


Fig 2 .Ultrasonido de vías biliares donde se aprecia dilatación de colédoco con lito en su interior que proyecta sombra acústica.

Fig 3 .Colangiografía percutánea transhepática que muestra coledocolitiásis y dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas .

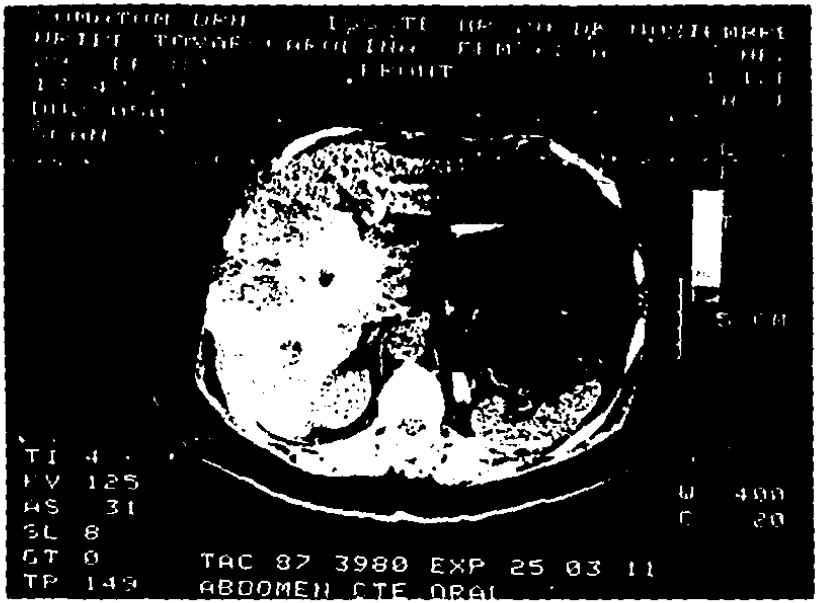


Fig 4 . TAC abdominal donde se demuestra dilatación de vías biliares intrahepáticas secundaria a cáncer de colédoco.

CUADRO I

RESULTADOS DE EXAMENES DE LABORATORIO DE 40 PACIENTES

SOMETIDOS A CIRUGIA POR ICTERICIA OBSTRUCTIVA

ESTUDIO	VALOR NORMAL	RESULTADO ($\bar{X} \pm$ D.E.)
HEMOGLOBINA	15 ± 2 gr / dl	(12.78± 2.08)
LEUCOCITOS	7,800 ± 3,000/mm³	(9,935± 5,379)
GLUCOSA	70 - 110 mg / dl	(131.30± 60.81)
UREA	5 - 25 mg / dl	(16.65± 12.60)
CREATININA	0.5 - 1.4 mg / dl	(1.15± 0.58)
AMILASA	60-80 U Reitman-Frankel	(115.78± 48.75)
SODIO	135 - 153 mEq / l	(139.65± 13.05)
POTASIO	3.5 - 5.3 mEq / l	(3.85± 0.57)
PO_2	60 - 70 mm Hg	(69.39± 14.26)
TPT	30 - 45 seg	(42.40± 15.57)

PO_2: Presión parcial de oxígeno ; TPT : Tiempo parcial de tromboplastina.

CUADRO II

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA DE 40 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA POR ICTERICIA OBSTRUCTIVA

ESTUDIO	VALOR NORMAL	RESULTADO ($\bar{X}$ ± D.E.)
BILIRRUBINA TOTAL	1.0 mg / dl	(9.50 ± 7.14)
BILIRRUBINA DIRECTA	0.4 mg / dl	(6.98 ± 5.07)
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.6 mg / dl	(2.51 ± 2.40)
TGO	10-40 U Reitman - Frankel	(90.32 ± 62.81)
TGP	10 -40 U Reitman - Frankel	(86.72 ± 68.01)
FOSFATASA ALCALINA	50 - 133 mU / ml	(393.70 ± 240.11)
DESHIDROGENASA LACTICA	200-680 U Cabaad-Wroblenski	(204.70 ± 140.06)
COLESTEROL	113-250 mg / dl	(200 .69 ± 71.61)
ALBUMINA	3.5 - 4.5 gr / dl	(3.29 ± 0.61)
GLOBULINA	1.8 - 4.2 gr / dl	(3.68 ± 0.65)
TIEMPO DE PROTROMBINA	80 - 100 %	(78.87 ± 18.72)

