



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA EN EL ÁREA DE SALUD DE
VALLADOLID OESTE: CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN
TRAS DIFERENTES ABORDAJES TERAPÉUTICOS**

Presentada por MARÍA VICTORIA BUSTO BEA para optar
al grado de doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
ROCÍO ALLER DE LA FUENTE

VALLADOLID, MAYO DE 2016

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A quienes han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral:

-La directora de esta tesis, la Dra. Rocío Aller De la Fuente, por su consejo y su buen criterio.

-El Dr. Agustín Caro-Patón Gómez, sin cuya desinteresada colaboración este proyecto no habría salido adelante. Gracias por tu paciencia, tu buen humor y tu apoyo.

-El Dr. Manuel Pérez-Miranda Castillo, experto en el tema que trata esta tesis, por estar a mi disposición para resolver todas las dudas me que han ido surgiendo a lo largo del camino.

-El Dr. Manuel González Sagrado, por su experto consejo en materia de estadística, imprescindible para el desarrollo de la tesis.

A mi padre, por su apoyo y su buen humor, a mi madre, porque espero que hacerle sentir orgullosa, y a mi novio, por su comprensión.

A todos los pacientes cuya historia clínica ha sido utilizada en este trabajo, sin los cuales no hubiera sido posible llevarlo a cabo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.-EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.1.-Prevalencia de colelitiasis	3
1.2.-Incidencia de colelitiasis	5
1.3.-Factores de riesgo de colelitiasis	6
1.3.1.-Factores genéticos	6
1.3.2.-Edad	6
1.3.3.-Sexo.....	7
1.3.4.-Raza	7
1.3.5.-Dieta.....	8
1.3.6.-Paridad y hormonas femeninas	8
1.3.7.-Obesidad y pérdida de peso	9
1.3.8.- <i>Diabetes mellitus</i> y perfil lipídico	10
1.3.9.-Otras patologías	10
1.3.10.-Fármacos.....	11
1.4.-Incidencia de colecistitis aguda litiásica.....	11
1.5.-Factores de riesgo de colecistitis aguda litiásica	12
1.5.1.-Antecedentes de dolor biliar	12
1.5.2.-Edad	14
1.5.3.-Sexo.....	15
1.5.4.- <i>Diabetes mellitus</i>	16
1.5.5.-Obesidad	17
1.5.6.-Otros	17
2.-FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	18
2.1.-Obstrucción del conducto cístico.....	19
2.2.-Papel de la bilis supersaturada de colesterol	20
2.3.-Efecto de las sales biliares hidrofóbicas.....	22
2.4.-Naturaleza del proceso inflamatorio	23
2.5.-Infección bacteriana.....	24
2.6.-Anatomía patológica	25
3.-CLÍNICA.....	26
3.1.-Síntomas y signos.....	26

3.2.-Grados de gravedad	29
3.3.-Evolución y pronóstico	31
4.-DIAGNÓSTICO	33
4.1.-Datos de laboratorio	33
4.2.-Técnicas de imagen	34
4.2.1.-Ecografía abdominal	34
4.2.2.-Colescintigrafía.....	38
4.2.3.-Tomografía computerizada abdominal.....	42
4.2.4.-Resonancia nuclear magnética abdominal	44
4.2.5.-Otras técnicas.....	48
4.3.-Criterios diagnósticos de colecistitis aguda litiásica	48
5.-TRATAMIENTO	50
5.1.-Medidas generales, analgesia y antibioterapia	52
5.2.-Drenaje vesicular.....	63
5.2.1.- Drenaje vesicular percutáneo	63
5.2.2.-Drenaje vesicular endoscópico	68
5.2.3.-Comparación entre el drenaje vesicular percutáneo y endoscópico	75
5.3.-Colecistectomía.....	76
5.3.1.-Vía de abordaje	76
5.3.2.-Momento de realización	80
5.3.3.-Complicaciones	84
5.3.4.-Conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta.....	86
5.3.5.-Colecistectomía por minilaparotomía	87
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	91
1.-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	93
2.-OBJETIVOS.....	94
MATERIAL Y MÉTODOS	97
1.-DISEÑO DEL ESTUDIO	99
2.-ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	99
2.1.-Población accesible	99
2.2.-Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes	99
2.3.-Muestreo.....	100
2.4.-Población diana a la que se pretende extrapolar los resultados	100
3.-RECOGIDA DE LOS DATOS	100

4.-VARIABLES ANALIZADAS	102
4.1.-Características demográficas	102
4.2.-Antecedentes médicos.....	102
4.2.1.-Hábitos tóxicos.....	102
4.2.2.-Antecedentes de patología no biliar.....	103
4.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	105
4.2.4.-Antecedentes de patología biliar	105
4.3.-Episodio índice	106
4.3.1.-Manifestaciones clínicas	106
4.3.2.-Datos de laboratorio	107
4.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	108
4.3.4.-Estudios microbiológicos	109
4.3.5.-Patología biliopancreática concurrente.....	109
4.3.6.-Gravedad.....	110
4.3.7.-Tratamiento	111
4.3.8.-Complicaciones del tratamiento.....	111
4.4.-Anatomía patológica vesicular.....	112
4.5.-Tiempo de seguimiento	112
4.6.-Recurrencias.....	112
4.6.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	112
4.6.2.-Recurrencias postratamiento	114
4.7.-Tiempo de estancia hospitalaria	115
4.8.-Mortalidad durante el seguimiento.....	115
5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	115
5.1.-Recogida de los datos	115
5.2.-Tratamiento de los datos	116
5.2.1.-Estadística descriptiva.....	116
5.2.2.-Estadística inferencial	116
5.2.3.-Análisis de supervivencia	117
6.-ASPECTOS ÉTICOS	117
7.-BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	118
RESULTADOS	121
A)ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	123
1.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	123

1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	123
1.2.-Sexo	123
2.-ANTECEDENTES MÉDICOS.....	124
2.1.-Hábitos tóxicos.....	124
2.2.-Antecedentes de patología no biliar	124
2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	125
2.4.-Antecedentes de patología biliar	126
3.-EPISODIO ÍNDICE.....	129
3.1.-Manifestaciones clínicas	129
3.2.-Datos de laboratorio	129
3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	130
3.4.-Estudios microbiológicos	131
3.5.-Patología biliopancreática concurrente.....	133
3.6.-Gravedad.....	133
3.7.-Tratamiento	134
3.8.-Complicaciones del tratamiento	136
4.-ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	140
5.-RECURRENCIAS.....	140
5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	140
5.2.-Recurrencias postratamiento	144
6.-ESTANCIA HOSPITALARIA.....	144
7.-MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	145
8.-TIEMPO DE SEGUIMIENTO	146
B)ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	147
1.-ANÁLISIS POR EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL EPISODIO ÍNDICE.....	147
1.1.-Características demográficas	147
1.1.1.-Sexo.....	147
1.2.-Antecedentes médicos.....	147
1.2.1.-Hábitos tóxicos.....	147
1.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	148
1.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	149
1.2.4.-Antecedentes de patología biliar	149
1.3.-Episodio índice	150
1.3.1.-Manifestaciones clínicas	150

1.3.2.-Datos de laboratorio	151
1.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	152
1.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	153
1.3.5.-Gravedad.....	154
1.3.6.-Tratamiento	154
1.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	156
1.4.-Anatomía patológica vesicular.....	156
1.5.-Recurrencias.....	156
1.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	156
1.5.2.-Recurrencias postratamiento	157
1.6.-Estancia hospitalaria	158
1.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	158
2.-ANÁLISIS POR SEXO.....	159
2.1.-Características demográficas	159
2.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	159
2.2.-Antecedentes médicos.....	159
2.2.1.-Hábitos tóxicos.....	159
2.2.2.-Antecedentes de patología no biliar.....	159
2.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	160
2.2.4.-Antecedentes de patología biliar.....	160
2.3.-Episodio índice	161
2.3.1.-Manifestaciones clínicas	161
2.3.2.-Datos de laboratorio	162
2.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	163
2.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	164
2.3.5.-Gravedad.....	165
2.3.6.-Tratamiento	165
2.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	166
2.4.-Anatomía patológica vesicular.....	166
2.5.-Recurrencias.....	166
2.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	166
2.5.2.-Recurrencias postratamiento	167
2.6.-Estancia hospitalaria	168
2.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	168

3.-ANÁLISIS POR RIESGO ANESTÉSICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ASA	169
3.1.-Características demográficas	169
3.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	169
3.1.2.-Sexo	169
3.2.-Antecedentes médicos.....	169
3.2.1.-Hábitos tóxicos.....	169
3.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	170
3.2.3.-Antecedentes de patología biliar	170
3.3.-Episodio índice	172
3.3.1.-Manifestaciones clínicas	172
3.3.2.-Datos de laboratorio	172
3.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	174
3.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	174
3.3.5.-Gravedad.....	175
3.3.6.-Tratamiento	175
3.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	177
3.4.-Anatomía patológica vesicular.....	177
3.5.-Recurrencias.....	177
3.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	177
3.5.2.-Recurrencias postratamiento	178
3.6.-Estancia hospitalaria	179
3.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	179
4.-ANÁLISIS POR GRAVEDAD DEL EPISODIO ÍNDICE	180
4.1.-Características demográficas	180
4.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	180
4.1.2.-Sexo	180
4.2.-Antecedentes médicos.....	180
4.2.1.-Hábitos tóxicos.....	180
4.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	181
4.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	181
4.2.4.-Antecedentes de patología biliar	181
4.3.-Episodio índice	182
4.3.1.-Manifestaciones clínicas	182
4.3.2.-Datos de laboratorio	183

4.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	184
4.3.4.-Patología biliopancreática concurrente	185
4.3.5.-Tratamiento	185
4.3.6.-Complicaciones del tratamiento	186
4.4.-Anatomía patológica vesicular	187
4.5.-Recurrencias.....	187
4.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	187
4.5.2.-Recurrencias postratamiento	188
4.6.-Estancia hospitalaria	188
4.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	189
5.-ANÁLISIS POR TIPO DE TRATAMIENTO DEL EPISODIO ÍNDICE.....	189
5.1.-Características demográficas	190
5.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	190
5.1.2.-Sexo	190
5.2.-Antecedentes médicos.....	190
5.2.1.-Hábitos tóxicos.....	190
5.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	191
5.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	191
5.2.4.-Antecedentes de patología biliar	192
5.3.-Episodio índice	193
5.3.1.-Manifestaciones clínicas	193
5.3.2.-Datos de laboratorio	193
5.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	194
5.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	195
5.3.5.-Gravedad.....	195
5.3.6.-Tratamiento	196
5.3.7.-Complicaciones del tratamiento	196
5.4.-Anatomía patológica vesicular	198
5.5.-Recurrencias.....	198
5.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	198
5.5.2.-Recurrencias postratamiento	199
5.6.-Estancia hospitalaria	200
5.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	200
6.- ANÁLISIS POR REALIZACIÓN O NO DE COLECISTECTOMÍA Y MOMENTO DE LA MISMA.	201

6.1.-Características demográficas	201
6.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	201
6.1.2.-Sexo	201
6.2.-Antecedentes médicos.....	201
6.2.1.-Hábitos tóxicos.....	201
6.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	202
6.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	203
6.2.4.-Antecedentes de patología biliar	203
6.3.-Episodio índice	204
6.3.1.-Manifestaciones clínicas	204
6.3.2.-Datos de laboratorio	205
6.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	206
6.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	207
6.3.5.-Gravedad.....	208
6.3.6.-Tratamiento	208
6.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	209
6.4.-Anatomía patológica vesicular.....	209
6.5.-Recurrencias.....	210
6.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	210
6.5.2.-Recurrencias postratamiento	211
6.6.-Estancia hospitalaria	212
6.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	212
7.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA	213
7.1.-Características demográficas	213
7.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	213
7.1.2.-Sexo	213
7.2.-Antecedentes médicos.....	213
7.2.1.-Hábitos tóxicos.....	213
7.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	214
7.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	214
7.2.4.-Antecedentes de patología biliar	215
7.3.-Episodio índice	216
7.3.1.-Manifestaciones clínicas	216
7.3.2.-Datos de laboratorio	216

7.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	218
7.3.4.-Patología biliopancreática concurrente	218
7.3.5.-Gravedad.....	219
7.3.6.-Tratamiento	219
7.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	221
7.4.-Anatomía patológica vesicular.....	221
7.5.-Estancia hospitalaria	222
7.6.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	222
7.7.-Análisis multivariante.....	222
7.8.-Análisis de supervivencia	224
8.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA COMPLICADA	227
8.1.-Características demográficas	227
8.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	227
8.1.2.-Sexo.....	227
8.2.-Antecedentes médicos.....	227
8.2.1.-Hábitos tóxicos.....	227
8.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	228
8.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	229
8.2.4.-Antecedentes de patología biliar	229
8.3.-Episodio índice	230
8.3.1.-Manifestaciones clínicas	230
8.3.2.-Datos de laboratorio	231
8.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	232
8.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	232
8.3.5.-Gravedad.....	233
8.3.6.-Tratamiento	233
8.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	235
8.4.-Anatomía patológica vesicular.....	235
8.5.-Estancia hospitalaria	236
8.6.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	236
8.7.-Análisis multivariante.....	237
8.8.-Análisis de supervivencia	238
9.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA DE COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA	241
9.1.-Características demográficas	241

9.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	241
9.1.2.-Sexo	241
9.2-Antecedentes médicos.....	241
9.2.1.-Hábitos tóxicos.....	241
9.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	242
9.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	243
9.2.4.-Antecedentes de patología biliar	243
9.3.-Episodio índice	244
9.3.1.-Manifestaciones clínicas	244
9.3.2.-Datos de laboratorio	245
9.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	246
9.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	246
9.3.5.-Gravedad.....	247
9.3.6.-Tratamiento	247
9.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	249
9.4.-Anatomía patológica vesicular.....	249
9.5.-Recurrencias.....	250
9.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	250
9.5.2.-Recurrencias postratamiento	251
9.6.-Estancia hospitalaria	251
9.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	252
9.8.-Análisis multivariante.....	252
9.9.-Análisis de supervivencia	253
10.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA POSTRATAMIENTO.....	257
10.1.-Características demográficas	257
10.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	257
10.1.2.-Sexo.....	257
10.2-Antecedentes médicos.....	258
10.2.1.-Hábitos tóxicos.....	258
10.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	258
10.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	259
10.2.4.-Antecedentes de patología biliar	259
10.3.-Episodio índice	260
10.3.1.-Manifestaciones clínicas	260

10.3.2.-Datos de laboratorio	261
10.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	262
10.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	263
10.3.5.-Gravedad.....	264
10.3.6.-Tratamiento	264
10.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	266
10.4.-Anatomía patológica vesicular.....	266
10.5.-Estancia hospitalaria	266
10.6.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento	267
11.-ANÁLISIS POR MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	267
11.1.-Características demográficas	267
11.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	267
11.1.2.-Sexo.....	268
11.2.-Antecedentes médicos.....	268
11.2.1.-Hábitos tóxicos.....	268
11.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	268
11.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	269
11.2.4.-Antecedentes de patología biliar.....	269
11.3.-Episodio índice	270
11.3.1.-Manifestaciones clínicas	270
11.3.2.-Datos de laboratorio	271
11.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	273
11.3.4.-Patología biliopancreática concurrente.....	273
11.3.5.-Gravedad.....	274
11.3.6.-Tratamiento	274
11.3.7.-Complicaciones del tratamiento.....	276
11.4.-Anatomía patológica vesicular.....	276
11.5.-Recurrencias.....	276
11.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	276
11.5.2.-Recurrencias postratamiento	277
11.6.-Estancia hospitalaria	278
12.-ANÁLISIS POR MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO ATRIBUIBLE A PROBLEMAS BILIARES.....	279
12.1.-Características demográficas	279

12.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	279
12.1.2.-Sexo	279
12.2.-Antecedentes médicos	279
12.2.1.-Hábitos tóxicos	279
12.2.2.-Antecedentes de patología no biliar	280
12.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice	281
12.2.4.-Antecedentes de patología biliar	281
12.3.-Episodio índice	282
12.3.1.-Manifestaciones clínicas	282
12.3.2.-Datos de laboratorio	283
12.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	284
12.3.4.-Patología biliopancreática concurrente	285
12.3.5.-Gravedad	286
12.3.6.-Tratamiento	286
12.3.7.-Complicaciones del tratamiento	288
12.4.-Anatomía patológica vesicular	288
12.5.-Recurrencias	289
12.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	289
12.5.2.-Recurrencias postratamiento	290
12.6.-Estancia hospitalaria	290
DISCUSIÓN	293
1.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	296
1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice	296
1.2.-Sexo	296
2.-ANTECEDENTES PERSONALES	297
2.1.-Antecedentes de patología no biliar	297
2.2.-Antecedentes de patología biliar	298
3.-EPISODIO ÍNDICE	299
3.1.-Manifestaciones clínicas	299
3.2.- Datos de laboratorio	300
3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen	300
3.4.-Estudios microbiológicos	301
3.5.-Patología biliopancreática concurrente	302
3.6.-Gravedad	304

ÍNDICE

3.7.-Tratamiento	305
3.8.-Complicaciones del tratamiento	312
4.-ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	315
5.-RECURRENCIAS.....	316
5.1.-Relación con las características demográficas.....	316
5.2.-Relación con los antecedentes médicos	317
5.3.-Relación con las características del episodio índice	317
5.4.-Relación con el tratamiento del episodio índice.....	318
5.4.1.-Recurrencias postratamiento	318
5.4.2.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)	321
6.-ESTANCIA HOSPITALARIA.....	324
7.-MORTALIDAD	325
8.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	327
CONCLUSIONES	329
BIBLIOGRAFÍA.....	334

INTRODUCCIÓN

La colecistitis aguda consiste en una inflamación aguda de la vesícula biliar y se denomina colecistitis aguda litiásica (CAL) cuando la vesícula inflamada contiene o barro biliar o cálculos en su interior. La CAL es un problema clínico muy frecuente, representa el 20-25% de la patología quirúrgica de urgencia y es la complicación más frecuente de la colelitiasis⁽¹⁾: los pacientes con litiasis asintomática o con síntomas leves desarrollan CAL con una frecuencia del 4-12%, y esta cifra aumenta hasta el 20% en los pacientes con litiasis sintomática no tratada⁽²⁾. Esta elevada frecuencia convierte a la CAL en una patología con un importante impacto tanto sobre la salud de la población como sobre el gasto sanitario. De hecho, en términos de gasto hospitalario, la colelitiasis es la enfermedad digestiva que más costes ocasiona, derivados fundamentalmente de su tratamiento quirúrgico, y una buena proporción de esos costes son debidos al desarrollo de CAL, que es responsable de hasta el 30% de las colecistectomías⁽³⁾. Así, por ejemplo, en el año 2000 en EEUU tuvieron lugar 778.632 consultas y 262.411 ingresos hospitalarios por CAL, con un coste por ingreso de 11.584 \$⁽⁴⁾. Por lo tanto, resulta importante conocer en profundidad cuáles son las características de esta patología y cuál es la forma óptima de manejarla, de cara a minimizar su repercusión sobre nuestros pacientes.