TGO ; Transaminasa glutámico-oxálacetica ; TGP : Transaminasa glutámico-pirúvica.

CUADRO III

INTERVENCIONES QUIRURGICAS Y MORTALIDAD EN 40 PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA

TIPO DE CIRUGIA	No. DE PACIENTES	DEFUNCIONES
COLECISTECTOMIA Y EVB	19	5
COLEDOCODUODENOANASTOMOSIS	5	1
COLECISTECTOMIA SIMPLE	2	1
COLEDOCOYEYUNOANASTOMOSIS EN " Y " DE ROUX	3	0
EVB	1	0
OTRAS	10	4

EVB : exploración de vías biliares .

OTRAS : pancreatoduodenectomía, pancreatectomía, secuestrectomía, drenaje de absceso hepático, etc .

CUADRO IV

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN 40 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA POR ICTERICIA OBSTRUCTIVA

COMPLICACIONES	No. DE PACIENTES
1.- DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO Y ACIDO-BASICO	11
2.- INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	10
3.- ABSCESOS RESIDUALES	6
4.- HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO	4
5.- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	4
6.- INSUFICIENCIA HEPATICA	3
7.- FISTULA BILIAR EXTERNA	3
8.- FISTULA DE LIQUIDO DE ASCITIS	3
9.- OTRAS	11

OTRAS : infección de herida quirúrgica, desnutrición, infección de vias urinarias ,insuficiencia cardiaca , arritmias, etc.

CUADRO V

FACTORES DE RIESGO CON MAYOR INFLUENCIA EN ORDEN DECRECIENTE EN EL PRONOSTICO DE 40 PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA IDENTIFICADOS POR ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE

VARIABLE	R^2	F	PROBABILIDAD F
1	0.12	5.31	0.0268
1 a 2	0.22	5.27	0.0097
1 a 3	0.32	5.81	0.0024
1 a 4	0.39	5.66	0.0013
1 a 5	0.43	5.18	0.0012
1 a 6	0.49	5.49	0.0005
1 a 7	0.55	5.79	0.0002
1 a 8	0.58	5.48	0.0002
1 a 9	0.62	5.54	0.0002
1 a 10	0.70	6.78	0.0001

R^2 : Coeficiente de determinación cuadrática

F : Coeficiente de Snedekor

1 : Edad; 2: tiempo de protrombina; 3:tipo de cirugía; 4:hipertensión arterial ; 5 : hemoglobina; 6:presión parcial de oxígeno; 7:história de ictericia; 8:hepatomegalia; 9:presencia de enfermedad maligna y 10 : [illegible] sérica .

CUADRO V

FACTORES DE RIESGO CON MAYOR INFLUENCIA EN ORDEN DECRECIENTE EN EL PRONOSTICO DE 40 PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA IDENTIFICADOS POR ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE

VARIABLE	R^2	F	PROBABILIDAD F
1	0.12	5.31	0.0268
1 a 2	0.22	5.27	0.0097
1 a 3	0.32	5.81	0.0024
1 a 4	0.39	5.66	0.0013
1 a 5	0.43	5.18	0.0012
1 a 6	0.49	5.49	0.0005
1 a 7	0.55	5.79	0.0002
1 a 8	0.58	5.48	0.0002
1 a 9	0.62	5.54	0.0002
1 a 10	0.70	6.78	0.0001

R^2 : Coeficiente de determinación cuadrática

F : Coeficiente de Snedekor

1 : Edad; 2: tiempo de protrombina; 3:tipo de cirugía; 4:hipertensión arterial ; 5 : hemoglobina; 6:presión parcial de oxígeno; 7:história de ictericia; 8:hepato megalia; 9:presencia de enfermedad maligna y 10 : [illegible] sérica .