1.-EPIDEMIOLOGÍA

1.1.-Prevalencia de colelitiasis

Hablar de la epidemiología de la CAL requiere hablar previamente de la epidemiología de la colelitiasis, ya que ésta es condición *sine qua non* para el desarrollo de CAL. La colelitiasis es un problema descrito ya en momias egipcias de 3.500 años de antigüedad y, hasta finales de la década de los 70, los datos sobre su prevalencia procedían principalmente de estudios de autopsias^(5,6), con el inconveniente de abordar una población diana preseleccionada.

A partir de los años 80, la disponibilidad de la ecografía abdominal como herramienta para el diagnóstico de colelitiasis posibilitó la realización de grandes estudios epidemiológicos en la

población general que permitieron conocer la prevalencia, incidencia y factores de riesgo de esta patología alrededor del mundo. La mayoría de estos trabajos datan de los años 80 y los primeros años de la década de los 90 y proceden de países desarrollados. Europa es donde se han llevado a cabo un mayor número de estudios basados en el cribado ultrasonográfico de grandes poblaciones, arrojando cifras de prevalencia de alrededor del 10-20% en trabajos con más de 1000 sujetos⁽⁷⁾, aunque con diferencias notables entre diferentes países. Así, por ejemplo, en Escandinavia la prevalencia es máxima, con cifras del 21.9% en población Noruega y de hasta el 51.0% en mujeres de entre 77 y 78 años de la ciudad de Gothenburg en Suecia⁽⁸⁾. En cambio, se han descrito prevalencias especialmente bajas en algunas zonas de Italia, como la ciudad de Sirmione (6.9%) o la localidad de Chianciano en la Toscana (5.9%)⁽⁹⁾.

En España únicamente existen 2 trabajos que hayan analizado la prevalencia de colelitiasis. El primero de ellos fue llevado a cabo por Martínez de Pancorbo *et al* entre 1991 y 1992 en una muestra aleatoria de la población de la ciudad de Guadalajara⁽¹⁰⁾; la prevalencia global de colelitiasis fue del 9.7%, siendo del 11.5 % en mujeres y del 7.8% en hombres. Otro estudio posterior publicado en 1997 por Devesa *et al* realizado en los municipios de Gandia y El Real, en la Comunidad Valenciana, estimó una prevalencia global de colelitiasis del 9.9%, siendo la prevalencia estandarizada de aproximadamente el 15% en mujeres y el 5% en hombres⁽¹¹⁾.

En cuanto a la evolución temporal de la prevalencia de colelitiasis, los estudios de autopsias parecen indicar un progresivo aumento a lo largo de las décadas. Así, por ejemplo, en Rumanía se investigó la prevalencia de colelitiasis en 6.275 autopsias consecutivas realizadas entre 1973 y 1982 y se comparó con la prevalencia en 1.538 autopsias realizadas cien años antes, entre 1873 y 1882, observando un aumento en esos cien años de la prevalencia global cruda desde el 1.2% hasta el 11.3%⁽⁵⁾. Otro estudio similar llevado a cabo en Escocia concluyó que, tanto en hombres como en mujeres de entre 50 y 90 años, la presencia de colelitiasis fue significativamente más frecuente en el periodo de 1974-1998 que en el de 1953-1973⁽⁶⁾.

Esta tendencia parece confirmarse también en estudios basados en el cribado ecográfico. Un ejemplo de ello es un trabajo publicado en 1992 que comparó la prevalencia de colelitiasis estimada mediante detección ecográfica en el norte de Tailandia con la prevalencia descrita en otro estudio efectuado veinte años antes también en Tailandia⁽¹²⁾. Este trabajo observó un ascenso de la prevalencia de colelitiasis en esos veinte años del 2.6% al 3.1%, más evidente aún al analizar los datos de hombres (del 1.9% al 2.5%) y mujeres (del 3.2% al 3.7%) por separado.

1.2.-Incidencia de colelitiasis

La incidencia de colelitiasis, lógicamente, ha sido más difícil de conocer que su prevalencia, dado que requiere de estudios prospectivos idealmente de varios años de duración. El estudio de este tipo más amplio realizado hasta la fecha fue llevado a cabo en Dinamarca, donde se evaluó mediante ecografía abdominal a una muestra de 2.987 sujetos escogida al azar⁽¹³⁾. La incidencia observada en 5 años en sujetos de 30, 40, 50 y 60 años de edad fue del 0.3%, 2.9%, 2.5% y 3.3% en hombres y del 1.4%, 3.6%, 3.1% y 3.7% en mujeres; la incidencia fue significativamente mayor en los mayores de 45 años que en los menores de 35 años y la diferencia entre ambos sexos fue disminuyendo al ir aumentando la edad.

Cabe destacar también otros tres estudios italianos que han investigado la incidencia de colelitiasis. El proyecto MICOL (Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis) fue un estudio de base poblacional llevado a cabo en 8 regiones italianas con el objetivo de estimar, en una primera fase entre 1985 y 1987, la prevalencia de colelitiasis y, en una segunda fase 10 años después, la incidencia de colelitiasis⁽¹⁴⁾. Para ello, en la segunda fase, se evaluó mediante ecografía abdominal a 9.611 individuos que no habían presentado colelitiasis en la primera fase, observando una incidencia de colelitiasis del 0.7%/año (0.7%/año en hombres y 0.8%/año en mujeres). Otros dos estudios de diseño similar, uno efectuado por el grupo GREPCO (Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis) en mujeres

de un pequeño municipio rural cercano a Roma⁽¹⁵⁾ y otro realizado en la localidad de Castellana, al sur de Italia⁽¹⁶⁾, mostraron, respectivamente, una incidencia del 6.3% en 10 años y una incidencia de 9.7/1.000 personas-año.

1.3.-Factores de riesgo de colelitiasis

Existen diversos factores de riesgo de colelitiasis, algunos más conocidos que otros, que revisaremos a continuación.

1.3.1.-Factores genéticos

Algunos estudios muestran clara agregación familiar en el desarrollo de cálculos biliares y se ha estimado que los familiares de primer grado de las personas con colelitiasis tienen 4.5 veces más riesgo de padecerla que quienes no tienen familiares con colelitiasis⁽¹⁷⁾. Todo ello sugiere que los factores genéticos juegan algún papel en el desarrollo de litiasis biliar, aunque el patrón de herencia parece ser de tipo poligénico, y los genes implicados, si bien empiezan a dilucidarse en modelos murinos, todavía no se conocen bien en seres humanos⁽¹⁸⁾.

1.3.2.-Edad

Los cálculos biliares son raros en niños salvo que existan trastornos hemolíticos que den lugar a cálculos pigmentarios pero, a partir de los 20 años, comienzan a aparecer en todas las razas. Aunque no se conoce cuáles son los factores responsables, prácticamente todos los estudios epidemiológicos sobre colelitiasis muestran un aumento de su prevalencia con la edad^(6, 10, 11, 13, 19-22). Así, por ejemplo, el proyecto italiano GREPCO observó un aumento de la prevalencia de colelitiasis desde el 2.3 % entre los 20 y 25 años de edad hasta el 14.4% entre los 60 y 69 años en hombres y desde el 2.5% entre los 20 y 29 años hasta el 25.0% entre los 60 y 64 años en mujeres, siendo la edad un factor predictor independiente de colelitiasis en el análisis multivariante^(23, 24).

1.3.3.-Sexo

En la mayoría de estudios sobre colelitiasis se ha observado mayor frecuencia de la misma en mujeres que en hombres, en general en todos los grupos de edad, con un ratio hombres:mujeres de en torno a 1:2-1:3⁽²⁰⁾. Así, por ejemplo, en la cohorte de Framingham, la colelitiasis fue 2 veces más frecuente en mujeres en cualquier rango de edad⁽¹⁹⁾ y el proyecto MICOL observó una prevalencia del 9.5% en hombres y del 18.9% en mujeres⁽²⁵⁾. La diferencia se reduce tras la quinta década, especialmente tras la menopausia⁽¹³⁾, lo cual indica que un aumento en la secreción de colesterol a la bilis debido a la acción de los estrógenos, es, al menos en parte, responsable de esta diferencia entre ambos sexos.

1.3.4.-Raza

La raza es otro de los factores que influye en el desarrollo de colelitiasis, con claras diferencias entre individuos pertenecientes a distintas etnias. La prevalencia más alta se observa en indios norteamericanos, como los Pima (prevalencia de aproximadamente el 73% en mujeres de más de 30 años) o los Chippewa⁽²⁶⁾. También los indios de Sur América presentan prevalencias muy elevadas, alcanzando por ejemplo entre los Mapuche nativos chilenos el 12.6% en hombres y el 49.9% en mujeres⁽²⁷⁾. La frecuencia en hispanos depende en gran parte del grado de mestizaje amerindio, con prevalencias menores que en población puramente india⁽²⁸⁾; por ejemplo, en hispanos chilenos, se describen prevalencias del 13.1% en hombres y del 36.7% en mujeres⁽²⁷⁾.

Las personas de raza caucásica presentan una frecuencia de colelitiasis intermedia, con cifras del 7.9% en hombres y el 16.6% en mujeres en Estados Unidos⁽²⁹⁾ o del 9.5% en hombres y el 18.8% en mujeres en el estudio MICOL en Italia⁽²⁵⁾, aunque, como ya hemos visto, se han observado prevalencias de hasta el 17.7% en hombres y el 21.2% en mujeres en población escandinava⁽²⁰⁾.

Los individuos negros americanos muestran una prevalencia ligeramente inferior a la de la población caucásica, de en torno al 5.3% en hombres y al 13.9% en mujeres⁽²⁹⁾. Por último, la prevalencia es baja (en torno al 5%) en población asiática^(21, 22) y muy baja (inferior al 5%) en negros africanos^(30, 31).

1.3.5.-Dieta

Existen datos que sugieren una influencia de la dieta sobre el riesgo de colelitiasis, como, por ejemplo, el hecho de que la occidentalización de la dieta en Japón desde los años 40 (con aumento de la ingesta de grasa y disminución de la de fibra) se haya asociado a un aumento de la prevalencia de colelitiasis y de la proporción de cálculos de colesterol en este país⁽³²⁾. No obstante, aunque sí se ha observado una relación entre el riesgo de colelitiasis y la cantidad de calorías ingeridas⁽³³⁾, no existe evidencia clara de una relación con la composición de la dieta. El consumo de azúcares refinados ha mostrado en algún estudio una asociación directa con la frecuencia de colelitiasis, mientras que otros trabajos sugieren que la ingesta de abundante fibra, proteínas vegetales, calcio o ácido ascórbico reduce el riesgo de litiasis biliar.

La nutrición parenteral aumenta el riesgo tanto de desarrollar barro biliar y colelitiasis como de sufrir colecistitis alitiásica, debido a la hipomotilidad vesicular asociada al ayuno y quizá también a un cambio en la composición de la bilis. El 6% de los pacientes que reciben nutrición parenteral total muestra barro biliar a las 3 semanas, el 60% a las 4-6 semanas y el 100% tras 6 semanas y tras 3-4 meses de nutrición parenteral el 45% de los adultos presenta cálculos biliares⁽³⁴⁾.

1.3.6.-Paridad y hormonas femeninas

Durante el embarazo el aumento en la concentración de estrógenos circulantes incrementa la captación hepática de colesterol y la secreción de colesterol a la bilis y reduce la síntesis de ácidos biliares, causando una supersaturación de la bilis en colesterol que la hace más

litogénica. Además, el aumento de progesterona circulante probablemente reduce la motilidad vesicular, y el estasis biliar resultante favorece la formación de barro biliar y cálculos. Así, se ha descrito que hasta el 30% de las mujeres desarrolla barro biliar durante el embarazo y un 1-3% desarrolla cálculos⁽³⁵⁾. Además, en varios estudios el aumento de fecundidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de colelitiasis^(15, 24, 27).

Los efectos litogénicos de los estrógenos hacen que también el consumo de anticonceptivos orales y sobre todo la terapia hormonal sustitutiva (que contiene mayores dosis)⁽³⁶⁾ se asocien a un aumento del riesgo de colelitiasis.

1.3.7.-Obesidad y pérdida de peso

La obesidad ejerce su efecto a través de un aumento en la secreción hepática de colesterol a la bilis⁽³⁷⁾ debido a una mayor actividad de la enzima 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa). El riesgo aumenta de forma lineal con el aumento del IMC⁽¹⁹⁾ y es particularmente alto en mujeres⁽¹³⁾, sobre todo si la obesidad comienza en la adolescencia. En un estudio realizado en más de 90.000 mujeres norteamericanas, aquellas con IMC>45 Kg/m² presentaron un riesgo de colelitiasis siete veces superior al de aquellas con normopeso y una incidencia anual de colelitiasis del 2%⁽³⁸⁾.

Paradójicamente, la pérdida de peso rápida es también un factor de riesgo para la aparición de cálculos biliares⁽³⁹⁾. Se estima que un 25-35% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica desarrollan barro biliar o colelitiasis, generalmente en las primeras 6 semanas tras la cirugía⁽⁴⁰⁾. El aumento de la secreción hepática de colesterol durante la restricción calórica y la disminución de la motilidad de la vesícula biliar durante el ayuno podrían ser algunos de los factores responsables del efecto litogénico de la pérdida de peso.

1.3.8.-Diabetes mellitus y perfil lipídico

La diabetes podría ser un factor de riesgo de coledocistitis, pero es difícil de evaluar, pues la relación con frecuencia está confundida por otras variables como la edad o el IMC⁽⁴¹⁾.

A pesar de que en Occidente la mayoría de los cálculos biliares son cálculos de colesterol, no hay evidencia de que la hipercolesterolemia predisponga a la formación de coledocistitis, e incluso hay estudios que indican un menor riesgo en pacientes con hipercolesterolemia⁽⁴²⁾. No obstante, se ha observado también que concentraciones bajas de colesterol HDL o elevadas de triglicéridos pueden favorecer el desarrollo de litiasis biliar⁽²³⁾.

1.3.9.-Otras patologías

La cirrosis hepática aumenta el riesgo de cálculos biliares probablemente debido a un aumento de los estrógenos circulantes, una alteración de la secreción de bilirrubina y una alteración de la motilidad vesicular. La prevalencia de coledocistitis en cirróticos es elevada⁽⁴³⁾, y parece aumentar con la duración de la enfermedad y con el grado de deterioro de la función hepática, describiéndose cifras de 6.5%, 18.6%, 28.2% y 40.9% a los 2, 4, 6 y 8 años de la enfermedad⁽⁴⁴⁾.

Las enfermedades del íleon terminal impiden la reabsorción de sales biliares a su nivel, reduciendo el pool de las mismas y sobresaturando así la bilis de colesterol, lo cual la hace más litogénica. El paradigma es la enfermedad de Crohn ileal, en la que el riesgo de coledocistitis es 2-3 veces mayor que en sujetos sanos⁽⁴⁵⁾. Además, en el caso de la enfermedad de Crohn el aumento de sales biliares no absorbidas da lugar a una solubilización de la bilirrubina no conjugada en el colon; ésta es así absorbida, aumentando su concentración en bilis y facilitando la formación de cálculos pigmentarios⁽⁴⁶⁾.

Las lesiones medulares también se asocian a un mayor riesgo de coledocistitis y a una frecuencia de complicaciones de la misma dos veces mayor que en la población general⁽⁴⁷⁾, si bien no se conocen los mecanismos implicados.

Por último, se ha descrito un aumento de la frecuencia de colecistectomía en pacientes con síndrome de intestino irritable⁽⁴⁸⁾, pero no existe evidencia de que la colelitiasis sea más frecuente en este trastorno; en cambio, es posible que los síntomas propios del síndrome de intestino irritable sean un motivo poco justificado de colecistectomía.

1.3.10.-Fármacos

Diferentes fármacos se han asociado al desarrollo de colelitiasis, entre los que destacan los siguientes:

-El octreótido es un análogo de la somatostatina que reduce la contractilidad de la vesícula causando éstasis biliar. Se ha observado una incidencia de colelitiasis asociada al tratamiento con octreótido en pacientes con acromegalia del 27.7%⁽⁴⁹⁾.

-La ceftriaxona se excreta en la bilis sin metabolizar hasta en un 40%, alcanzando elevadas concentraciones que favorecen que precipite con calcio dando lugar a barro y cálculos biliares⁽⁵⁰⁾.

-Las estatinas, al inhibir a la HMG-CoA reductasa, disminuyen la síntesis y secreción de colesterol a la bilis, aunque no se ha demostrado que sean útiles para prevenir o tratar la colelitiasis⁽⁵¹⁾.

-Los fibratos, que aumentan la concentración de colesterol y reducen la de ácidos biliares en la bilis⁽⁵²⁾, parecen asociarse al desarrollo de colelitiasis, siendo el clofibrato el que muestra un mayor efecto litogénico. La colestiramina y el ácido nicotínico no parecen asociarse al desarrollo de colelitiasis.

1.4.-Incidencia de colecistitis aguda litiásica

Muy pocos trabajos han investigado cuál es la incidencia de CAL y, desafortunadamente, ninguno de ellos refleja los datos correspondientes a nuestro país. Existen datos en población

danesa que indican que su incidencia de CAL es de aproximadamente 20 casos por 100.000 personas-año⁽⁵³⁾. Asimismo, un estudio basado en el análisis retrospectivo de las historias clínicas de los beneficiarios del seguro público de salud de Taiwan (que cubre al 98% de la población) observó una incidencia de CAL de 0.46 casos/1.000 habitantes en este país en el periodo entre 1996 y 2005⁽⁵⁴⁾.

La incidencia de CAL parece estar disminuyendo debido al aumento en la realización de colecistectomías ocurrido desde que a finales de la década de los años 80 se introdujera el abordaje laparoscópico, que se concibe por parte de los pacientes como un tratamiento menos agresivo que la colecistectomía abierta⁽⁵⁵⁾ (así, por ejemplo, en EEUU el número de colecistectomías aumentó un 28% entre 1990 y 1993)⁽⁵⁶⁾.

1.5.-Factores de riesgo de colecistitis aguda litiásica

Dado que la presencia de colelitiasis es condición indispensable para el desarrollo de CAL, todo aquello que aumenta el riesgo de colelitiasis predispone lógicamente a padecer CAL. Sin embargo, aunque sería ideal poder identificar entre los pacientes con colelitiasis al subgrupo que va a presentar complicaciones como la CAL, hoy por hoy todavía no conocemos bien qué factores aumentan el riesgo de complicaciones en estos pacientes. A continuación revisaremos aquellas condiciones señaladas como factores de riesgo en diferentes estudios.

1.5.1.-Antecedentes de dolor biliar

El predictor más importante del desarrollo de complicaciones de la colelitiasis, incluida la CAL, es la existencia de episodios previos de dolor biliar, de modo que aquellos pacientes que los han presentado tienen un riesgo de complicaciones claramente superior que aquellos con colelitiasis asintomática. El porcentaje de pacientes con colelitiasis asintomática que desarrolla síntomas biliares es bajo, de en torno al 15-30%, y todavía es menor el porcentaje que desarrolla complicaciones, aproximadamente del 2-3%^(1, 57-59). Ejemplo de ellos es uno de los

primeros estudios prospectivos dirigidos a evaluar la evolución de la colelitiasis asintomática, que incluyó 110 hombres y 13 mujeres pertenecientes al personal docente de la Universidad de Michigan⁽⁶⁰⁾. A los 5, 10 y 15 años del diagnóstico, el porcentaje de pacientes que había desarrollado síntomas fue del 10%, 15% y 18%, siendo la tasa de incidencia de síntomas biliares del 2%/año durante los primeros 5 años, con un descenso posterior. Los síntomas consistieron en dolor biliar en todos los pacientes salvo en 3, que desarrollaron complicaciones, todas las cuales fueron precedidas por algún episodio de dolor biliar. Este estudio fue criticado por utilizar una muestra poblacional de género predominantemente masculino y además procedente de un entorno muy seleccionado (ciudadanos blancos de clase media-alta), pero estudios posteriores en muestras más representativas de la población general muestran resultados similares, indicando que la historia natural de la colelitiasis asintomática es en general benigna.

Así, otro estudio clásico fue el realizado por el grupo italiano GREPCO⁽⁶¹⁾, que entre los años 1981 y 1984 llevó a cabo un cribado ecográfico de colelitiasis en una muestra de la población de Roma. Identificó 151 sujetos con colelitiasis, 118 asintomáticos y 33 con síntomas previos, que fueron seguidos cada 2 años durante aproximadamente 10 años. De los pacientes asintomáticos, el 23.7% presentó algún episodio de dolor biliar durante el seguimiento y sólo 3 desarrollaron complicaciones (todos ellos CAL). En el proyecto MICOL⁽⁶²⁾ de los 11.129 pacientes evaluados ecográficamente durante la primera fase 793 habían presentado colelitiasis y pudieron completar el seguimiento. De los 580 pacientes que comenzaron el estudio con colelitiasis asintomática el 21.9% desarrolló síntomas y sólo el 2.9% complicaciones.

Varios trabajos indican, en cambio, que la evolución de la colelitiasis sintomática no es tan indolente⁽⁵⁹⁾. Lund realizó un seguimiento de entre 5 y 20 años en pacientes con colelitiasis no intervenida observando que más del 50% de los pacientes con episodios frecuentes de dolor

biliar al diagnóstico desarrollaron complicaciones⁽⁵⁸⁾. Asimismo, en el estudio del grupo GREPCO el 48.8% de los pacientes sintomáticos volvió a presentar nuevos episodios de dolor biliar⁽⁶¹⁾ y en el proyecto MICOL el 45.1% de los pacientes sintomáticos continuó con síntomas y el 12.9% de ellos desarrolló complicaciones⁽⁶²⁾. El National Cooperative Gallstone Study fue un ensayo aleatorizado que comparó el efecto del ácido quenodeoxicólico frente a placebo como tratamiento de los cálculos biliares⁽⁶³⁾. El brazo placebo, que incluyó a 305 pacientes, permitió observar la evolución natural de la colelitiasis, mostrando que aquellos pacientes con antecedentes de dolor biliar en el año anterior al inicio del seguimiento tenían una probabilidad significativamente mayor de desarrollar nuevos episodios de dolor biliar (69% versus 31%).

Como muestran estos datos, un buen porcentaje de los pacientes con episodios de dolor biliar acaba desarrollando complicaciones y, de hecho, la mayoría de pacientes con CAL tienen antecedentes de dolor biliar previo. De igual modo, tras un primer episodio de CAL nuevos ataques de dolor biliar o CAL son frecuentes⁽⁶⁴⁾.

1.5.2.-Edad

Varios estudios han señalado la edad como factor de riesgo de CAL. Un trabajo coreano retrospectivo publicado por Cho *et al* y basado en el análisis de los datos de 1.059 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica identificó una edad superior a 60 años como uno de los predictores de CAL en el análisis multivariante⁽⁶⁵⁾. Asimismo, un estudio taiwanés que analizó todos los ingresos del país por complicaciones de la colelitiasis entre 1997 y 2005 también observó mayor frecuencia de CAL a mayor edad⁽⁵⁴⁾.

No obstante, las guías de Tokio para el manejo de la CAL y la colangitis aguda⁽²⁾ señalan que no existe evidencia de asociación entre la edad y la frecuencia de CAL, y otros estudios como el de Lund⁽⁵⁸⁾ tampoco han observado asociación. Ello podría deberse a que la probabilidad de presentar síntomas o complicaciones derivados de la colelitiasis parece disminuir con el

tiempo desde su aparición, lo que contrarrestaría el aumento de riesgo asociado a la edad (probablemente derivado del aumento de la frecuencia de colelitiasis asociado a la edad). Así, el estudio realizado con personal docente de la universidad de Michigan mostró que la incidencia de síntomas en pacientes con colelitiasis asintomática era de un 2%/año durante los primeros 5 años tras el diagnóstico y disminuía posteriormente⁽⁶⁰⁾. Del mismo modo, otro estudio sueco encontró una probabilidad de desarrollar síntomas del 2% durante los primeros 5 años tras el diagnóstico de colelitiasis, del 1% durante los segundos 5 años, del 0.5% durante los terceros 5 años y del 0% durante los cuartos 5 años⁽⁶⁶⁾.

Lo que sí parece claro es que, en pacientes con CAL, la edad se asocia a mayor riesgo de complicaciones⁽⁶⁷⁾, como la evolución hacia CAL gangrenosa⁽⁶⁸⁾ o una mayor mortalidad postquirúrgica. Así lo sugiere un estudio llevado a cabo en el New York Hospital-Cornell Medical Center, en el que de las 93 muertes postoperatorias ocurridas en 2401 pacientes intervenidos por CAL, el 69.9% se produjo en pacientes mayores de 65 años, quienes constituían solamente el 27.7% del total de pacientes⁽⁶⁹⁾.

1.5.3.-Sexo

Algunos autores consideran que, aunque el número absoluto de CAL en mujeres es mayor que en hombres por la mayor prevalencia de colelitiasis en las primeras, la proporción de hombres con colelitiasis que desarrolla CAL es mayor que la de mujeres^(65, 70), de modo que el sexo masculino constituiría un factor de riesgo de CAL. Sin embargo, hay estudios como el de Lund⁽⁵⁸⁾ que no evidencian esta asociación y otros que, en pacientes con colelitiasis, han observado una mayor frecuencia de CAL en mujeres⁽⁷¹⁾. Las guías de Tokio indican a este respecto que no existe evidencia de asociación entre el sexo y el riesgo de CAL⁽²⁾. Por otro lado, algunos trabajos han observado también una asociación entre el sexo masculino y la probabilidad de CAL complicada⁽⁶⁷⁾.

1.5.4.-Diabetes mellitus

Tradicionalmente se ha considerado que en los pacientes con colelitiasis la *diabetes mellitus* se asocia a un mayor riesgo de desarrollar CAL, motivo por el que hace años se recomendaba la colecistectomía profiláctica en diabéticos; no obstante, la evidencia disponible al respecto es controvertida. Así, en el proyecto MICOL el análisis multivariante identificó la *diabetes mellitus* como el único predictor de complicaciones en pacientes con colelitiasis y síntomas leves⁽⁶²⁾. El estudio de Cho también señaló la *diabetes mellitus* como uno de los factores de riesgo de CAL, con una *odds ratio* (OR) de 1.8⁽⁶⁵⁾. En cambio, otro estudio en 70 pacientes diabéticos con colelitiasis seguidos durante 5 años observó una frecuencia de complicaciones de la litiasis biliar similar a la de la población general⁽⁷²⁾.

Se ha sugerido también que la *diabetes mellitus* podría predisponer al desarrollo de CAL clínicamente más severas, de más rápida progresión y con más complicaciones, sobre todo infecciosas. En las tres últimas décadas se han realizado varios trabajos al respecto, en su mayoría retrospectivos, con un número de pacientes relativamente pequeño y, de nuevo, con resultados contradictorios. Un estudio que incluyó 144 pacientes operados de forma urgente por CAL, 72 de ellos diabéticos y 72 no diabéticos, observó una morbilidad significativamente mayor (38.9% vs 20.8%) y tres veces más infecciones (19.4% vs 6.9%) en los pacientes diabéticos que los controles⁽⁷³⁾. En este estudio sólo se produjeron muertes en el grupo de diabéticos (4.2%), todas como consecuencia directa de una sepsis. Asimismo, otro estudio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica identificó la *diabetes mellitus* como uno de los predictores independientes de conversión a cirugía abierta⁽⁷⁴⁾. En cambio, un trabajo que analizó retrospectivamente la evolución de todos los pacientes ingresados por CAL en un hospital entre 1960 y 1981 no observó una diferencia significativa en mortalidad o complicaciones entre los diabéticos y los no diabéticos⁽⁷⁵⁾.

Quizá los diferentes resultados se deben a que no todos los pacientes diabéticos tienen el mismo riesgo de complicaciones; de hecho, cabría pensar que quizá los insulino dependientes podrían presentar mayor riesgo. El primer y único estudio que ha comparado los resultados tras colecistectomía por CAL entre diabéticos insulino dependientes, diabéticos no insulino dependientes y no diabéticos fue el de Karamanos de 2013, de diseño retrospectivo y efectuado con 5.460 pacientes sometidos a colecistectomía urgente por CAL⁽⁷⁶⁾. Se observó que tanto los diabéticos insulino dependientes como los no insulino dependientes tuvieron significativamente más complicaciones cardiovasculares e insuficiencia renal aguda postoperatoria que los no diabéticos. Sin embargo, mientras que los diabéticos insulino dependientes tuvieron además mayor mortalidad, infecciones de la herida quirúrgica e infecciones sistémicas que los no diabéticos, no hubo diferencias respecto a estas 3 variables entre diabéticos no insulino dependientes y no diabéticos.

1.5.5.-Obesidad

Varios estudios han sugerido que la obesidad aumenta el riesgo de padecer CAL en pacientes con colelitiasis. Un ejemplo es un trabajo suizo que comparó la frecuencia de problemas biliares en 63.285 pacientes obesos y 1.135 controles a través de cuestionarios autoadministrados⁽⁷¹⁾. Este estudio mostró una frecuencia de CAL significativamente superior en los pacientes obesos tanto en hombres como en mujeres, siendo el ratio cintura/cadera predictor del riesgo de CAL en mujeres. También, en la cohorte de Framingham, entre los 37 y 50 años de edad la CAL fue significativamente más frecuente en obesos que en no obesos⁽⁴³⁾.

1.5.6.-Otros

Por último, cabe mencionar que algunos estudios han observado un aumento del riesgo de CAL en pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular⁽⁶⁵⁾ y en pacientes consumidores de tiazidas⁽⁷⁷⁾.

2.-FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como ya hemos mencionado, la colecistitis aguda consiste en una inflamación aguda de la vesícula biliar, reservorio cuya función es almacenar la bilis y secretarla de forma controlada al duodeno⁽⁷⁸⁾. Se denomina CAL cuando la vesícula inflamada contiene barro biliar o cálculos. Los cálculos o colelitiasis se forman por precipitación de sales de colesterol y bilirrubinato cálcico presentes en una bilis supersaturada de las mismos (“litogénica”) y se clasifican, atendiendo a su composición, en cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios. Los cálculos de colesterol son los más frecuentes, (80% de todos los cálculos en los países desarrollados), están constituidos únicamente o en su mayor parte por cristales de monohidrato de colesterol unidos por una matriz de glucoproteínas y suelen ser grandes y de color amarillento. Los cálculos pigmentarios deben su color oscuro a su contenido de bilirrubinato cálcico y los hay de pigmentos negros y de pigmentos pardos. Los cálculos de pigmentos negros están compuestos por bilirrubinato cálcico puro o por complejos de tipo polimérico con calcio y cobre, suelen ser pequeños y se asocian a la cirrosis hepática y a los estados hemolíticos crónicos, como la esferocitosis hereditaria o la anemia de células falciformes. Los cálculos de pigmentos pardos están constituidos por bilirrubinato cálcico y cantidades variables de colesterol, son más frecuentes en Asia y se asocian a problemas de la motilidad biliar e infecciones bacterianas⁽⁷⁹⁾.

A pesar de que a lo largo del último siglo se han llevado a cabo numerosos estudios en un intento de comprender cómo se desarrolla la CAL, lo cierto es que todavía no conocemos todos los detalles de su fisiopatología y, de hecho, gran parte de nuestro conocimiento no está fundamentado en estudios en seres humanos, sino en estudios en animales y en estudios in vitro. Se considera que el origen de la inflamación vesicular aguda probablemente es multifactorial, involucrando varios factores cuya acción conjunta causa una lesión de la mucosa vesicular que desencadena y perpetúa el proceso inflamatorio⁽⁸⁰⁾; entre esos factores

se encuentran, fundamentalmente, la obstrucción del conducto cístico, el efecto sobre la mucosa vesicular de una bilis supersaturada de colesterol y de las sales biliares hidrofóbicas y fenómenos de isquemia en la pared vesicular.

2.1.-Obstrucción del conducto cístico

La teoría más aceptada sitúa la obstrucción del conducto cístico por un cálculo biliar o un molde de barro biliar como el evento desencadenante del proceso^(79, 81); si la obstrucción es parcial y breve y el cálculo vuelve a dejar libre el conducto únicamente se produce dolor (“dolor biliar”), pero si es total y prolongada se desarrolla inflamación, es decir, un cuadro de CAL⁽²⁾. La sospecha de que la obstrucción del conducto cístico actúa como evento desencadenante procede de estudios de colescintigrafía, que en hasta el 97% de los casos de CAL muestran una falta de relleno vesicular, presumiblemente por una obstrucción a nivel del conducto cístico que impide la entrada en la vesícula del radiotrazador⁽⁸²⁾. Existen además estudios en animales que apoyan esta hipótesis. Así por ejemplo, en un estudio en el que se indujo CAL en cerdos mediante la ligadura del conducto cístico y la arteria cística y la inoculación de bacterias en el interior de la vesícula, se observó que aquellos animales en los que además se había realizado un drenaje interno colecistoduodenal sólo presentaron signos histológicos leves de inflamación vesicular, significativamente menores que aquellos en los que no se realizó el drenaje, que desarrollaron cuadros de CAL floridos⁽⁸³⁾. Ello sugiere que el bloqueo del drenaje vesicular a través de la obstrucción del conducto cístico juega un papel importante en la patogenia de la CAL.

No obstante, estudios en animales también han demostrado que la ligadura del conducto cístico, si bien es probablemente un evento necesario para el desarrollo de CAL, no es sin embargo un factor suficiente para ello. En este sentido, un estudio clásico fue el efectuado por Roslyn et al en perros de las praderas⁽⁸⁴⁾, en el que se observó que la ligadura del conducto cístico en solitario no era capaz de desencadenar colecistitis aguda, sino que únicamente

llevaba a una absorción gradual del contenido vesicular, mientras que la ligadura asociada a la inyección en la vesícula de bilis supersaturada de colesterol se seguía rápidamente del desarrollo de colecistitis aguda. Otro estudio posterior diseñado para evaluar el efecto de la ligadura del conducto cístico en ratones observó que, aunque un buen porcentaje de aquellos sometidos a la ligadura sí mostraron cambios microscópicos sugestivos de inflamación vesicular, continuaron con buen estado general y con la misma ganancia ponderal que aquellos animales no sometidos a la ligadura, lo que sugiere que, si bien la ligadura del cístico produjo cambios a nivel microscópico, no afectó significativamente al bienestar de los animales⁽⁸⁵⁾.

Por otro lado, es evidente que en la colecistitis aguda alitiásica la inflamación vesicular no es desencadenada por la obstrucción del conducto cístico por un cálculo, y aún así ocurre. Por tanto, debe haber otros factores cuya presencia resulte necesaria para el desarrollo de CAL y, entre ellos, parece clara la importancia de la composición de la bilis, especialmente su contenido en colesterol y en sales biliares hidrofóbicas.

2.2.-Papel de la bilis supersaturada de colesterol

El trabajo de Roslyn mencionado anteriormente, que muestra cómo la ligadura del conducto cístico cuando se asocia a una bilis litogénica provoca rápidamente colecistitis aguda, indica un claro papel patogénico de la bilis supersaturada de colesterol⁽⁸⁴⁾. Cuando la bilis se encuentra supersaturada de colesterol se produce un aumento del transporte de éste a través de la mucosa vesicular, lo que da lugar a una transferencia neta de colesterol a la pared vesicular, donde es captado por las células epiteliales, los macrófagos de la lámina propia y las células musculares lisas⁽⁸⁶⁾. Dicha transferencia de colesterol a la pared vesicular resulta, en definitiva, en un daño de sus componentes y en una pérdida de la capacidad de los mismos para defenderse de factores lesivos.

El efecto de exceso de colesterol en el epitelio vesicular parece similar al que ejerce sobre la íntima de las arterias: provoca aumento de la secreción celular de agua y mucina y desarrollo

de hiperplasia epitelial incluso antes de que aparezcan los cálculos, lo que ha podido observarse en animales alimentados con dietas ricas en colesterol⁽⁸⁷⁾. Ello indica un daño de la mucosa por parte de la bilis supersaturada de colesterol ya desde fases muy tempranas.

En las células del músculo liso de la pared vesicular el colesterol provoca una disminución de la contractilidad inducida por diferentes estímulos como la colecistoquinina (CCK)⁽⁸⁸⁾ y de la respuesta al estrés oxidativo mediada por la prostaglandina E2 (PGE2)⁽⁸⁹⁾, lo que supone una disminución de la capacidad de la vesícula para vaciarse de sustancias irritantes y para defenderse del estrés oxidativo. Uno de los mecanismos por los que el colesterol podría inducir estos efectos es el secuestro de diferentes receptores de membrana a nivel de las cavéolas, invaginaciones de la membrana plasmática que participan en la internalización de numerosos receptores una vez que éstos han sido estimulados por sus correspondientes ligandos⁽⁹⁰⁾.

Varios estudios en tejidos animales y humanos muestran que las células de músculo liso vesicular de animales alimentados con dietas ricas en colesterol presentan menor contractilidad en respuesta a CCK-8 y que la contractilidad debilitada de células procedentes de vesículas con cálculos de colesterol mejora tras incubarlas con liposomas libres de colesterol, que eliminan el exceso de colesterol de sus membranas plasmáticas⁽⁸⁸⁾. También se ha observado que los efectos protectores de la PGE2 están disminuidos en el músculo liso de vesículas con cálculos de colesterol y en células musculares tratadas con liposomas ricos en colesterol. Por otro lado, hay estudios que indican que el pretratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC), un ácido biliar hidrofílico que reduce la concentración de colesterol en las células vesiculares, ejerce un efecto protector sobre las mismas⁽⁹¹⁾. Así, un trabajo en el que se aleatorizó a 15 pacientes con colelitiasis y episodios recurrentes de dolor biliar a tratamiento con AUDC o placebo durante el mes previo a la colecistectomía mostró que las células del músculo liso vesicular de aquellos tratados con AUDC, respecto las de los tratados

con placebo, presentaban una menor concentración de colesterol en la membrana plasmática que se asoció a mejor contractilidad en respuesta a CCK, acetilcolina y cloruro potásico y a un menor nivel de inflamación y estrés oxidativo⁽⁹²⁾.