CUADRO VI

COEFICIENTES DE FUNCIONES DISCRIMINANTES DE LOS 10 FACTORES DE RIESGO CON MAYOR VALOR PRONOSTICO

VARIABLE	COEFICIENTES *	
	PACIENTES SIN COMPLICACIONES	PACIENTES CON COMPLICACIONES
EDAD	0.25852927	0.17739900
TIEMPO DE PROTROMBINA	0.28184692	0.31417913
TIPO DE CIRUGIA	0.92824244	-0.11444620
HIPERTENSION ARTERIAL	+1.98598060	5.87479904
HEMOGLOBINA	0.57853395	1.01482871
PRESION PARCIAL DE OXIGENO	0.34851430	0.49594296
HISTORIA DE ICTERICIA	-2.94514067	-5.86068158
HEPATOMEGALIA	-21.79501121	16.34325335
ENFERMEDAD MALIGNA	0.10347273	0.07682809
AMILASA SERICA	0.64623113	-0!40190832
*FACTOR CONSTANTE	-53.57474128	-56.63731013

CUADRO VII- PRONOSTICO DE COMPLICACIONES EN 40 PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA

OBTENIDO POR ANALISIS DISCRIMINANTE

Paciente	Probabilidad calculada de complicacion		Grupo de asignacion por probabilidad estadistica	Evolucion real	Clasificacion final *
	Si	No			
1	0.9708	0.0292	Complicado	Complicado	VP
2	0.2880	0.7120	No complicado	No complicado	VN
3	0.0187	0.9813	No complicado	No complicado	VN
4	0.7370	0.2630	Complicado	Complicado	VP
5	0.0031	0.9969	No complicado	No complicado	VN
6	0.2837	0.7163	No complicado	No complicado	VN
7	0.3359	0.6641	No complicado	Complicado	FN
8	0.9213	0.0787	Complicado	Complicado	VP
9	0.9933	0.0067	Complicado	Complicado	VP
10	0.8683	0.1317	Complicado	Complicado	VP
11	0.8103	0.1897	Complicado	Complicado	VP
12	0.3285	0.6715	No complicado	No complicado	VN
13	0.0200	0.9800	No complicado	No complicado	VN
14	0.1886	0.8112	No complicado	No complicado	VN
15	0.2608	0.7392	No complicado	Complicado	FN
16	0.8394	0.1606	Complicado	Complicado	VP
17	0.7907	0.2093	Complicado	Complicado	VP
18	0.9615	0.0352	Complicado	Complicado	VP
19	0.0023	0.9977	No complicado	No complicado	VN
20	0.4493	0.5507	No complicado	No complicado	VN
21	0.9536	0.0464	Complicado	Complicado	VP
22	0.9989	0.0011	Complicado	Complicado	VP
23	0.9371	0.0629	Complicado	Complicado	VP
24	0.0001	0.9999	No complicado	No complicado	VN
25	0.6353	0.3647	Complicado	Complicado	VP
26	0.9994	0.0006	Complicado	Complicado	VP
27	0.1725	0.8275	No complicado	No complicado	VN
28	0.9835	0.0165	Complicado	Complicado	VP
29	0.9997	0.0003	Complicado	Complicado	VP
30	0.9951	0.0049	Complicado	Complicado	VP
31	0.9999	0.0001	Complicado	Complicado	VP
32	0.8449	0.1552	Complicado	Complicado	VP
33	0.0012	0.9988	No complicado	No complicado	VN
34	0.0208	0.9792	No complicado	No complicado	VN
35	0.9943	0.0057	Complicado	Complicado	VP
36	0.0045	0.9955	No complicado	No complicado	VN
37	0.9975	0.0025	Complicado	Complicado	VP
38	0.9995	0.0005	Complicado	Complicado	VP
39	0.0207	0.9793	No complicado	No complicado	VN
40	0.2619	0.7381	No complicado	No complicado	VN

VP: Verdadero positivo; VN: Verdadero negativo; FP: Falso positivo; FN: Falso negativo.

DISCUSION

Los resultados de este estudio permiten estimar la expresión global de la severidad de los padecimientos biliares que cursan con obstrucción y - que se someten a cirugía .

Debe recalcarse que estos resultados son de validéz para este grupo particular de pacientes y que las relaciones cuantitativas exactas y el desarrollo de complicaciones o de defunción obtenidas en nuestra muestra pueden no ser idénticas a las de otras series más numerosas o con características diferentes como la presencia de otros padecimientos, cirujanos con experiencia diferente, recursos de hospitales o si las proporciones de cirugía electiva y de urgencia varian, lo que implicaría por una parte ampliar la muestra de estudio y probar su utilidad en otras poblaciones. A pesar de estas limitaciones, pensamos que la aportación que puede resultar más trascendente de nuestro estudio es que hemos obtenido una evaluación objetiva y cuantificable del valor pronóstico de variables clínicas, bioquímicas disponibles en cualquier hospital general que aunque sofisticadas por requerir de auxilios computarizados para facilitar los cálculos y evitar errores, son los métodos más precisos y confiables para este tipo de evaluaciones ya que otros informes de la literatura (10,12,16) aunque útiles en cierta medida, no permiten una evaluación objetiva ni establecen la interrelación de diferentes variables en el pronóstico de los - enfermos considerados individualmente o por grupos, ni permiten comparar-resultados de diferentes series debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos y dificultan la evaluación de resultados de diferentes modalidades de terapéutica médica o quirúrgica .

Debe también hacerse notar que algunas variables con influencia decisiva en el pronóstico no fueron controladas en este estudio y por lo tanto-no se pudieron evaluar de manera objetiva, por ejemplo la experiencia del cirujano, ya que indudablemente los resultados pueden ser mejores si el - paciente es intervenido quirúrgicamente por un especialista de manera electiva que si es operado de urgencia por un médico residente (17), también debe señalarse que se incluyeron las 40 variables que se consideraron --

útiles a priori, aunque pudieron incluirse muchas más que evalúan el estado nutricional o las alteraciones histológicas del hígado y no sólo los diag - nósticos histológicos .

La mortalidad operatoria en esta serie de 40 pacientes fué de 27.5 %, ligeramente superior a lo informado en otras series para este tipo de pacientes (18). Los resultados obtenidos confirman la necesidad de instituir una valoración preoperatoria adecuada por el elevado riesgo quirúrgico de pre - sentar complicaciones y defunción en este grupo de enfermos.

Desde 1934 Heuer y cols.(19) señalaron una serie de factores que podían influir en la sobrevida de los pacientes ictéricos sometidos a cirugía y -- destacaron la presencia de cirrosis hepática, complicaciones anestésicas, - edad del paciente y errores en el manejo quirúrgico .En 1952 Glenn y Hays - (20), McSherry y Glenn en 1980 (3) y más recientemente Pitt y Cameron (10), han destacado la importancia que tiene la influencia de ciertos factores -- cada vez en mayor número en el pronóstico de sobrevida de pacientes ictéricos operados .

De los resultados de los exámenes de laboratorio, cabe mencionar, que -- dentro de las pruebas de función hepática sobresalen la elevación de la fosfatasa alcalina y alargamiento del tiempo de protrombina, como resultado directo esperado de la obstrucción biliar extrahepática, aunque también se -- observó elevación de ambas transaminasas en buen número de los pacientes lo que no es habitual; el aumento de estas generalmente indican necrosis hepática y son utilizadas para diferenciar enfermedad hepatocelular de obstructiva, aunque Gardner y cols.(21) han descrito su elevación en enfermedades- obstructivas, sin precisar en forma clara su mecanismo patológico .