2.3.-Efecto de las sales biliares hidrofóbicas

Entre los componentes de la bilis con capacidad para inducir lesión sobre la pared vesicular las sales biliares hidrofóbicas son otra de las sustancias con un papel destacado. Son capaces de dañar el epitelio y el músculo liso de la pared vesicular in vivo e in vitro mediante el aumento del estrés oxidativo, la inhibición de la contracción muscular y un intenso efecto detergente^(86, 93). De hecho, la exposición prolongada de tejido esofágico y gástrico a sales biliares hidrofóbicas también da lugar a esofagitis y gastritis, lo que confirma el potencial lesivo de estas sustancias en otros tejidos.

En condiciones normales, la vesícula biliar tolera la presencia de sales biliares hidrofóbicas, siendo un modelo clásico de ello el conejo, en el que la mayor parte del compartimento de sales biliares está constituido por glicodeoxicolato y el contenido en colesterol de la bilis es escaso⁽⁸⁶⁾. Sin embargo, bajo ciertas situaciones patológicas como por ejemplo una obstrucción del conducto cístico que impida el drenaje de una bilis rica en estas sustancias, sobre todo si los factores defensivos vesiculares están disminuídos por efecto de una bilis supersaturada de colesterol, podría desencadenarse un proceso inflamatorio explicando el mecanismo por el que se produce la CAL. Los ácidos biliares hidrofílicos como el AUDC, en cambio, reducen el estrés oxidativo medido como número de macrófagos activados y mastocitos degranulados y expresión de la ciclooxygenasa 2 (COX2), lo que concuerda con la observación de que el AUDC es capaz de reducir la incidencia de dolor biliar y colecistectomía a pesar de persistir los cálculos.

2.4.-Naturaleza del proceso inflamatorio

La obstrucción del conducto cístico trae consigo un bloqueo del drenaje de la vesícula, dando lugar a la distensión de la misma (ya que la mucosa vesicular continúa secretando mucina hacia la luz) y a un aumento de la presión intraluminal y así de la presión sobre los finos vasos de su pared. Aparece de este modo compromiso vascular, primero venoso y linfático y luego arterial, con isquemia asociada. Probablemente, el efecto conjunto de la isquemia, la imposibilidad para el drenaje de los componentes irritantes de la bilis como las sales biliares hidrofóbicas y la disminución de los mecanismos defensivos vesiculares por efecto de una bilis supersaturada de colesterol, junto a otros factores que quizá desconocemos todavía, desencadena el proceso inflamatorio que constituye la CAL⁽⁸⁰⁾.

Durante este proceso inflamatorio se produce secreción de líquido (que aumenta la distensión vesicular)⁽⁹⁴⁾ y de prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias⁽⁹⁵⁾, así como liberación de fosfolipasa A de los lisosomas de las células epiteliales, que convierte la lecitina, un constituyente normal de la bilis, en lisolecitina⁽⁷⁹⁾. La lisolecitina, que no se encuentra en condiciones normales en la bilis, es detergente y tóxica para la mucosa vesicular y, de hecho, en los modelos animales al instilar lisolecitina dentro de la vesícula se produce colecistitis aguda con reducción de la absorción de agua, aumento de la secreción de proteínas e invasión leucocitaria asociada a la producción de prostaglandinas E y F1 α ⁽⁷⁸⁾.

El papel de las prostaglandinas, especialmente la PGE2, en el proceso inflamatorio de la CAL parece importante. Así, el análisis de las piezas de colecistectomía muestra un aumento de PGE2 en las vesículas inflamadas⁽⁹⁶⁾ y estudios en modelos animales han demostrado un aumento en la secreción vesicular de PGE2 durante la infusión de lisofosfatidilcolina en el interior vesicular⁽⁹⁷⁾. Por otro lado, varios estudios muestran que la administración de inhibidores de la COX como la indometacina o el ibuprofeno en pacientes con CAL reducen la presión intravesicular y el dolor e incluso puede evitar la progresión del dolor biliar a CAL^(98,99).

2.5.-Infección bacteriana

Puede observarse que dentro de los factores involucrados en el desarrollo de CAL no hemos mencionado la infección bacteriana. Efectivamente, en la actualidad se considera que ésta no juega un papel primario en la inflamación vesicular, sino que el proceso es inicialmente estéril^(70, 79), dado que menos de la mitad de los casos de CAL presentan un cultivo de bilis positivo. De hecho, algunos estudios muestran que, sin tratamiento, la mayoría de casos de CAL se autolimita al cabo de unos días sin producirse complicaciones infecciosas⁽¹⁰⁰⁾. La infección bacteriana sería por tanto un factor que actúa, más que en el inicio, en la evolución de la CAL y que funciona como un mecanismo de exacerbación del cuadro facilitando el desarrollo de complicaciones.

Diferentes estudios señalan una prevalencia de bacteriobilia en pacientes con CAL del 15-50%, con cifras de hasta el 70% en algunas series^(101, 102). Los microorganismos más frecuentemente aislados son bacilos gram negativos entéricos (principalmente *E. coli* y *Klebsiella*, aunque también otros como *Enterobacter* o *Pseudomonas*) y, aunque con menos frecuencia, también se observan cocos gram positivos como *Enterococcus* y *Streptococcus*; menos habituales son gérmenes anaerobios como *Bacteroides*, *Clostridium* o *Fusobacterium*^(70, 79, 83).

Varios trabajos han observado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de bacteriobilia en pacientes con CAL y el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas, así como una mayor frecuencia de bacteriobilia en CAL de mayor gravedad, motivo por el que se considera que la bacteriobilia indica la existencia de un estado avanzado de CAL^(101, 103). Por ello, parece importante tratar de identificar factores predictores de bacteriobilia de cara al manejo de la CAL y a la prevención de complicaciones. En este sentido, un estudio realizado en 163 pacientes sometidos a colecistectomía por CAL observó que una edad superior a 65 años, una temperatura mayor de 37.5°C, una cifra de proteína C reactiva (PCR) superior a 13.4 mg/dl y una mayor inflamación local eran factores de riesgo bacteriobilia⁽¹⁰¹⁾.

2.6.-Anatomía patológica

A nivel histológico, la CAL se caracteriza por la aparición en la pared vesicular de edema, congestión vascular, hemorragias intramurales, úlceras y focos de necrosis, lo que a su vez puede dar lugar a complicaciones como perforación con o sin peritonitis biliar generalizada, abscesos pericolecísticos, hepáticos o intraabdominales o fístulas biliares⁽²⁾. Cuando el interior vesicular se encuentra lleno de contenido purulento se habla de empiema vesicular o CAL empiematosa. La necrosis de la pared vesicular es lo que caracteriza a la CAL gangrenosa, mientras que la CAL enfisematosa es aquella en la que existe gas dentro de la pared vesicular debido a la infección por anaerobios y presenta una mayor frecuencia de progresión a CAL gangrenosa y sepsis. Según las guías de Tokio a nivel histológico pueden distinguirse distintos tipos de CAL según la fase evolutiva en que se encuentre el proceso inflamatorio⁽²⁾:

-CAL edematosa: Se extiende entre los 2 y 4 días tras el inicio del proceso y se caracteriza por la dilatación de los vasos sanguíneos y linfáticos de la pared vesicular y el aumento del líquido intersticial, estando la pared vesicular todavía intacta.

-CAL necrotizante: Se da entre los días 3 y 5 y se caracteriza por una oclusión y trombosis de los pequeños vasos de la pared vesicular debida al aumento de la presión intraluminal, lo que se acompaña de isquemia y, por tanto, de la aparición de áreas de hemorragia y de necrosis, que generalmente son parcheadas y superficiales, sin afectar a todo el grosor de la pared.

-CAL supurativa: Ocurre entre los días 7 y 10 y se caracteriza por la aparición de leucocitos en las áreas de necrosis en forma de abscesos intramurales y por un proceso de reparación inflamatoria que se asocia a engrosamiento de la pared por fibrosis y a contracción vesicular.

-CAL crónica: Se da tras episodios repetidos de CAL o por la irritación crónica producida por la presencia de cálculos y de una bilis litogénica y se caracteriza por atrofia mucosa, un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas y fibrosis de la pared vesicular.

3.-CLÍNICA

3.1.-Síntomas y signos

El síntoma principal de los cálculos biliares es el dolor abdominal, en concreto, el “dolor biliar”, y de hecho, no existe evidencia en la literatura de que otros síntomas abdominales diferentes al dolor biliar como meteorismo, intolerancia a las grasas, etc. se asocien individualmente a la presencia de colelitiasis ⁽¹⁰⁴⁾. El “dolor biliar”, comúnmente mal llamado “cólico biliar”, hace referencia al dolor derivado de la obstrucción del conducto cístico por un cálculo biliar, no asociada a inflamación vesicular ^(70, 79, 81). Tiende a producirse en el periodo postprandial, sobre todo tras comidas copiosas o con alto contenido en grasa, aunque a veces ocurre sin relación con la ingesta y algunos pacientes refieren su aparición durante la noche. Se trata de un dolor visceral, poco localizado, percibido habitualmente en epigastrio y/o hipocondrio derecho (aunque a veces se refiere a nivel precordial o en mesogastrio) e irradiado hacia el área interescapular o hacia el hombro derecho. Es de carácter continuo y su intensidad aumenta progresivamente hasta hacerse elevada, se mantiene estable durante un tiempo y posteriormente disminuye hasta su desaparición, de tal modo que el episodio cede en un intervalo de entre 30 minutos y 1 hora.

El dolor es también el síntoma principal de la CAL⁽¹⁰⁵⁾ y de hecho, el cuadro de CAL en su inicio es completamente superponible al del dolor biliar. Sin embargo, conforme la inflamación va progresando en la pared vesicular el dolor visceral va convirtiéndose en un dolor parietal bien localizado en hipocondrio derecho, de carácter continuo y punzante e intensidad alta⁽¹⁰⁶⁾; en raras ocasiones el lugar donde el dolor se percibe con intensidad máxima es la espalda o el pecho. Existen trabajos que han intentado determinar la localización del dolor derivado de la inflamación vesicular. Un ejemplo es un estudio⁽¹⁰⁷⁾ realizado en 12 pacientes sometidos a colecistostomía percutánea por CAL en el que la distensión vesicular mediante la infusión de suero salino en la vesícula produjo dolor en 10 de los pacientes: 7 de ellos lo refirieron bajo el

reborde costal derecho o en epigastrio, de los cuales, 1 describió dolor también a nivel de la escápula derecha; de los otros 3 pacientes, uno refirió dolor periumbilical, otro en hemiabdomen superior irradiado hacia el lado izquierdo de la espalda y otro en hipocondrio derecho (no inmediatamente bajo el reborde costal) y a nivel infraescapular de forma bilateral. A diferencia de lo que ocurre con el dolor biliar, en la CAL el dolor no se autolimita, y de hecho, si bien la administración de analgesia consigue aliviarlo, por lo general no consigue eliminarlo por completo; los pacientes, que con frecuencia tienen antecedentes de dolor biliar previo, suelen sospechar que puede estar sucediendo algo más que un simple dolor biliar por la inusual duración del mismo⁽⁷⁸⁾.

Al igual que ocurre con el dolor biliar simple, en la CAL el dolor suele ir acompañado de náuseas, vómitos, diaforesis, malestar general y, menos frecuentemente, incluso meteorismo o diarrea; estos síntomas aparecen habitualmente después de que el dolor haya comenzado, no antes. En algunos pacientes, sobre todo los ancianos, el cuadro de CAL puede ser inespecífico, caracterizado únicamente por anorexia, alteración del estado mental y ocasionalmente una ligera molestia abdominal, lo cual dificulta y retrasa el diagnóstico^(108, 109).

En cuanto a la exploración física, la fiebre es relativamente frecuente, aunque la temperatura no suele sobrepasar los 39°C a menos que exista gangrena o perforación de la vesícula, y suele acompañarse de taquicardia. En la exploración abdominal el dolor a la palpación en hipocodrio derecho, incluso con defensa abdominal, es una constante y hasta en un 25%-30% de los casos puede palparse una vesícula distendida^(70, 79), lo que es más frecuente en un primer episodio de CAL que cuando se han sufrido varios, ya que los episodios repetidos se asocian a fibrosis de la vesícula que dificulta su distensión. El peritonismo no es frecuente y debe hacernos sospechar CAL gangrenosa o perforación vesicular.

El signo de Murphy (descrito por éste en 1903)⁽¹¹⁰⁾ hace referencia al dolor y cese en la inspiración secundario al mismo que se produce cuando el paciente realiza una inspiración

profunda mientras se le comprime el área vesicular en el hipocondrio derecho, debido al contacto entre la mano del explorador y la vesícula biliar inflamada. No debe confundirse con el signo de Boas, que se describe como una hiperestesia al roce en hipocondrio derecho o en el área infraescapular derecha y también se ha asociado al diagnóstico de CAL⁽¹¹¹⁾. Tampoco debe confundirse con el signo de Courvoisier, que consiste en la palpación en hipocondrio derecho de una vesícula distendida y no dolorosa en el paciente con ictericia y suele asociarse a neoplasias que causan una obstrucción completa del colédoco, dando lugar a importante éstasis biliar⁽¹¹²⁾. El signo de Murphy está presente en más de la mitad de los casos de CAL y tradicionalmente se ha considerado un signo relativamente específico de CAL⁽¹⁰⁶⁾. Distintos estudios que han analizado su rendimiento diagnóstico le han otorgado una sensibilidad de entre el 50-65% y una especificidad de hasta el 79-96%⁽¹¹¹⁾, pero también se han descrito series en las que su sensibilidad ha sido tan baja como de un 20%, con una especificidad del 86%⁽¹¹³⁾. Por tanto, la ausencia de signo de Murphy no descarta el diagnóstico de CAL y, aunque en una situación clínica adecuada es un factor predictivo fiable de CAL, el diagnóstico de ésta no puede basarse únicamente en su presencia.

En general, en la CAL la bilirrubina total sérica no supera los 4 mg/dl, de modo que no suele producirse ictericia⁽¹¹⁴⁾. No obstante, es importante valorar la coloración de piel y mucosas y no olvidar preguntar al paciente por la presencia de coluria o acolia, ya que tanto éstas como la ictericia franca nos deben hacer sospechar coledocolitiasis (presente en el 50% de las CAL con ictericia) o síndrome de Mirizzi^(79, 115).

Trowbridge *et al* llevaron a cabo en 2003 una revisión de 17 estudios con el objetivo de investigar el valor diagnóstico en la CAL de los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y las determinaciones analíticas⁽¹¹¹⁾. A la vista de sus resultados concluyeron que ningún parámetro clínico o analítico de forma individual posee una razón de verosimilitud negativa lo suficientemente baja para descartar el diagnóstico de CAL ni una razón de verosimilitud

positiva lo suficientemente alta para confirmarlo, exceptuando quizá el dolor en hipocondrio derecho y el signo de Murphy. De los 17 trabajos incluidos en la revisión únicamente 3 estudiaron el rendimiento diagnóstico de la combinación de parámetros, sin hallar beneficio en las combinaciones respecto a sus componentes individuales.

No obstante, dado que diferentes estudios indican que el porcentaje de diagnósticos de CAL que no son confirmados en la cirugía (erróneos) está en torno al 15%, los autores de la revisión asumen que, cuando el estudio preoperatorio completo concluye que existe CAL, la probabilidad postest de CAL es del 85%. Restando a esto el efecto del diagnóstico por imagen, los autores estiman que la probabilidad postest del diagnóstico clínico-analítico de CAL debe ser de alrededor del 60%. Aunque este dato es especulativo y aproximado, indica la importancia diagnóstica del conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio, a pesar de que ninguno de ellos sea suficiente para descartar o confirmar el diagnóstico de CAL de forma individual. De hecho, la prevalencia y por tanto la probabilidad pretest de CAL entre los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias por dolor abdominal agudo se estima en inferior al 5%⁽¹¹⁶⁾, de modo que puede afirmarse que el diagnóstico de CAL formulado en base a datos clínicos y de laboratorio aumenta la probabilidad de CAL del 5% al 60%.

3.2.-Grados de gravedad

Aunque no es frecuente, la CAL puede dar lugar a hipotensión, sepsis y fallo multiorgánico, especialmente en el caso de la CAL gangrenosa o enfisematosa⁽⁷⁹⁾. Pueden aparecer también complicaciones como perforación vesicular, abscesos intraabdominales y fístulas biliares e incluso, aunque de forma extremadamente infrecuente, se ha descrito que la CAL puede presentarse como HDA⁽¹¹⁷⁾. El espectro de gravedad de la CAL va, efectivamente, desde la enfermedad leve autolimitada hasta un cuadro grave que puede suponer una amenaza para la vida y, hasta la publicación de la primera versión de las guías de Tokio en 2007⁽¹¹⁸⁾, no existían unos criterios internacionalmente aceptados para la clasificación de la CAL en función de su

gravedad. La clasificación por gravedad de la CAL que establecen estas guías tiene como objetivo, por un lado, permitir la identificación del paciente grave que requiere tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, y por otro diferenciar, dentro del grupo que no reviste esa gravedad, a aquellos pacientes en los que la intensidad de la inflamación local desaconseja la realización de colecistectomía durante la fase aguda de aquellos en los que la inflamación local es leve y no supone un obstáculo para la cirugía temprana.

Algunos trabajos sugieren que la incorporación a la práctica clínica habitual de las guías de Tokio con su clasificación por gravedad ha supuesto una mejora en el manejo de los pacientes con CAL. Así, por ejemplo, un estudio analizó retrospectivamente 235 pacientes con CAL confirmada histológicamente clasificándolos en dos grupos: aquellos que habían sido manejados de acuerdo a las recomendaciones de las guías de Tokio y aquellos que lo habían sido sin tener en cuenta estas guías. Los primeros presentaron estancias hospitalarias significativamente más cortas, si bien no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a complicaciones postquirúrgicas o a mortalidad⁽¹¹⁹⁾.

La revisión de las guías de Tokio llevada a cabo en el año 2013⁽¹⁰⁵⁾ establece la siguiente clasificación de la CAL atendiendo a su gravedad:

-CAL leve o de grado I: Es aquella que no reúne los criterios diagnósticos que definen a la CAL moderada o grave. Puede definirse como la CAL que ocurre en un paciente con buen estado general, no se asocia a disfunción orgánica y presenta cambios inflamatorios locales leves, permitiendo la colecistectomía durante el cuadro agudo como un procedimiento de bajo riesgo.

-CAL moderada o de grado II: Es aquella que no se asocia a fallo orgánico pero sí a un riesgo significativo del mismo y conlleva importante inflamación o complicaciones locales. Se acompaña de alguna de las siguientes condiciones: duración de los síntomas superior a 72 horas, leucocitosis superior a 18.000 leucocitos/ μ l al diagnóstico, masa palpable en

hipocondrio derecho o signos de marcada inflamación local (colecistitis gangrenosa, colecistitis enfisematosa, absceso pericolecístico, absceso hepático, peritonitis biliar, etc.). Dichas condiciones, que sugieren la existencia de importante inflamación local, hacen probable un aumento de la dificultad de la colecistectomía durante el episodio agudo y, de hecho, varios estudios asocian estos factores a un aumento significativo de la frecuencia de conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta⁽¹²⁰⁻¹²²⁾.

-CAL grave o de grado III: Es aquella que se acompaña de disfunción de alguno de estos órganos o sistemas: cardiovascular (hipotensión arterial que requiere tratamiento con dopamina a una dosis igual o superior a 5 µg/kg/min o con noradrenalina a cualquier dosis), neurológico (disminución del nivel de consciencia), respiratorio (relación PaO₂/FiO₂ inferior a 300), renal (creatinina superior a 2 mg/dl u oliguria), hepático (INR superior a 1.5) o hematológico (trombopenia inferior a 100.000 plaquetas/µl). Requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Varios trabajos han descrito el porcentaje de cada grado de severidad de la CAL observado en la práctica clínica habitual^(101, 119, 123, 124). En base a ellos se estima que el 39.3-68.5% de las CAL son de grado I, el 25.5-59.5% de grado II y el 1.2-6.0% de grado III.

3.3.-Evolución y pronóstico

La evolución de la CAL en general es benigna: se estima que resuelve sin complicaciones en aproximadamente el 83% de los casos, mientras que progresa a empiema vesicular en un 6%, a CAL gangrenosa en un 7%, a CAL enfisematosa en menos de un 1% y a perforación vesicular en un 3%⁽¹²⁵⁾. En cuanto a su mortalidad, cabe decir que en el pasado ha llegado a ser de hasta el 10%, pero las constantes mejoras en relación al proceso diagnóstico y los avances terapéuticos han logrado reducirla notablemente. De este modo, después del año 2000 se sitúa globalmente por debajo del 1%^(2, 119, 126-128), siendo superior, lógicamente, en las CAL de grado III (21.4%) que en las de grado I (0.6%)⁽¹¹⁹⁾.

Tras un episodio de CAL es relativamente frecuente que, en ausencia de colecistectomía, se produzcan nuevos episodios de dolor biliar, CAL u otros problemas biliares^(58, 129). Así, por ejemplo, en la serie de Lund de 526 pacientes con colelitiasis asintomática o sintomática no colecistectomizados y seguidos durante entre 5 y 20 años, aproximadamente el 50% de los 47 pacientes cuya presentación inicial fue en forma de CAL sufrió nuevos síntomas o complicaciones biliares⁽⁵⁸⁾. Por otro lado, al menos dos ensayos clínicos en los que se aleatorizó a pacientes con CAL a observación o colecistectomía hallaron que alrededor del 30-35% de los pacientes del grupo observado presentó nuevos síntomas o complicaciones biliares^(130, 131).

Por último, cabe comentar un dato curioso respecto a la clínica de la CAL, y es el hecho de que, según algunos estudios, la correlación entre el diagnóstico clínico de CAL (es decir, basado en la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias) y el histológico es pobre, a pesar de que en la literatura la confirmación diagnóstica de CAL se base en general en el análisis anatomopatológico de la pieza de colecistectomía. Un ejemplo de ello es un trabajo que evaluó retrospectivamente 220 casos de colecistectomía laparoscópica por CAL con el objetivo de examinar la correlación entre los datos preoperatorios, los hallazgos macroscópicos intraoperatorios y el análisis histológico de la vesícula biliar⁽¹³²⁾. De los 75 casos clasificados como CAL por los hallazgos intraoperatorios sólo el 53% se diagnosticó de CAL preoperatoriamente y sólo el 45% tras el análisis histológico. De los 41 pacientes diagnosticados preoperatoriamente de CAL el 97.6% presentó hallazgos concluyentes de CAL durante la cirugía y el 51.2% cumplió criterios histológicos de CAL. De los 72 pacientes que cumplían criterios histológicos de CAL sólo el 33.3% fueron diagnosticados preoperatoriamente de CAL y el 47.2% mostró hallazgos intraoperatorios de CAL. Estos datos indican que, si bien el diagnóstico preoperatorio de CAL es fiable para predecir el hallazgo de datos macroscópicos sugestivos de CAL durante la colecistectomía, la correlación del diagnóstico preoperatorio y de los hallazgos intraoperatorios con el análisis histológico es pobre.

4.-DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CAL debe basarse en una combinación de los datos aportados por la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias, si bien el patrón oro sigue siendo la confirmación histológica en la pieza de colecistectomía⁽⁷⁰⁾. La CAL encabeza las listas de diagnóstico diferencial del dolor abdominal, motivo por el que tiende a sobrediagnosticarse cuando sólo se tienen en cuenta los datos clínicos. Así, en una serie de 100 pacientes con dolor en hipocondrio derecho en los que se sospechaba CAL, tras la realización de pruebas complementarias el diagnóstico sólo fue correcto en dos tercios de los pacientes. Por tanto, el proceso diagnóstico debe apoyarse en las pruebas complementarias, fundamentalmente determinaciones analíticas y técnicas de imagen, como veremos a continuación⁽⁷⁸⁾.

4.1.-Datos de laboratorio

A nivel analítico es posible la ausencia de alteraciones, pero por lo general existen datos que revelan la existencia de un proceso inflamatorio. La leucocitosis con desviación izquierda es relativamente frecuente, apareciendo en más de la mitad de los casos⁽⁸¹⁾. No obstante, no hay que olvidar que también puede faltar; así, en un estudio retrospectivo que incluyó 103 pacientes con CAL no gangrenosa y 51 pacientes con CAL gangrenosa confirmadas histológicamente, entre los pacientes con CAL no gangrenosa el 32% no presentó leucocitosis (leucocitos por debajo de 11.000/ μ l), el 71% no presentó fiebre (temperatura inferior a 37.7°C) y el 28% no presentó fiebre ni leucocitosis; entre los pacientes con CAL gangrenosa, el 27% no presentó leucocitosis, el 59% no presentó fiebre y el 16% no presentó ni fiebre ni leucocitosis⁽¹³³⁾.

Los reactantes de fase aguda también suelen estar elevados en la CAL, siendo uno de los más utilizados la PCR⁽¹⁰⁵⁾, que ha demostrado correlacionarse con la severidad histológica de la CAL⁽¹³⁴⁾ y está incluida dentro de los criterios diagnósticos de CAL de las guías de Tokio. Se ha

sugerido que la PCR puede ser un factor predictor independiente de CAL grangrenosa⁽¹³⁵⁾ y otros trabajos han asociado cifras elevadas de PCR a un mayor riesgo de conversión de colecistectomía abierta a colecistectomía laparoscópica⁽¹²⁰⁾. Uno de ellos identificó una edad superior a 65 años y una PCR superior a 165 mg/dl como predictores de conversión en el análisis multivariante, observando además que cuando ninguno de estos dos factores estaba presente la probabilidad de conversión era del 12%, cuando uno estaba presente era del 29% y cuando lo estaban ambos era del 67%⁽¹³⁶⁾.

Aunque el perfil hepático puede ser normal la CAL generalmente se acompaña de un leve aumento de la concentración sérica de transaminasas y enzimas de colestasis y la bilirrubina también puede elevarse, como ya hemos comentado generalmente sin sobrepasar los 4 mg/dl^(79, 105). Una bilirrubina total superior a 4 mg/dl suele indicar la existencia de coledocolitiasis o síndrome de Mirizzi^(70, 114, 137). De igual modo, las cifras de amilasa y lipasa pueden elevarse durante la CAL de forma inespecífica, pero aumentos importantes apuntan hacia la presencia adicional de pancreatitis aguda. Así, hemos de prestar atención siempre al perfil hepatobiliar y pancreático, ya que en una pequeña proporción de pacientes la CAL coexistirá con coledocolitiasis, colangitis aguda o pancreatitis aguda⁽⁷⁰⁾.

4.2.-Técnicas de imagen

4.2.1.-Ecografía abdominal

En cuanto a las técnicas de imagen, hoy en día la ecografía abdominal continúa siendo la técnica de imagen de elección para la evaluación del paciente con posible CAL^(70, 79, 81, 137): las guías de Tokio recomiendan su realización en todo paciente con sospecha de CAL⁽¹⁰⁵⁾. Es capaz de diagnosticar la colelitiasis y de detectar la presencia de signos de inflamación de la pared vesicular, además de valorar la vía biliar y la posible presencia de complicaciones locales (abscesos perivesiculares, inflamación pancreática, líquido libre intraabdominal, etc.) e investigar otras causas alternativas de dolor abdominal agudo⁽¹³⁸⁾.

Entre sus principales ventajas se encuentran su amplia disponibilidad, corto tiempo de realización, bajo coste y nula invasividad e irradiación. Sus inconvenientes más importantes son su naturaleza operador dependiente, la necesidad de cierto grado de colaboración por parte del paciente y el hecho de que, con relativa frecuencia, la presencia de grasa y gas a nivel abdominal dificulta la obtención de imágenes de calidad⁽⁸¹⁾. Sin embargo, incluso realizada por médicos pertenecientes al Servicio de Urgencias y no por radiólogos o digestólogos la ecografía abdominal es capaz de ofrecer un buen rendimiento diagnóstico en pacientes con CAL. En un estudio prospectivo del 2010⁽¹³⁹⁾ los pacientes atendidos en un Servicio de Urgencias por posible CAL se sometieron a ecografía abdominal realizada inicialmente por médicos del Servicio de Urgencias y posteriormente por radiólogos. Se comparó el diagnóstico ecográfico con el diagnóstico definitivo basado en la histología o el seguimiento clínico, observando que en manos del personal del Servicio de Urgencias la sensibilidad y especificidad de la ecografía para CAL fueron del 87% y 82%, y en manos de los radiólogos del 83% y 86%.

En cuanto al rendimiento global de la ecografía abdominal para el diagnóstico de CAL, un metaanálisis llevado a cabo por Shea *et al* en 1994 describió una sensibilidad del 88% y una especificidad del 80%⁽¹⁴⁰⁾ y estudios posteriores han observado cifras similares. Los hallazgos ecográficos típicos que sugieren la existencia de CAL son^(70, 79, 81, 105): presencia de colelitiasis o barro biliar, presencia de residuos en la luz vesicular, distensión vesicular, engrosamiento de la pared vesicular superior a 3-5 mm secundario a edema inflamatorio, en ocasiones con estriación o imagen de doble contorno, presencia de líquido perivesicular y signo de Murphy ecográfico.

El signo de Murphy ecográfico es similar al signo de Murphy clínico pero desencadenado por el transductor al presionar sobre la vesícula localizada ecográficamente, lo que quizá lo hace más fiable, dado que la visión ecográfica asegura que el dolor y el cese inspiratorio lo desencadena inequívocamente la presión sobre la vesícula⁽¹⁰⁵⁾. En un estudio prospectivo en 427 pacientes

con CAL el signo de Murphy ecográfico mostró una sensibilidad del 63%, una especificidad del 93.6%, un valor predictivo positivo del 72.5% y un valor predictivo negativo del 90.5%⁽¹⁴¹⁾; estas cifras no son muy diferentes de las halladas para el signo de Murphy clínico en la revisión de Trowbridge⁽¹¹¹⁾, con sensibilidad del 65% y especificidad del 87%. No obstante, otro trabajo en el que también se evaluaron 200 pacientes con sospecha de CAL describió peores resultados para el signo de Murphy ecográfico, con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 35%, un valor predictivo positivo del 43% y un valor predictivo negativo del 82%⁽¹⁴²⁾. La fiabilidad del signo de Murphy ecográfico no parece verse afectada por la administración de analgesia⁽¹⁴³⁾.

Las formas empiematosa, gangrenosa, enfisematosa y perforada de CAL revisten especial gravedad y, a nivel ecográfico, presentan algunas características que facilitan su identificación. En la CAL empiematosa el contenido vesicular deja de ser anecóico, transformándose en un material de mayor ecogenicidad que casi puede parecer sólido. Los ecos irregulares en la luz vesicular corresponden a la presencia de membranas causadas por exudados o tejido necrótico que se desprende de la pared vesicular y es un hallazgo infrecuente y bastante específico de la CAL gangrenosa, en la cual, además, el signo de Murphy ecográfico está presente sólo en un 30% de los casos⁽¹⁴⁴⁾. La alternancia de bandas hipoecóicas e hiperecóicas en una pared vesicular irregularmente engrosada⁽¹³⁸⁾ sugiere también necrosis de la pared. Según un estudio, en la CAL gangrenosa la presencia de membranas en la luz vesicular se encuentra en el 31.6% de los casos, el engrosamiento irregular de la pared en el 47.4% de los casos, cualquiera de los dos hallazgos en el 57.9% de los casos y ambos hallazgos en el 21.1% de los casos⁽¹⁴⁵⁾. La presencia de focos hiperecogénicos en áreas no declives de la pared vesicular vesicular es sugestiva de la presencia de gas intraparietal y así de CAL enfisematosa⁽¹³⁸⁾. La perforación de la pared vesicular con frecuencia es difícil de detectar, pero en ocasiones puede observarse una pérdida de continuidad acompañada por colecciones pericolecísticas, que se visualizan como bandas hipoecogénicas entre el parénquima hepático y la pared vesicular⁽¹⁴⁶⁾; además, la desaparición brusca de la distensión vesicular puede sugerir también perforación vesicular.

Dado que la frecuencia con que cada uno de estos hallazgos ecográficos está presente en la CAL es variable y que su especificidad individual es escasa⁽¹⁴⁷⁾ y además puede verse reducida en ciertos contextos como la hipoalbuminemia o la presencia de ascitis⁽¹⁴⁸⁾, el diagnóstico ecográfico de CAL no debe basarse en la presencia de un solo signo de forma aislada, sino en la combinación de varios. Diferentes trabajos han demostrado que la combinación de varios hallazgos sugestivos de CAL presenta muy buen rendimiento diagnóstico. En un estudio clásico prospectivo Ralls *et al* observaron que el valor predictivo positivo para el diagnóstico de CAL de la presencia de colelitiasis y engrosamiento de la pared vesicular era del 95.2% y el de la presencia de colelitiasis y signo de Murphy ecográfico del 92.2%⁽¹⁴⁹⁾; el valor predictivo positivo de estas combinaciones para la necesidad de colecistectomía fue incluso mayor, del 99%, y el valor predictivo negativo para el diagnóstico de CAL de la ausencia de colelitiasis y de signo de Murphy ecográfico fue del 95%. Los autores concluyeron que en aproximadamente el 80% de los pacientes con CAL la ecografía es capaz de confirmarla o descartarla sin necesidad de realizar pruebas de imagen adicionales. En otro estudio, la combinación de colelitiasis, edema de la pared vesicular y líquido perivesicular mostró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 53% para el diagnóstico de CAL⁽¹⁴²⁾. Un trabajo español que evaluó a 98 pacientes con sospecha de CAL concluyó que la precisión diagnóstica de la ecografía es mayor cuando al menos 3 hallazgos sugestivos de CAL están presentes⁽¹⁵⁰⁾. En este estudio la distensión vesicular estaba presente en el 65.3%, el engrosamiento de la pared de al menos 5 mm en el 96.9%, los cálculos en el 87.7%, la imagen de doble contorno en la pared en el 40.8% y el fluido perivesicular en el 27.5%.

La ecografía Doppler podría resultar útil para el diagnóstico de CAL detectando un aumento de la vascularización en la pared vesicular secundaria al proceso inflamatorio⁽¹³⁷⁾. No obstante, la “cuantificación” de dicha vascularización está especialmente sujeta a subjetividad, ya que en la mayoría de estudios se clasifica como ausencia total de flujo, presencia de escaso número de señales puntiformes, presencia de múltiples señales fragmentadas o presencia de relleno

vascular completo. Quizá por ello los resultados sobre la utilidad de la ecografía Doppler en el diagnóstico de la CAL, procedentes en su mayoría de estudios realizados en la década de los años 90, han sido controvertidos^(147, 151).

En un estudio que incluyó a 129 pacientes con sospecha de CAL la valoración del flujo sanguíneo en la pared vesicular mediante ecografía Doppler mostró sensibilidad del 95%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 99% para el diagnóstico de CAL, mientras que la valoración morfológica mediante ecografía tradicional en modo B mostró sensibilidad del 86%, especificidad del 99%, VPP del 92% y VPN del 87%⁽¹⁵²⁾. En cambio, otro estudio llevado a cabo en 76 pacientes con engrosamiento de la pared vesicular superior a 3 mm, entre los cuales 11 presentaban CAL, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de flujo arterial en la pared vesicular entre aquellos con CAL y sin ella⁽¹⁵³⁾. Es más, un trabajo realizado en 10 voluntarios sanos sometidos a ecografía en situación de ayuno y tras la ingesta de una comida estándar concluyó que la presencia de flujo en la pared vesicular es un fenómeno normal, más fácilmente detectable cuando la vesícula se ha vaciado, lo que aconseja interpretar con cuidado la presencia de flujo mural como signo de CAL, sobre todo si el paciente no está en ayunas⁽¹⁵⁴⁾. Por último, se ha sugerido que, si bien la presencia de flujo en la pared vesicular puede no ser un hallazgo exclusivo de la CAL, quizá la longitud visible de la arteria cística en modo Doppler sí sea un hallazgo más específico de CAL⁽¹⁵⁵⁾. Por su parte, las guías de Tokio establecen que, dada la evidencia disponible, aunque la ecografía Doppler puede complementar a la tradicional en el diagnóstico de CAL sus hallazgos deben ser interpretados con precaución.

4.2.2.-Colescintigrafía

La colescintigrafía es una técnica de imagen perteneciente al ámbito de la Medicina Nuclear que utiliza como radiotrazador diferentes variantes del ácido iminodiacético hepático (HIDA) marcado con tecnecio-99 (HIDA-Tc⁹⁹): la administración intravenosa del mismo se sigue de su

captación a nivel hepático y su excreción en la bilis, de modo que la radiación emitida por el tecnecio-99, al ser detectada por una gammacámara, realiza la vía biliar⁽¹⁵⁶⁾. Tras la administración del radiotrazador la gammacámara obtiene imágenes cada minuto a lo largo de una hora. En una exploración normal tras 30-60 minutos de la administración del HIDA-Tc⁹⁹ deben hacerse visibles el colédoco, la vesícula y duodeno^(70, 79, 105): la ausencia de visualización de la vesícula indica que existe una obstrucción del conducto cístico que impide la entrada del radiotrazador en la misma, lo que se considera diagnóstico de CAL. No obstante, si la vesícula no se ha rellenado en la primera hora, de cara a minimizar la tasa de falsos positivos deben obtenerse “imágenes tardías” hasta 4 horas después de la administración del radiotrazador⁽¹⁵⁷⁾ o bien administrar sulfato de morfina (lo que generalmente se prefiere a la obtención de imágenes tardías, puesto que ahorra tiempo con una fiabilidad similar o incluso superior)⁽¹⁵⁶⁾. El sulfato de morfina aumenta la presión del esfínter de Oddi facilitando la entrada de bilis en la vesícula y reduciendo así la probabilidad de falsos positivos, y tras su administración deben obtenerse imágenes durante al menos 30 minutos. No hay que olvidar que cuando el esfínter de Oddi no es competente, como es el caso de pacientes con esfinterotomía o prótesis biliar, la administración de sulfato de morfina no tiene utilidad⁽¹⁵⁸⁾.