En esta serie con la ayuda del método de análisis de regersión múltiple- (step-wise) se analizaron las 40 variables anteriormente señaladas y se seleccionaron las diez que tuvieron mayor peso en el pronóstico de los pacientes ictéricos que se someten a cirugía . En primer término se encontró la - edad . Es un hecho que los pacientes geriátricos tienen una morbimortalidad mayor que los pacientes de menor edad como consecuencia de que el anciano -

tiene una reserva fisiológica reducida de órganos y sistemas y que generalmente coexisten en él un gran número de padecimientos concomitantes (17,22, 23). Por otra parte, la frecuencia de colecistopatías y enfermedades de -- las vías biliares aumenta considerablemente con la edad, en no pocas ocasiones al momento del diagnóstico el paciente se encuentra en malas condiciones generales, ya sea por la evolución de la misma enfermedad, descompensación de enfermedades concomitantes o ambas, por lo que se retrasa la cirugía en espera de una buena respuesta al tratamiento médico inicial.

Blamey y cols.(16) en un estudio de 186 pacientes ancianos ictéricos enquienes se realizó cirugía de las vías biliares (excluyendo colecistectomía simple) encontró un porcentaje de mortalidad de 23.6 %.

Otro factor de riesgo identificado fué el tiempo de protrombina.Lindenauer y cols.(1) mensionan que su disminución por debajo del 50 % puede asociarse con la presencia de complicaciones en estos pacientes; sin embargo - Pitt y cols.(10), ni Dixon (7) consideraron a este parámetro de importancia.

Chaudry y Clemens (24) señalaron que los pacientes con hiperbilirrubinemia importante y de larga evolución generalmente cursan con endotoxemia por bacterias Gram negativas, y alteraciones en la permeabilidad en la mucosa - gastrointestinal que permite su entrada al torrente circulatorio y produce-alteraciones en el sistema reticuloendotelial hepático (células de Kupffer) con la consiguiente diseminación generalizada y se manifiesta como sepsis - con la consecuente alteración en los tiempos de coagulación y otros parámetros como acidosis metabólica, falla renal, respiratoria, etc.

Otro factor de riesgo fué la presencia de hipertensión arterial, que como es sabido es más frecuente en pacientes mayores de 60 años de edad y que según la ASA (Sociedad Americana de Anestesiología)(17) contribuye a elevar el riesgo quirúrgico, por su relación directa con enfermedad aterosclerótica generalizada. Harnes y cols.(22) observaron en un estudio de 118 pacientes mayores de 65 años de edad con enfermedad del tracto biliar que aproximadamente un 29.7 % tenían hipertension arterial y 31.4 % enfermedad - coronaria . Así mismo, se ha informado que en dichos pacientes existen diferentes grados de enfermedad pulmonar crónica con la consecuente repercusión en la hematosis y suelen observarse primordialmente alteraciones gasométricas del tipo de hipoxia que se manifiesta como una presión parcial de-oxígeno baja .

Pitt y cols.(10) encontraron en su estudio que la anemia (hemoglobina menor de 10 grs/dl) es un parámetro útil para evaluar el estado nutricional de pacientes con ictericia obstructiva y asociada frecuentemente a la existencia de enfermedad maligna . Al respecto Dixon (7) en su estudio de análisis de regresión logística múltiple para determinar cuáles factores pronósticos influyen en el desarrollo de hemorragia de tubo digestivo alto en pacientes ictéricos sometidos a cirugía, encontró que los más importantes fueron :presencia de enfermedad maligna, disminución del hematócrito y leucocitósis mayor de 10,000 /mm^3 . Pellegrini y cols.(25) hacen referencia especial a la presencia de cáncer como factor de mal pronóstico en estos enfermos, puesto que cursan con mayor deterioro de sus condiciones generales, sepsis biliar, mayor grado de ictericia y la realización de la técnica quirúrgica fué mucho más compleja y peligrosa que en los casos de enfermedad benigna .

El siguiente factor de riesgo fué la duración de la ictericia mayor de dos semanas, Pitt y cols.(10) encontraron que este factor aumentó el riesgo por la elevada frecuencia de sepsis dentro de la vía biliar ,por el efecto deletéreo sobre la función hepática, sobre funciones de defensa linfocitária ,etc. Los pacientes con ictericia obstructiva son suceptibles al choque séptico postoperatorio por alteraciones en la función miocárdica observada en estudios experimentales en cánidos, debido a que la colemia provoca una función inadecuada en la contractilidad de la fibra miocárdica especialmente del ventrículo izquierdo, además de que interfiere con la respuesta contráctil del miocardio a los efectos de los agentes simpaticomiméticos (efecto cardiodepresor) (26).

Por otra parte la hiperbilirrubinemia importante y de larga evolución altera la función renal (6),lo que se explica por la elevada asociación de endotoxemia que presentan los pacientes ictéricos especialmente por bacterias Gram negativas a nivel del parénquima renal, lo que provoca redistribución de flujos sanguíneos intrarrenales, vasoconstricción renal y depósitos de fibrina en la membrana basal que conducen a necrosis cortical y tubular.

Otro factor de riesgo identificado por el análisis de regresión múltiple pero no por el análisis discriminante fué la presencia de hepatomegália ---

Existen varios informes en la literatura mindial en donde la hepatomegália es uno de los hallazgos más frecuentes a la exploración física en pacientes ictéricos por carcinoma primario de vesícula y vías biliares(27,28), debido a que el hígado es el sitio más frecuente de metástasis junto con los gánglios linfáticos regionales . Thorbjarnarson (29) y Gibby (27) han encontrado hepatomegália en un 25 a 81 % y 35 % respectivamente en pacientes con cáncer de vías biliares .

Finalmente la amilasa sérica resultó ser otro de los factores de riesgo identificados .Clínicamente está bien reconocido que puede existir niveles elevados de amilasa sérica en pacientes con colecistítis o coledocolitiásis (30,31). Blamey y cols. (32) empleando en forma similar el método de análisis de regresión múltiple (step-wise) para la identificación temprana de pacientes con pancreatítis de etiología biliar usando solamente factores clínicos y bioquímicos, encontró que cinco factores tuvieron significancia predictiva en este estudio, los cuales fueron : amilasemia, fosfatasa alcalina elevada, edad mayor de 50 años, sexo femenino y elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética .

Debido a que se requiere expresar de manera objetiva y de forma precisa el pronóstico de los pacientes que se someten a cirugía por ictericia obstructiva, se emplearon los métodos estadísticos señalados, para calcular los índices de riesgo de complicaciones y consecuentemente de mortalidad y los resultados nos permiten considerar que la sensibilidad, la especificidad y exactitud (91.6 %, 100 % y 95 % respectivamente) son altamente aceptables ; sin embargo pensamos que de las diez variables seleccionadas, algunas pueden no ser del todo confiables, ya que por ejemplo la variable tipo de cirugía tuvo una influencia importante en el pronóstico debido posiblemente a la magnitud y complejidad de algunas cirugías realizadas o bien a la gravedad de los enfermos en los que sólo pudieron hacerse procedimientos giagnósticos tales como laparotomía y toma de biopsia . Asímismo la presencia de hipertensión arterial se fundamentó básicamente en los antecedentes señalados por los pacientes o por el registro de la presión arterial a su ingreso . En similar situación se encuentra la presencia de hepatomegália por la subjetividad del explorador clínico para recabar dicho dato .