Diferentes condiciones pueden dar lugar a la obtención de resultados falsos positivos y falsos negativos en la colescintigrafía⁽¹⁵⁸⁾. Son causas de falsos positivos el ayuno previo a la exploración de menos de 2-4 horas o de más de 24 horas, la nutrición parenteral total, la enfermedad aguda severa, el alcoholismo, la disfunción hepática severa (por un retraso en la captación y excreción hepática del HIDA-Tc⁹⁹), la colecistitis crónica (en ella el aumento de resistencia a través de un conducto cístico fibrótico retrasa la entrada en la vesícula del radiotrazador; no obstante, en este caso la obtención de imágenes tardías o la administración de sulfato de morfina suele solventar el problema), la pancreatitis aguda (de forma infrecuente), la obstrucción del colédoco y un tránsito rápido de la bilis desde la vía biliar al intestino. Los pacientes que se han mantenido en ayunas durante más de 24 horas antes de la

exploración no han estimulado la contracción de su vesícula durante ese tiempo, por lo que suelen tenerla repleta de bilis concentrada que impedirá la entrada del radiotrazador, resultando en un resultado falso positivo; por ello a estos pacientes suele administrárseles sincalida 30 minutos antes de realizar la prueba, con el objetivo de vaciar la vesícula antes de la misma. En situaciones como la enfermedad aguda crítica o la insuficiencia hepática avanzada el singular metabolismo del radiotrazador hace recomendable obtener imágenes tardías hasta 24 horas tras la administración del mismo⁽¹⁵⁶⁾.

En cuanto a los resultados falsos negativos, pueden ocurrir en casos de colecistitis aguda alitiásica, fuga biliar o presencia de un conducto cístico dilatado y también cuando se interpreta erróneamente la actividad detectada en el intestino delgado o el riñón como perteneciente a la vesícula⁽¹⁵⁶⁾. Si bien los resultados falsos negativos son muy poco frecuentes⁽⁷⁸⁾, una revisión de la literatura observó que cuando la vesícula se visualiza en los primeros 30 minutos tras la administración del radiotrazador la tasa de resultados falsos negativos es sólo del 0.5%, pero cuando se visualiza entre 30 minutos y 4 horas después sube al 15-20%⁽¹⁵⁹⁾

El signo del borde hace referencia a la visualización del radiotrazador en el parénquima hepático adyacente a la vesícula debido a una importante inflamación perivesicular que aumenta el flujo sanguíneo en esa zona; se observa en el 25-35% de las CAL, se asocia a estados avanzados de inflamación (con frecuencia con hemorragia, necrosis, ulceración o perforación) y tiene una alta especificidad^(160, 161).

Diferentes estudios indican que la colescintigrafía con HIDA-Tc⁹⁹ es una exploración con excelente sensibilidad para el diagnóstico de CAL^(140, 162), de modo que un resultado negativo descarta la CAL casi con seguridad, mientras que un resultado positivo sugiere la existencia de CAL, aunque también puede obedecer a otras causas. Así, una revisión de 20 estudios con 914 pacientes que evaluó el rendimiento diagnóstico de la colescintigrafía potenciada con sulfato

de morfina obtuvo como resultado una sensibilidad del 96.1% y una especificidad del 88.6%⁽¹⁶³⁾. Del mismo modo, en el metaanálisis de Kiewet *et al* del 2012 que evaluó el rendimiento diagnóstico de diferentes técnicas de imagen en la CAL, la colescintigrafía mostró una sensibilidad del 96%, significativamente superior a la de la ecografía abdominal (81%) y a la de la resonancia nuclear magnética (RNM) (85%)⁽¹⁶²⁾. No se observaron diferencias significativas en la especificidad entre las 3 técnicas, siendo ésta del 90% para la colescintigrafía, del 83% para la ecografía abdominal y del 81% para la RNM. Sólo uno de los estudios incluidos en el análisis hacía referencia a la tomografía computerizada (TC) como método diagnóstico de CAL, por lo que esta técnica no se incluyó en las comparaciones, siendo en ese estudio su sensibilidad del 94% y su especificidad del 59%. Otros trabajos sugieren que la colescintigrafía posee también una mayor especificidad y precisión diagnóstica para el diagnóstico de CAL que la ecografía abdominal^(164, 165).

Las principales ventajas de la colescintigrafía en el diagnóstico de CAL son su excelente precisión diagnóstica, su escasa invasividad y su capacidad para detectar problemas biliares concomitantes, como la presencia de cálculos en el colédoco. Sus inconvenientes fundamentales son su menor disponibilidad, mayor duración y mayor coste en comparación con la ecografía abdominal, la exposición del paciente a radiación ionizante y la valoración exclusiva del árbol biliar, sin examinar el resto del abdomen⁽⁸¹⁾. Debido a estos inconvenientes la técnica de imagen de elección ante la sospecha de CAL es la ecografía abdominal y, en caso de que ésta obtenga un resultado dudoso, es cuando se recomienda la realización de colescintigrafía con HIDA-Tc⁹⁹ como método de confirmación, por su mayor sensibilidad y, probablemente, especificidad. Se estima que aproximadamente un 20% de las CAL requieren colescintigrafía por ser dudoso el resultado de la ecografía abdominal⁽⁷⁰⁾. Una situación en la que ocurre esto sería, por ejemplo, la sospecha clínica de CAL en un enfermo cirrótico con engrosamiento de la pared vesicular, ya que este hallazgo ecográfico podría deberse únicamente a hipertensión portal⁽⁷⁹⁾.

4.2.3.-Tomografía computerizada abdominal

El papel de la TC abdominal en el diagnóstico de la CAL se reserva para los pacientes con una sintomatología atípica, no claramente sugestiva de CAL, en los que el diagnóstico diferencial es más amplio, y para la evaluación de posibles complicaciones de CAL, en las que la ecografía abdominal presenta una capacidad diagnóstica más limitada⁽¹⁶⁶⁾. Las principales ventajas de la TC son su gran disponibilidad y rapidez de realización y su valoración de la totalidad del abdomen y sus inconvenientes más importantes la exposición a radiación ionizante, el uso de contrastes yodados y el coste.

Se considera que su sensibilidad para el diagnóstico de CAL es inferior a la de la ecografía abdominal, con una especificidad similar. Así, por ejemplo, un estudio retrospectivo que incluyó a 123 pacientes con dolor agudo en hipocondrio derecho a los que se realizó ecografía y TC abdominal con menos de 48 horas de diferencia entre ambas exploraciones mostró que la sensibilidad, VPP y VPN de la ecografía (83%, 75% y 97%) fueron significativamente superiores a las de la TC (39%, 50% y 89%), siendo la especificidad de ambas exploraciones similar (95% y 93% respectivamente)⁽¹⁶⁷⁾.

Los hallazgos característicos de CAL en la TC abdominal son la presencia de colelitiasis, la distensión de la vesícula, el engrosamiento de su pared, la presencia de fluido perivesicular, la estriación de la grasa perivesicular y el realce de la pared vesicular y con frecuencia también del parénquima hepático adyacente y la grasa perivesicular tras la administración de contraste^(168, 169). En un estudio en el que se evaluaron retrospectivamente los hallazgos de la TC en 29 pacientes con CAL confirmada histológicamente se observó que el 59% presentaba engrosamiento de la pared superior a 4 mm, el 52% estriación de la grasa perivesicular, el 41% distensión vesicular (diámetro longitudinal superior a 8 cm y diámetro transversal superior a 5 cm) y el 31% fluido pericolecístico⁽¹⁶⁹⁾.

Es necesario tener en cuenta que la capacidad de detección de cálculos de la TC depende directamente de la composición de éstos: los cálculos puros de colesterol se identifican sin dificultad como defectos de baja atenuación respecto a la bilis y aquellos calcificados también se detectan fácilmente como focos hiperdensos respecto a la bilis, pero los cálculos constituidos por una mezcla de colesterol, pigmentos biliares y calcio suelen ser tan similares en su densidad a la bilis que con frecuencia pasan desapercibidos⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾.

La CAL se acompaña de una hiperemia del parénquima hepático perivesicular reactiva al proceso inflamatorio que da lugar tras la administración de contraste a una hiperdensidad transitoria en esta zona durante la fase arterial que desaparece en fase portal y parenquimatosa (signo del borde)^(105, 172); en CAL leves en las que otros cambios pueden ser sutiles este signo es de gran utilidad para el diagnóstico.

La presencia en la luz vesicular de membranas desprendidas, así como los defectos en la mucosa de la pared son signos que sugieren CAL gangrenosa. Los defectos de pared transmurales, en cambio, son indicativos de perforación vesicular y suelen asociarse a la presencia de bilis libre o loculada en la cavidad peritoneal. La CAL enfisematosa, al igual que con otras técnicas, se identifica por la presencia de gas en la pared vesicular y, según algunos autores, la TC abdominal es la técnica más sensible para detectar gas en la luz y en la pared vesicular⁽¹⁷³⁾. Los abscesos pericolecísticos se presentan como colecciones quísticas, en ocasiones septadas, rodeadas por un parénquima hepático edematoso y cuyo borde se realza tras la administración de contraste; la presencia de gas en su interior es poco frecuente.

La destrucción de vasos en la pared vesicular como consecuencia del proceso inflamatorio resulta en hemorragia vesicular, que se caracteriza por la presencia de material de alta densidad en la luz vesicular. En ocasiones pueden observarse pseudoaneurismas de la arteria cística o trombosis portal como secuelas del proceso inflamatorio, habiéndose descrito esta última en el 8.3% de los pacientes con CAL^(174, 175).

4.2.4.-Resonancia nuclear magnética abdominal

La ecografía y la TC abdominales son las técnicas de imagen más utilizadas ante la sospecha de CAL y de complicaciones de la misma, respectivamente, pero sus resultados no siempre son concluyentes. En esos casos en los que se necesita información adicional, la RNM puede ayudarnos a afinar el diagnóstico; de hecho, cada vez es más frecuente su uso como forma de confirmación del diagnóstico de CAL cuando los hallazgos en la ecografía abdominal son dudosos, desplazando de este modo a la colescintigrafía en este escenario. Gracias a la excelente definición tisular de sus imágenes es capaz de identificar complicaciones como empiema vesicular, presencia de gas, necrosis o perforación en la pared vesicular, abscesos pericolecísticos o fístulas colecistoentéricas. Además, las secuencias de colangiRNM proporcionan información detallada sobre la vía biliar, permitiendo detectar obstrucción biliar, hemobilia o signos de colangitis aguda. De hecho, la RNM es de gran utilidad cuando existe una probabilidad intermedia de coledocolitiasis asociada, como forma de afianzar el diagnóstico antes de someter al paciente a colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE)^(176, 177). Otras ventajas de la RNM son su capacidad para evaluar la totalidad del abdomen y la ausencia de radiación ionizante. Entre sus principales inconvenientes están la posible incompatibilidad con determinados tipos de marcapasos, prótesis, etc., la necesidad de colaboración por parte del paciente y su menor disponibilidad y mayor duración y coste que la de otras técnicas de imagen, si bien, conforme el desarrollo tecnológico la va haciendo más disponible y rápida, su uso cada vez es más frecuente⁽⁸¹⁾.

Aunque muy pocos estudios han comparado la RNM con la ecografía abdominal y la TC abdominal en cuanto su rendimiento diagnóstico en la CAL⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾, sus resultados, así como los de distintos trabajos que han valorado la capacidad diagnóstica de estas pruebas por separado, sugieren que la RNM podría poseer ligeramente mayor sensibilidad que la ecografía y la TC abdominal para el diagnóstico de CAL, de alrededor del 85-95%, y una especificidad

similar a la de la ecografía abdominal y algo superior a la de la TC abdominal, de en torno al 69-81%⁽¹⁸¹⁾. No obstante, el metaanálisis de Kiewet *et al* mencionado anteriormente no observó diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad y la especificidad entre la ecografía y la RNM abdominal para el diagnóstico de CAL⁽¹⁶²⁾.

Los hallazgos sugestivos de CAL en RNM son^(176, 181, 182): presencia de coledocistitis (con frecuencia con algún cálculo impactado en el conducto cístico), distensión vesicular, engrosamiento de la pared vesicular, edema de la pared, presencia de fluido perivesicular, alteración de la señal de la grasa perivesicular, presencia de líquido libre perihepático entre el hígado y el hemidiafragma derecho o la pared abdominal (signo C) y realce de la pared vesicular y con frecuencia también del parénquima hepático adyacente y la grasa perivesicular tras la administración de contraste. En un trabajo⁽¹⁸¹⁾ en el que se revisaron retrospectivamente las imágenes de RNM de 32 pacientes con CAL o colecistitis cónica confirmada histológicamente, se observó que la sensibilidad para el diagnóstico de CAL del realce de la pared vesicular y del área perivesicular fue del 74% y 62% respectivamente, con una especificidad para ambos hallazgos del 92%; la sensibilidad del engrosamiento de la pared, la presencia de fluido pericolecístico y los cambios de señal en la grasa perivesicular fue del 100%, 95% y 95%, con una especificidad del 54%, 38% y 54% respectivamente; la sensibilidad de la presencia de membranas intraluminales, irregularidad o defecto de la pared y absceso pericolecístico fueron del 26%, 21% y 11%, con una especificidad del 100% en los tres casos.

En RNM los cálculos aparecen como áreas redondeadas de baja señal tanto en secuencias potenciadas en T1 como en secuencias potenciadas en T2, aunque si su contenido en colesterol es alto pueden verse hiperintensos en T1. No deben confundirse con pólipos vesiculares, cuya señal es intermedia o alta en T2. Los cálculos impactados en el cuello vesicular o el conducto cístico son difíciles de detectar mediante ecografía, siendo la RNM más sensible para ello⁽¹⁸³⁾; en la colangioRNM y en las secuencias potenciadas en T2 se presentan

como defectos se señalan redondeados mayores que el diámetro del conducto cístico, aunque si no están totalmente rodeados de bilis puede ser difícil detectarlos.

El engrosamiento de la pared vesicular se observa en la CAL pero también en la colecistitis crónica, la adenomiomatosis, las neoplasias o la hepatopatía crónica; sin embargo, una pared engrosada con un aumento de señal de distribución parcheada en secuencias potenciadas en T2 es sugestiva de un proceso inflamatorio⁽¹⁸⁴⁾. La extensión de la inflamación al tejido adiposo que rodea a la vesícula da lugar a una hiperintensidad en el mismo con señal reticular o parcheada en secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa e indica que el proceso inflamatorio es intenso⁽¹⁸⁵⁾.

La RNM es también útil en el diagnóstico de complicaciones de la CAL. En el empiema vesicular el pus intravesicular es difícilmente distinguible del barro biliar en las imágenes de ecografía o TC⁽¹⁸⁶⁾, mientras que en RNM intensamente potenciada en T2 el pus se identifica por su menor intensidad de señal; su presencia replecionando una vesícula distendida con pared inflamada es muy sugestiva de CAL empiematosa.

La ecografía y la TC abdominales son altamente específicos para identificar la CAL gangrenosa, pero poco sensibles⁽¹⁴⁵⁾; así, por ejemplo, se han descrito una sensibilidad y especificidad del 29% y 96% respectivamente para diagnóstico de CAL gangrenosa mediante TC abdominal⁽¹⁸⁷⁾. En cambio, en RNM es posible identificar necrosis, hemorragia, ulceración o microabscesos en la pared vesicular con facilidad. Las úlceras se observan como áreas hiperintensas cóncavas en secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa y la hemorragia intramural, la necrosis y los abscesos se ponen de manifiesto como áreas hiperintensas heterogéneas en secuencias potenciadas en T1 y T2 con supresión grasa. Al añadir contraste la sensibilidad para la detección de CAL gangrenosa aumenta, observándose un realce de la pared inhomogénea⁽¹⁸⁶⁾.

Debido a su superior resolución tisular, la RNM es también más precisa que la ecografía o la TC abdominal a la hora de diagnosticar la perforación vesicular⁽¹⁸⁸⁾, siendo la pérdida de

continuidad de la pared el principal hallazgo sugestivo de la misma (más evidente cuando se utiliza contraste), al igual que en ecografía o TC abdominal⁽¹⁸⁹⁾. El fundus es la zona donde la perforación ocurre con mayor frecuencia debido al menor flujo sanguíneo existente a ese nivel. Cuando la perforación está contenida por un absceso pericolecístico, el contenido vesicular se hace similar al del absceso, presentando una baja señal inhomogénea en T2 con supresión grasa. Cuando la vesícula perforada comunica con el tubo digestivo a través de una fístula colecistoentérica (generalmente con el duodeno o el ángulo hepático del colon) puede detectarse gas en la luz vesicular como áreas sin señal en las porciones no declives, así como, frecuentemente, engrosamiento del peritoneo y ascitis loculada hiperintensa en secuencias potenciadas en T2.

En la CAL enfisematosa el gas presente en la pared vesicular puede ser difícil de identificar en RNM; parece que el artefacto de susceptibilidad magnética entre la superficie aire/tejido genera mayores áreas sin señal en las secuencias T1 con supresión grasa que en las potenciadas en T2, lo que puede ayudar a diferenciar el gas intramural⁽¹⁹⁰⁾.

En los últimos años está en auge la investigación sobre el uso en RNM de contrastes hepatobiliares como el gadobenato de dimeglumina o el gadoxetato disódico para el estudio de la patología biliar⁽¹⁹¹⁾. Este tipo de contrastes es captado por los hepatocitos y excretado en la bilis, por lo que actúa como un medio de contraste biliar proporcionando información morfológica sobre el sistema biliar y además información funcional. Sus posibles aplicaciones son numerosas, incluyendo la definición de la anatomía biliar, la valoración de obstrucciones, estenosis y fugas biliares, la diferenciación de lesiones biliares y extrabiliares así como de biliomas y otras lesiones ocupantes de espacio, el diagnóstico de CAL y la evaluación de las anastomosis bilioentéricas y el esfínter de Oddi. Varios estudios han evaluado el uso de este tipo de contrastes en el diagnóstico de CAL, en concreto en la valoración de la permeabilidad del conducto cístico: la ausencia de paso del contraste al interior de la vesícula indicaría una

obstrucción del mismo por un cálculo del mismo modo que en la colescintigrafía, constituyendo un signo de CAL; sin embargo, los resultados de estos estudios son todavía controvertidos⁽¹⁹²⁻¹⁹⁴⁾.

4.2.5.-Otras técnicas

El papel de la radiografía simple de abdomen en el diagnóstico de la CAL es mínimo, limitándose fundamentalmente a la valoración de los cuadros que se presentan como un abdomen agudo con el objetivo principal de descartar neumoperitoneo. Además, en un 20% de los casos los cálculos biliares son radiopacos, pudiendo ser identificados en la radiografía simple de abdomen⁽⁷⁹⁾. La colecistografía oral y la colangiografía intravenosa son técnicas actualmente obsoletas en el diagnóstico de la CAL que por tanto no comentaremos.

4.3.-Criterios diagnósticos de colecistitis aguda litiásica

Hasta la redacción de la primera versión de las guías de Tokio en el año 2007 no existían unos criterios diagnósticos de CAL establecidos⁽¹¹⁸⁾. Los criterios propuestos en esta primera versión hablaban de “diagnóstico definitivo 1” y “diagnóstico definitivo 2”. El “diagnóstico definitivo 1” incluía la presencia de un síntoma o signo local sugestivo de CAL (dolor o masa en hipocondrio derecho o signo de Murphy clínico) y de un síntoma o signo sistémico (fiebre, leucocitosis o PCR elevada) y el “diagnóstico definitivo 2”, incluía lo anterior y además una prueba de imagen confirmatoria de la sospecha clínica.

Tras la publicación de estos criterios se especuló que su limitación residía en el hecho de que los pacientes con pocos síntomas sistémicos tendían a infradiagnosticarse⁽⁷⁰⁾ y se llevaron a cabo diferentes estudios para investigar su valor diagnóstico^(101, 113, 119, 123, 124). El trabajo de Yokoe *et al* incluyó 81 pacientes con sospecha clínica de CAL en 73 de los cuales se realizó el diagnóstico de CAL en base a datos clínicos, analíticos y radiológicos antes de la publicación de las guías de Tokio⁽¹¹³⁾. La aplicación de forma retrospectiva de los criterios establecidos por las

guías en 2007 a estos 81 pacientes mostró una sensibilidad del 84.9% y una especificidad del 50.0% para el diagnóstico de CAL, significativamente mayor que la obtenida al efectuar el diagnóstico en base a la presencia del signo de Murphy. Los autores concluyeron que, si bien los criterios de Tokio habían demostrado utilidad en el diagnóstico de la CAL y debían ser usados rutinariamente, todavía era necesario revisarlos para mejorar su precisión diagnóstica. Otro estudio realizado por Lee *et al* analizó las características clínicas de 235 pacientes con CAL confirmada histológicamente con el objetivo de determinar cuáles de los criterios de Tokio presentaban mayor valor diagnóstico⁽¹²⁴⁾. El dolor en hipocondrio derecho y el engrosamiento de la pared vesicular tuvieron la sensibilidad más alta, del 97.9% y el 92.3% respectivamente, mientras que la presencia de fluido pericolecístico y de masa en hipocondrio derecho tuvieron la más baja, del 18.3% y el 0.8% respectivamente. La presencia de dolor en hipocondrio derecho y PCR elevada (55.1%) o de dolor en hipocondrio derecho y leucocitosis (53.7%) fueron las combinaciones de signos locales y sistémicos con una sensibilidad más alta.

En el año 2012, en un nuevo intento de evaluar el valor diagnóstico de los criterios propuestos por las guías de Tokio de 2007, el propio comité redactor de las guías llevó a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 451 pacientes colecistectomizados, de los cuales 227 presentaron un diagnóstico histológico de CAL⁽¹²³⁾. Tomando como referencia el resultado del análisis histológico de las piezas de colecistectomía, la aplicación de los mencionados criterios a estos pacientes mostró una sensibilidad del 92.1%, una especificidad del 93.3%, un VPP del 93.3%, un VPN del 92.1%, una razón de verosimilitud positiva de 13.75 y una razón de verosimilitud negativa de 0.08, con una exactitud diagnóstica del 92.7%. Los autores concluyeron que los criterios establecidos por las guías de 2007 eran válidos para el diagnóstico de CAL pero, sin embargo, la definición de diagnóstico definitivo resultaba ambigua y difícil de aplicar. Por este motivo establecieron una diferenciación entre diagnóstico de sospecha y diagnóstico definitivo, determinando que éste no era posible en ausencia de una prueba de imagen confirmatoria, y propusieron como nuevos criterios diagnósticos los

siguientes:

-Diagnóstico de sospecha de CAL: presencia de un síntoma o signo local sugestivo de CAL (dolor o masa en hipocondrio derecho o signo de Murphy clínico) y de un síntoma o signo sistémico sugestivo de CAL (fiebre, leucocitosis o PCR elevada).

-Diagnóstico definitivo de CAL: presencia de de un síntoma o signo local sugestivo CAL (dolor o masa en hipocondrio derecho o signo de Murphy clínico), presencia de un síntoma o signo sistémico sugestivo de CAL (fiebre, leucocitosis o PCR elevada) y presencia hallazgos característicos de CAL en una prueba de imagen.

La aplicación de estos nuevos criterios a los 451 pacientes incluidos en el estudio mostró una sensibilidad para el diagnóstico de CAL del 91.2%, una especificidad del 96.9%, un VPP del 96.7%, un VPN del 91.6%, una razón de verosimilitud positiva de 29.18 y una razón de verosimilitud negativa de 0.09, con una exactitud diagnóstica del 94%. Dado que el resultado fue mejor que con los criterios iniciales, son estos nuevos criterios los que recoge la segunda versión de las guías de Tokio publicadas en 2013 como criterios diagnósticos de CAL⁽¹⁰⁵⁾.

5.-TRATAMIENTO

El tratamiento médico constituye la base del manejo de la CAL dado que es suficiente para lograr la resolución de la mayoría de los casos. No obstante, el manejo de la CAL contempla además el drenaje vesicular y la colecistectomía. No hay que olvidar que algunas CAL se acompañan de una intensa respuesta inflamatoria sistémica o de complicaciones locales, sobre todo de índole infecciosa, cuyo control requiere de drenaje vesicular o incluso de la extirpación de la vesícula. Por otro lado, la persistencia de la vesícula *in situ* asocia siempre un cierto riesgo de recurrencia de problemas biliares, lo que convierte a la colecistectomía en el tratamiento definitivo de elección de la CAL. Actualmente no se dispone de grandes ensayos

aleatorizados que indiquen cuál es el manejo más adecuado de la CAL más allá del tratamiento médico según su grado de gravedad, pero las guías de Tokio, basándose en la evidencia disponible, recomiendan lo siguiente⁽¹⁹⁵⁾ (figura 1):

-CAL de grado I: Dado que la inflamación a nivel local es poco intensa la colecistectomía laparoscópica temprana (antes de 72 horas desde el inicio de los síntomas) es el tratamiento de elección. Si se opta por un tratamiento inicialmente conservador con colecistectomía electiva posterior y no se observa mejoría en las primeras 24 horas conviene reconsiderar la posibilidad de realizar colecistectomía antes de que hayan transcurrido 72 horas desde el inicio de los síntomas o bien drenaje vesicular. En pacientes de alto riesgo quirúrgico puede estar indicado el tratamiento médico únicamente, con seguimiento clínico posterior.

-CAL de grado II: Se acompaña habitualmente de inflamación local severa, por lo que es preciso tener en cuenta la posibilidad de una colecistectomía dificultosa si ésta se realiza durante el episodio agudo. En general, el tratamiento de primera línea es la colecistectomía laparoscópica electiva a los 3 meses del episodio agudo, una vez que ha mejorado el proceso inflamatorio, aunque también es perfectamente válida la colecistectomía temprana (en menos de 72 horas desde el inicio de los síntomas), a ser posible laparoscópica, si se dispone de cirujanos lo suficientemente expertos para llevarla a cabo. Si el paciente no responde al tratamiento médico inicial o si existen complicaciones locales importantes como CAL empiematosa, CAL gangrenosa, CAL enfisematosa, abscesos pericolecísticos o hepáticos o peritonitis biliar está indicado el drenaje vesicular urgente o la colecistectomía urgente en centros expertos, laparoscópica o abierta en función de la experiencia de los cirujanos (la presencia de importante inflamación local hace aconsejable la cirugía abierta en manos no excesivamente expertas). En pacientes de alto riesgo quirúrgico está indicado también el drenaje vesicular inmediato para prevenir el desarrollo de complicaciones que lleguen a hacer necesaria la cirugía.

-CAL de grado III: Se acompaña de disfunción orgánica, por lo que lo indicado es el tratamiento médico con soporte vital en una unidad de cuidados intensivos y el drenaje vesicular en cuanto el paciente esté lo suficientemente estable para someterse a él. La colecistectomía debe realizarse de forma electiva a los 3 meses del episodio agudo una vez que haya mejorado la situación clínica, salvo que el riesgo quirúrgico sea muy elevado.

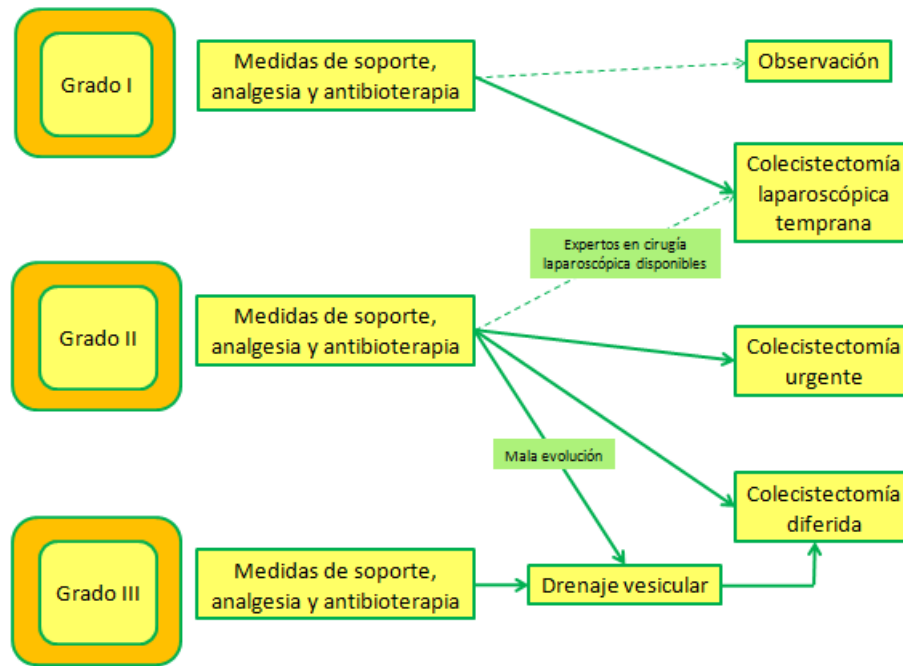


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la CAL.

A continuación revisaremos en profundidad cuál debe ser el tratamiento médico de la CAL, así como las indicaciones, contraindicaciones, resultados, complicaciones, ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas de drenaje vesicular y de la colecistectomía.

5.1.-Medidas generales, analgesia y antibioterapia

Las medidas básicas de manejo de la CAL son, fundamentalmente, la instauración de dieta absoluta, el aporte de fluidoterapia para corregir y/o evitar desequilibrios hidroelectrolíticos y la administración de analgesia y cobertura antibiótica. Además, se recomienda la monitorización de las constantes vitales y la diuresis, la valoración del riesgo quirúrgico del paciente y la evaluación de la gravedad según los criterios establecidos por las guías de Tokio,

de cara a clasificar cada caso dentro del grado correspondiente de severidad. Se ha observado que, incluso sin tratamiento, generalmente el episodio remite espontáneamente al cabo de unos 7-10 días⁽¹⁰⁰⁾, por lo que estas medidas suelen ser tratamiento suficiente para resolver el cuadro agudo en la mayoría de los casos.

En cuanto a la analgesia, en general se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que diferentes estudios (realizados sobre todo en pacientes con dolor biliar pero también en pacientes con CAL) han mostrado evidencia de su beneficio, probablemente debido a su efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas, que como ya hemos comentado juegan un papel importante en la fisiopatología de la CAL⁽¹⁹⁶⁾. Así, un ensayo aleatorizado mostró que la administración de ibuprofeno a pacientes con CAL reducía tanto la producción de PGE2 por el tejido vesicular como el dolor abdominal⁽¹⁹⁷⁾.

Su eficacia en el tratamiento del dolor biliar y la CAL parece superior a la de los espasmolíticos^(198, 199) y comparable a la de los opioides, quizá con menos efectos secundarios que estos últimos⁽²⁰⁰⁾. Al menos cuatro ensayos aleatorizados en los que se ha comparado el tratamiento con AINE, espasmolíticos o placebo en pacientes con dolor biliar o CAL han mostrado mayor y más rápida mejoría del dolor con AINE y, en los pacientes con dolor biliar, menor frecuencia de desarrollo de CAL con AINE, lo que sugiere que éstos, además de aliviar el dolor biliar, podrían evitar su progresión a CAL^(98, 99, 198, 199). Un metaanálisis llevado a cabo en 2008 que incluyó 7 ensayos aleatorizados en los que se comparó el tratamiento del dolor biliar con AINE versus con cualquier otra medida concluyó que el tratamiento con AINE se asoció a una menor necesidad de analgesia de rescate y a menor progresión a CAL⁽²⁰¹⁾.

El papel de la antibioterapia en la CAL es controvertido y, de hecho, algunos trabajos indican que su uso es errático, sin protocolos claramente definidos⁽²⁰²⁾. Existen estudios que muestran que la mayoría de episodios de CAL, sin tratamiento, se autolimita al cabo de unos días sin producirse complicaciones infecciosas⁽¹⁰⁰⁾ y otros en los que no se observan diferencias en la

evolución de las CAL sometidas o no a cobertura antibiótica. Así, un ensayo aleatorizado que incluyó 84 pacientes con CAL leve tratados con o sin antibioterapia durante el episodio agudo y seguidos hasta la realización de colecistectomía electiva no mostró diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la velocidad de recuperación de la tolerancia oral a una dieta normal, la frecuencia de colecistostomía percutánea, la estancia hospitalaria, la frecuencia de reingresos ni la evolución postoperatoria⁽²⁰³⁾. Otros estudios sugieren que, sobre todo en CAL leves, mantener el tratamiento antibiótico durante varios días tras la colecistectomía realizada durante el episodio agudo no aporta beneficio respecto a suspenderlo inmediatamente tras la colecistectomía⁽²⁰⁴⁾ o a las 24 horas de la misma⁽²⁰⁵⁾. Además, es preciso tener en cuenta que la mayoría de CAL son de grado I, lo que implica, según los estudios que acabamos de mencionar, que la probabilidad de evolución favorable sin antibioterapia es alta.

No obstante, como hemos visto, la bacteriemia está presente en el 15%-50% de los casos de CAL, incluso en aquellas que no son graves⁽¹⁰¹⁾, con cifras de hasta el 70% en algunas series^(102, 206-208), se observa bacteriemia en 7.7-15.7% de las CAL⁽²⁰⁹⁾ y, dentro del amplio rango de procesos englobados bajo el diagnóstico de CAL, es difícil identificar precozmente aquellos en los que existe infección bacteriana secundaria o complicaciones como gangrena o perforación⁽⁷⁹⁾, que indudablemente requerirán tratamiento antimicrobiano. Por ello se recomienda que la antibioterapia forme parte del tratamiento de rutina de la CAL, aunque con matices.

Las guías de Tokio recomiendan el tratamiento antibiótico en todos los pacientes con CAL, aunque reconocen que, mientras que en casos con importante respuesta inflamatoria sistémica o manifestaciones sépticas su papel es claramente terapéutico, en los casos leves la antibioterapia tiene un papel fundamentalmente profiláctico, siendo posible su administración por vía oral e incluso prescindir de ella⁽²¹⁰⁾. La guía desarrollada por la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas de Norte América (SIS-NA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América

(IDSA) aconseja el uso de antibioterapia cuando existe sospecha de infección en base a hallazgos clínico-analíticos y radiológicos⁽²¹¹⁾. También se recomienda el tratamiento antibiótico en pacientes ancianos e inmunosuprimidos y como profilaxis antes de la realización de cualquier procedimiento endoscópico, percutáneo o quirúrgico sobre la vía biliar, de cara a evitar complicaciones sépticas^(70, 210, 212).

El objetivo de la antibioterapia es prevenir o eliminar la infección a nivel vesicular, limitar la inflamación local y sistémica y evitar infecciones del campo quirúrgico y abscesos intraabdominales⁽²¹³⁾. Debe iniciarse en cuanto se haga el diagnóstico y, si existe shock séptico, a ser posible en menos de 1 hora tras la presentación⁽²¹⁴⁾. La vía de administración ha de ser intravenosa, salvo quizá en CAL de grado I con escaso dolor y pocos signos sistémicos de inflamación, en los que puede iniciarse por vía oral. Una vez que se ha comprobado que la evolución es favorable es posible el cambio a vía oral si el paciente la tolera, siendo los agentes recomendados para su uso por vía oral por su buena biodisponibilidad: amoxicilina/clavulánico, cefalexina, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino (con metronidazol ante la presencia de anastomosis bilioentérica en el caso de cefalexina, ciprofloxacino y levofloxacino)⁽²¹⁵⁾.

En cuanto a la duración que debe tener el tratamiento antibiótico, no hay buenos estudios prospectivos al respecto. La eliminación de la fuente de infección mediante colecistectomía es uno de los factores clave para decidir este punto, de modo que las guías de Tokio, basándose en la opinión de expertos, recomiendan mantener la antibioterapia hasta 4-7 días tras la colecistectomía (asumiendo que ésta se realiza durante el episodio agudo) en todas las CAL de grado II y III y en las de grado I en las que durante la colecistectomía se haya observado necrosis, cambios enfisematosos o perforación de la pared vesicular; en las CAL de grado I sin estos hallazgos el tratamiento antibiótico puede suspenderse a las 24 horas de la cirugía de forma segura. En estas guías se aconseja también que en caso de bacteriemia por cocos gram

positivos como *Enterococcus* o *Streptococcus* la antibioterapia se mantenga durante al menos dos semanas, con el objetivo de prevenir la endocarditis infecciosa. Además, señalan que en caso de existir abscesos pericolecísticos es aconsejable mantener el tratamiento hasta que el paciente se encuentre afebril, sin dolor y sin leucocitosis y en caso de obstrucción biliar asociada hasta que ésta se resuelva⁽²¹⁰⁾. Las guías no exponen recomendaciones sobre la duración de la antibioterapia en los casos en los que la colecistectomía no se realiza durante el episodio agudo, sino de forma diferida, pero en la práctica clínica lo habitual es mantenerla en torno a 7 días.

La elección de la antibioterapia empírica debe efectuarse teniendo en cuenta cuáles son los microorganismos diana, los fármacos disponibles y las características del paciente. Como ya se ha mencionado, las bacterias más comúnmente halladas en las infecciones del tracto biliar y en las bacteriemias asociadas son microorganismos gram negativos entéricos (principalmente *E. coli* y *Klebsiella*, pero también otros como *Enterobacter* o *Pseudomonas*) y, en menor medida, también cocos gram positivos como *Enterococcus* y *Streptococcus*; menos habitual es la presencia de gérmenes anaerobios como *Bacteroides*, *Clostridium* o *Fusobacterium*^(70, 79, 83, 216). Es muy importante considerar su perfil de resistencias, lo cual depende de la epidemiología local y de si la infección se ha adquirido en la comunidad o es de origen intrahospitalario.