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Otra de las variables seleccionadas, la sospecha de enfermedad maligna,-- se incluyó originalmente por considerar que dicho diagnóstico clínico no -- comprobado pudiera tener, como resultó, influencia en el pronóstico, sin embargo la validez es dudosa debido a que en los 8 enfermos en los que estuvo presente no hubo confirmación histológica .Por otra parte, el tamaño de la - muestra impone algunas limitaciones en la aceptación definitiva de las observaciones .

Los resultados de este trabajo constituyen un informe preliminar sobre la evaluación de pronóstico en pacientes quirúrgicos con ictericia obstructiva- y debido al pequeño tamaño de la muestra no se hicieron cálculos de riesgo - relativo, por lo que es recomendable realizar otros estudios prospectivos -- con muestras mayores y en diferentes poblaciones para que finalmente pueda emitirse una clasificación de severidad . De cualquier manera, por las razones antes señaladas consideramos que de las diez variables seleccionadas en- nuestro estudio debemos eliminar el tipo de cirugía (por la influencia no -- controlada que ejercieron las diferentes operaciones, porque fueron realizadas por diferentes cirujanos de una sola institución y porque la evaluación- de pronóstico debe ser preoperatoria), la hipertensión arterial por la falta de definición en su clasificación por rangos, la hepatomegália por la subjetividad del investigador y la sospecha de enfermedad maligna por no haber tenido comprobación histológica .

Al eliminar estas variables quedarían seis y proponemos agregar las siguientes que tuvieron mayor valor pronóstico mediante el análisis de regresión -- múltiple y que son : déficit de base, deshidrogenasa láctica, leucocitósis,- fiebre mayor de 38°C, creatinina y glucosa sérica . Finalmente proponemos la determinación del pronóstico de este tipo de pacientes mediante la identificación de las siguientes variables : edad, tiempo de protrombina, hemoglobina, presión parcial de oxígeno, ictericia mayor de dos semanas, amilasa, déficit de base, deshidrogenasa láctica, leucocitósis, presencia de fiebre mayor de 38 °C, creatinina y glucosa . Esta clasificación deberá someterse a - prueba con muestras de población más grandes y en diversas instituciones, -- con análisis de riesgo relativo por intervalos de las variables para determinar su utilidad real.

CONCLUSIONES

1.- Debe realizarse una evaluación preoperatoria del pronóstico en todos los pacientes con ictericia obstructiva.

2.- Recomendamos la evaluación preoperatoria del pronóstico mediante la identificación de las siguientes variables ;edad, tiempo de protrombina, hemoglobina, presión parcial de oxígeno, ictericia mayor de -- dos semanas, amilasa sérica, déficit de base, deshidrogenasa láctica, leucocitósis, fiebre mayor de 38 °C, creatinina y glucosa .

3.- Se requieren otras investigaciones prospectivas para determinar el-- valor real de los parámetros arriba enunciados .

REFERENCIAS

1.- Lindeneuer SM, Child Ch. Disturbances of liver function in biliary tract disease. Surg Gynecol Obstet 1966·123:1206.

2.- Schwartz SI. Biliary tract surgery and cirrosis:A critical combination. Surgery 1981;90:677.

3.- McSherry CK, Gleen F. The incidence and causes of death following surgery for nonmalignant biliary tract disease. Ann Surg 1980;191:271.

4.- Scher HS, Scott CE .Complications of biliary tract surgery. Am J Surg 1987;53:16 .

5.- Wittenstein BH, Giacchino JL, Pickleman JB,et al. Obstructive jaundice.The necessity for improved manegemant. Am Surg 1981;47:116.

6.- Cahill CJ. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice .Br J Surg 1983;70:590.

7.- Dixon JM, Amstrong CP, Duffy SW, Elton RA, Davies GC.Upper gastrointestinal bleeding.A significant complication after surgery for relief of obstructive jaundice. Ann Surg 1984; 199:271.

8.- Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic -- drainage of the biliary tract.Technique and results in 104 cases. Gastroenterology 1978;74:554.

9.- Buckwater JA, Lawton RL, Tidrick RT. Bypass operation forneoplasic biliary tract obstruction . Am J Surg 1965;109 : 100.

10.- Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery .Am J Surg 1981 ; 141:86.

11.- Reiss R, Ceutch AA, Nudelman I, Kott I. Statistical valueof various clinical parameters in predicting the presenceof choledochal stones. Surg Gynecol Obstet 1984;159:273.

12.- Dixon JM, Amstrong CP, Duffy SW, Davies GC. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive

jaundice a review of 373 patients .Gut 1983;24:845.

13.- Klecka WB,In :Nie NH, Hull Ch, Jenkins JG, et al.eds.SPSS Statistical Package for the Social Science, 2end ed.Toronto:Mc - graw-Hill Book Co 1975 :434.

14.- Helwing JT, Council KA, eds. Discrimination procedure. SAS users guide. North Carolina :SAS institute INC.,1979:183.

15.- Méndez I, Rodríguez S. Análisis discriminante "dos ejemplos - en medicina ",serie comunicaciones técnicas No. 179, IIMAS ,- UNAM :1978 .

16.- Blamey SL, Fearson KCh, Gilmour WH, Osborne DH, Carter DC.Prediction of risk in biliary surgery . Br J Surg 1983;70:535.

17.- Pérez FC, Sentíes CS, Gutiérrez MC, Tavares EV, Castro RM. Colecistectomía y cirugía biliar en el anciano . Rev. Gastroenterol Méx. 1986;51:93.

18.- Pitt HA, Gómes AS, Lois JF, Mann LL, Deutsch LS, Longmire WP. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost ?.Ann Surg 1985;201:545.

19.- Heuer GJ. The factors leading to death in operations upon the gallbladder and bile ducts . Ann Surg 1934;99:881.

20.- Glenn F, Hays DM .The causes of death following biliary tract surgery for nonmalignant disease . Surg Gynecol Obstet 1952 ; 94:283.

21.- Gardner B,.Marked elevation of serum transaminases in obstructive jaundice . Am J Surg 1966 ;111:575.

22.- Harness JK, Strodel WE, Talsma CE. Symptomatic biliary tract-disease in elderly patient. Am Surg 1986;52:442.

23.- Sullivan DM, Hood TR, Griffen WO. Biliary tract surgery in -- the elderly . Am J Surg 1983;70:535.

24.- Chaudry IH, Clemens MG, Bauce AE. Cellular and subcellular -- function of the liver and other vital organs in sepsis and septic shock en :Sibbald WL, Sprung ChL, eds. Prospectives on - septic and septic shock .1st ed .Fullerton Calif: Society of critical care medicine 1986:61.

25.- Pellegrini CA, Allegra P, Bongard FS, Way LW. Risk of biliary surgery in patients with hyperbilirrubinemia . Am J Surg 1987;

164:111.

26.- Green J, Beyar R, Sideman S, Mordechovitz D. The "Jaundice heart". A possible explanation for postoperative-shock in obstructive jaundice . Surgery 1986;100:14.

27.- Gibby DG, Hanks JB, Wanebo HJ et al.Bile duct carcinoma. Ann Surg 1985;202:139.

28.- Beltz WR, CondonRE . Primary carcinoma of the gallbladder. Ann Surg 1974;180:180.

29.- Thorbjarnarson B. Carcinoma of the bile ducts. Cancer 1959;12:708.

30.- Adams JT, Libertino JA, Schwartz SI. Significance of - an elevated serum amylase . Surgery 1968;63:872.

31.- Sánchez UR, Rousselot LM, Gianelli S. The significan - ce of pancreatitis accompanying acute cholecystitis . Ann Surg 1956;44:144 .

32.- Blamey SL, Osborne DH, Gilmour WH, O'Neil J, Carter DC, Imrie CW. The early identification of patients with -- gallstone associated pancreatitis using clinical and - biochemical factors only .Ann Surg 1985;202:572.