En cuanto a los fármacos disponibles, debe conocerse cuál es su actividad in vitro (espectro antibiótico), su farmacocinética y farmacodinámica y sus contraindicaciones y efectos secundarios. Así, por ejemplo, en situación de sepsis el espacio extravascular aumenta, lo que suele hacer necesario aumentar la dosis de agentes hidrofílicos como los betalactámicos; en cambio, cuando se utilizan fármacos lipofílicos como el metronidazol el efecto del proceso inflamatorio es menos importante, si bien otros factores como la obesidad pueden requerir ajustes de dosis^(217, 218). Tradicionalmente se ha dado importancia a la capacidad de

penetración de los antibióticos en el tejido vesicular, pero no existe evidencia clara de que influya en los resultados y, de hecho, en las reuniones que llevaron a la redacción de las guías de Tokio no se alcanzó un consenso sobre la necesidad de escoger antibióticos con un buen perfil de penetración en el tejido vesicular.

En cuanto a las características del paciente, deben tenerse en cuenta los antecedentes de uso reciente de antibióticos (sobre todo en los últimos 6 meses), ya que aumentan el riesgo de resistencias, su constitución física, la gravedad del cuadro, el estado de la función hepática y renal, los antecedentes alérgicos y la historia de reacciones adversas farmacológicas.

Son pocos los ensayos aleatorizados que han evaluado los resultados de diferentes tratamientos antibióticos en pacientes con CAL⁽²¹⁹⁻²²⁶⁾, y de hecho, la mayoría de los agentes utilizados habitualmente en la CAL no han sido testados en esos ensayos. En realidad, las recomendaciones referidas al uso de antibioterapia empírica en la CAL recogidas en las distintas guías clínicas se basan fundamentalmente en el perfil de susceptibilidad de los gérmenes aislados en los cultivos de bilis de pacientes con CAL. Las guías de Tokio establecen las siguientes recomendaciones⁽²¹⁰⁾:

-CAL adquirida en la comunidad de grado I:

-Terapia basada en penicilinas: Entre las diferentes opciones disponibles es posible el tratamiento con ampicilina/sulbactam, pero se ha producido un progresivo aumento de la frecuencia de cepas de *E. coli* resistentes a esta combinación. Por ello, se recomienda evitarla si se observa *E. coli* resistente a ella en más del 20% de los aislamientos de la comunidad, a menos que se le añada un aminoglucósido como gentamicina o se haya confirmado susceptibilidad mediante antibiograma. De hecho, esta opción se ha eliminado de la guía publicada por la SIS-NA/IDSA en 2010⁽²¹¹⁾.

-Terapia basada en cefalosporinas: El tratamiento puede realizarse con ceftriaxona, cefotaxima, cefazolina, cefotiam o cefuroxima, a las cuales es necesario añadir metronidazol en caso de existir anastomosis bilioentérica, o bien cefoperazona/sulbactam, cefmetazol, cefoxitina o flomoxef. La guía de la SIS-NA/IDSA no recomienda el uso de cefoxitina debido a las frecuentes resistencias de *Bacteroides*.

-Terapia basada en carbapenemes: Se recomienda el tratamiento con ertapenem.

-Terapia basada en monobactanes: No se recomienda.

-Terapia basada en fluoroquinolonas: Un buen porcentaje de las bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro ampliado son resistentes a fluoroquinolonas, por lo que esta opción se recomienda únicamente en pacientes que sean alérgicos a penicilinas o bien cuando se disponga de un antibiograma que confirme la susceptibilidad a fluoroquinolonas. El tratamiento puede realizarse con ciprofloxacino, levofloxacino, pazufloxacino o moxifloxacino y, en caso de existir anastomosis bilioentérica es necesario añadir a estos agentes metronidazol, excepto en el caso del moxifloxacino.

-CAL adquirida en la comunidad de grado II:

-Terapia basada en penicilinas: Se recomienda el tratamiento con piperazilina/tazobactam.

-Terapia basada en cefalosporinas: El tratamiento puede realizarse con ceftriaxona, cefotaxima, cefepima, cefozopran, ceftazidima o cefoperazona/sulbactam. En caso de existir anastomosis bilioentérica es necesario añadir a estos agentes metronidazol, excepto en el caso de la cefoperazona/sulbactam.

-Terapia basada en carbapenemes: Se recomienda el tratamiento con ertapenem.

-Terapia basada en monobactanes: No se recomienda.

-Terapia basada en fluoroquinolonas: Al igual que en la CAL de grado I, esta opción se recomienda únicamente en pacientes que sean alérgicos a penicilinas o bien cuando se disponga de un antibiograma que confirme la susceptibilidad a fluoroquinolonas. El tratamiento puede realizarse con ciprofloxacino, levofloxacino, pazufloxacino o moxifloxacino, y en caso de existir anastomosis bilioentérica es necesario añadir a estos agentes metronidazol, excepto en el caso del moxifloxacino.

-CAL adquirida en la comunidad de grado III y CAL nosocomial:

-Terapia basada en penicilinas: Se recomienda el tratamiento con piperazilina/tazobactam más vancomicina.

-Terapia basada en cefalosporinas: El tratamiento puede realizarse con cefepima, ceftazidima o cefozopran, todos ellos junto a vancomicina. En caso de existir anastomosis bilioentérica es necesario añadir a estos agentes metronidazol.

-Terapia basada en carbapenemes: El tratamiento puede realizarse con ertapenem, imipenem/cilastatina, meropenem o doripenem, todos ellos junto a vancomicina.

-Terapia basada en monobactanes: Se recomienda el tratamiento con aztreonam más vancomicina, añadiendo metronidazol en caso de existir anastomosis bilioentérica.

-Terapia basada en fluoroquinolonas: No se recomienda.

Como resumen de estas recomendaciones podemos decir que, en las CAL adquiridas en la comunidad de grado I y II, las guías de Tokio y de la SIS-NA/IDSA recomiendan la cobertura contra bacilos gram negativos y *Streptococcus*. En las CAL adquiridas en la comunidad de grado III y en las CAL de origen nosocomial recomiendan el uso de agentes de amplio espectro activos contra gram negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y contra *Streptococcus*;

las guías de Tokio recomiendan además en estos casos la cobertura de *Enterococcus*, mientras que la guía de la SIS-NA/IDSA, por su parte, aconseja cubrir *Enterococcus* sólo en las CAL nosocomiales o en pacientes trasplantados hepáticos. Aunque la ampicilina es activa contra la mayoría de *Enterococcus faecalis* adquiridos en la comunidad, el fármaco de elección contra *Enterococcus faecium* y contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es la vancomicina, por lo que en las CAL de grado III y en las CAL nosocomiales es ésta el fármaco que debe utilizarse (si una vez obtenido el antibiograma se demuestra susceptibilidad a ampicilina puede sustituirse la vancomicina por ésta). En caso de que el paciente haya recibido tratamiento con vancomicina previamente, se encuentre colonizado por *Enterococcus* resistente a vancomicina, este organismo sea frecuente en el medio o se demuestre resistencia a vancomicina está indicado el uso de linezolid o daptomicina en su lugar. Únicamente se recomienda cubrir microorganismos anaerobios cuando existe anastomosis bilioentérica, debido a que su aislamiento es infrecuente en la CAL. El agente más usado con este fin es el metronidazol, aunque también pueden utilizarse otros como el tinidazol; la clindamicina no se recomienda en infecciones intraabdominales debido a las frecuentes resistencias de *Bacteroides*⁽²¹¹⁾.

En los últimos años se han ido describiendo aislamientos de gérmenes multirresistentes (enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado, enterococos resistentes a vancomicina, SARM, *Acinetobacter*, etc.) no sólo en infecciones biliares nosocomiales, sino también en las adquiridas en la comunidad⁽²²⁷⁾, como muestra el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)⁽²²⁸⁾. El estudio SMART ha monitorizado los perfiles de susceptibilidad a antibióticos in vitro de los bacilos gram negativos aislados en infecciones intraabdominales en centros de todo el mundo desde 2002, con el objetivo de mejorar la elección de la antibioterapia empírica en este tipo de infecciones. Según un informe de este programa relativo al periodo entre 2002 y 2011 las bacterias con betalactamasas de espectro ampliado son especialmente frecuentes en Asia, Sudamérica y

Oriente Medio y su prevalencia en infecciones intraabdominales ha ido aumentando progresivamente con los años tanto en estas regiones como en Europa, Norte América y el sur del Pacífico. Así, por ejemplo, se estima que la resistencia a fluoroquinolonas de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en infecciones intraabdominales en Norte América ha aumentado de un 22% en 2005 a un 33% en 2010 y que su resistencia a imipenem en Europa es de aproximadamente el 20-40%. Nuestro país no está exento del riesgo que suponen estos microorganismos. Un estudio llevado a cabo en el hospital La Paz de Madrid⁽²⁰⁶⁾ en el año 2013 en el que se analizó prospectivamente la bilis de 198 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica observó la presencia de bacteriemia en 44 pacientes y de microorganismos resistentes en 10 de ellos (22.7%); la presencia de cepas resistentes se asoció a la realización previa de CPRE.

Dado que la posibilidad de gérmenes resistentes es una amenaza real, es importante conocer la epidemiología local y la frecuencia de este tipo de bacterias en nuestro entorno. Las guías de Tokio recomiendan que, en lugares en los que se estima que la prevalencia de gérmenes multirresistentes supera el 10-20% de los aislamientos, el tratamiento antibiótico empírico cubra este tipo de microorganismos, utilizando, por ejemplo, amikacina, tigeciclina o colistina⁽²²⁹⁾. Los aminoglucósidos como la amikacina, por su elevada toxicidad, tienden a utilizarse en estas situaciones en lugar de como primera línea de tratamiento. La tigeciclina tiene un espectro in vitro muy amplio, incluyendo enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado, enterococos resistentes a vancomicina, SARM y la mayoría de anaerobios, aunque no posee actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*⁽²³⁰⁾. Se ha investigado en infecciones intraabdominales complicadas con buenos resultados, pero causa efectos adversos gastrointestinales con relativa frecuencia de forma dosis dependiente, lo cual limita su utilidad, y en 2010 la FDA emitió una alerta acerca de la observación de un aumento de muertes en pacientes tratados con ticegiclina. Todo ello la relega a un uso secundario en caso de alergia a otros agentes o de gérmenes resistentes. La colistina es una alternativa para

el tratamiento de bacilos gram negativos multirresistentes, pero su toxicidad es elevada y la dosis a utilizar no se conoce con exactitud, por lo que conviene consultar a un especialista en enfermedades infecciosas antes de prescribirla⁽²¹⁰⁾.

Los hemocultivos tienen valor a la hora de detectar cambios epidemiológicos en el patrón de resistencias de los microorganismos pero, en cuanto a la necesidad de realizarlos en todos los pacientes con CAL, no existen ensayos y, en general, los gérmenes aislados en ellos no suelen ser causantes de vegetaciones en válvulas cardiacas normales ni de abscesos miliares, por lo que su aislamiento habitualmente no resulta en una ampliación del espectro antibiótico ni en una prolongación del tratamiento⁽²³¹⁻²³³⁾. Así, en un estudio en el que se revisó la repercusión del resultado de 1062 hemocultivos extraídos en un Servicio de Urgencias por infecciones de diversa índole, sólo el 4.9% de los hemocultivos fueron verdaderamente positivos y sólo el 1.6% dio lugar a cambios en la estrategia terapéutica⁽²³¹⁾. Por ello tanto las guías de Tokio como la de la SIS-NA/IDSA recomiendan la extracción de hemocultivos únicamente en las CAL adquiridas en la comunidad graves y en las CAL nosocomiales (por la mayor probabilidad de aislamiento de gérmenes resistentes), en las que sí podrían suponer un cambio en la estrategia terapéutica, pero no en las CAL adquiridas en la comunidad de grado I^(210, 211) salvo que el paciente no termine de responder al tratamiento o que más del 10-20% de los aislamientos en el entorno presenten resistencia a los antimicrobianos habitualmente utilizados.

En cuanto a los cultivos de bilis, las guías de Tokio recomiendan la obtención de bilis para cultivo al inicio de cualquier procedimiento invasivo realizado sobre la vía biliar en todas las CAL de grado II y III y, de forma opcional, en las de grado I. También aconsejan el cultivo de tejido vesicular si durante la colecistectomía se observa necrosis, cambios enfisematosos o perforación de la pared vesicular. Por supuesto, una vez que se identifica un microorganismo en los hemocultivos o en los cultivos de bilis es necesario someterlo a antibiograma y ajustar el tratamiento antibiótico al mismo, lo que se denomina “desescalar el tratamiento”.

5.2.-Drenaje vesicular

El drenaje vesicular está indicado, como hemos visto, en la CAL de grado II que no responde al tratamiento médico, que se acompaña de complicaciones locales importantes o que presenta un alto riesgo quirúrgico y en la CAL grado III^(195, 234). Según un estudio prospectivo realizado en 60 pacientes con CAL de los cuales 27 requirieron de la realización de colecistostomía percutánea, son factores asociados con fracaso del tratamiento médico y que por tanto deben plantear la posibilidad de realizar drenaje vesicular una edad superior a 70 años, la *diabetes mellitus*, la taquicardia al ingreso, una vesícula distendida y una leucocitosis superior a 15.000 leucocitos/ μ l a las 48 horas del ingreso⁽²³⁵⁾. A continuación desarrollaremos las principales características de las dos formas de drenaje vesicular disponibles hoy en día: el drenaje vesicular percutáneo y el drenaje vesicular endoscópico.

5.2.1.- Drenaje vesicular percutáneo

La colecistostomía percutánea es la forma de drenaje vesicular tradicional y considerada de elección por las guías de Tokio⁽²³⁴⁾. Consiste en colocación, a través de la punción percutánea de la vesícula, de un drenaje en la luz vesicular que permite evacuar su contenido. Entre sus ventajas destacan su amplia disponibilidad, escasa dificultad técnica y baja tasa de complicaciones, mientras que su principal inconveniente es la necesidad de mantener el catéter de drenaje vesicular in situ hasta la formación de una fístula colecistocutánea madura, lo que ocasiona molestias al paciente y conlleva un riesgo de migración del catéter con posible reagudización del cuadro o fuga biliar secundaria⁽²³⁶⁾.

La colecistostomía percutánea suele efectuarse bajo sedación intravenosa y anestesia local mediante guía ecográfica (que tiene la ventaja de poder ser llevada a cabo incluso a la cabecera del paciente en enfermos críticos difíciles de movilizar) o por TC. Existen 2 posibles abordajes: transhepático y transperitoneal, entre los cuales no parecen existir diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones^(237, 238). El abordaje transhepático tiene como objetivo

puncionar la vesícula en el área “desnuda” que contacta con la superficie hepática, donde la vesícula se encuentra unida al hígado por tejido conectivo y no por peritoneo, aunque este área es relativamente difícil de identificar en imagen. Es el abordaje más utilizado porque permite mayor estabilidad del catéter, asocia menor riesgo de fuga biliar y el tracto fistuloso que engloba el drenaje madura antes^(239, 240). El abordaje transperitoneal introduce el catéter a través de la superficie peritoneal libre de la vesícula y requiere que ésta se encuentre cercana a la pared abdominal, siendo de utilidad los dispositivos de anclaje que mejoran la aposición entre ambas, minimizando el riesgo de fuga biliar⁽²⁴¹⁾. Suele reservarse para casos en los que no es posible el acceso transhepático por razones anatómicas o en los que existe enfermedad hepática o alteraciones de la coagulación (debido a su menor riesgo de lesión hepática y de sangrado) y no debe practicarse en presencia de ascitis importante^(242, 243).

Se han descrito dos modos de inserción del catéter vesicular⁽²⁴⁰⁾: la técnica de Seldinger y la inserción mediante trócar. En el primer caso se inserta una aguja fina de 20-22 Gauge en la vesícula, se desliza una guía a su través, se retira la aguja y sobre la guía se introducen dilatadores de diámetro progresivamente mayor hasta que finalmente es posible introducir en la vesícula un catéter de 8-10 French, tras lo cual se retira la guía. La inserción mediante trócar utiliza un catéter de drenaje montado sobre un trócar, de modo que al puncionar la vesícula con éste el catéter queda directamente introducido en ella y únicamente es necesario extraer el trócar a continuación. Esta técnica aumenta el riesgo de sangrado hepático y de perforación de órganos vecinos, pero tiende a utilizarse más por su mayor rapidez, especialmente cuando el procedimiento se lleva a cabo a la cabecera del paciente.

En cuanto al catéter, se prefieren los de tipo pig tail por su menor riesgo de migración y es importante considerar la viscosidad del fluido vesicular a la hora de escoger su calibre; debe ser conectado a un sistema de drenaje por gravedad (la presión negativa no es necesaria) y conviene lavarlo con unos 10 ml de salino una o dos veces al día para evitar su obstrucción⁽²³⁶⁾.

Antes de realizar una colecistostomía percutánea es importante administrar cobertura antibiótica, transfundir plasma fresco congelado o plaquetas en caso de coagulopatía o trombopenia y comprobar que no existen contraindicaciones para su realización, fundamentalmente⁽²⁴⁴⁾: interposición de asas intestinales entre el punto de punción y la vesícula, coagulopatía, ascitis (en el caso del abordaje transperitoneal), complicaciones que claramente requieran un abordaje quirúrgico, inestabilidad clínica o condiciones que desaconsejen la sedación. Además, durante su realización debe tomarse una muestra de bilis para cultivo microbiológico. Es recomendable vigilar las constantes vitales y la aparición de síntomas durante las 4-6 horas posteriores para detectar precozmente posibles complicaciones.

Se considera necesario un mínimo de 3 semanas para que el tracto fistuloso entre la vesícula y la piel madure (en torno a 1 semana más para el abordaje transperitoneal que para el transhepático)⁽²³⁷⁾ y por tanto la retirada del drenaje no debe realizarse antes de este momento. La *diabetes mellitus* mal controlada, el tratamiento prolongado con corticoides, la malnutrición, la insuficiencia renal crónica, la presencia de ascitis o la infección del tracto fistuloso pueden retrasar la maduración de éste, por lo que en esas situaciones el catéter debe permanecer colocado más tiempo^(245, 246). El catéter puede retirarse una vez que el cuadro ha cedido y se ha comprobado que su clampaje temporal se tolera sin problemas. En muchos centros se realiza colangiografía percutánea a través del catéter antes de proceder a su retirada para confirmar que no existe fuga biliar o persistencia de la obstrucción del conducto cístico (“vesícula excluida”)⁽²⁴⁰⁾. Si se decide mantener el catéter in situ a largo plazo, por ejemplo, para prevenir recurrencias a largo plazo en pacientes no candidatos a cirugía, se recomienda su recambio cada 3 meses aproximadamente.

Numerosos trabajos han evaluado los resultados de la colecistostomía percutánea en pacientes con CAL⁽²⁴⁷⁾. En general se trata de series de casos retrospectivas, con un número

modesto de pacientes normalmente de avanzada edad, alto riesgo quirúrgico o en situación de gravedad crítica e incluyen tanto colecistitis litiásicas como alitiásicas. A pesar de que la mortalidad a 30 días de los pacientes en estos estudios es elevada^(237, 239, 243, 248, 249), sus resultados muestran, en general, tasas altas de éxito técnico y clínico de la colecistostomía percutánea, definidos, respectivamente, como el emplazamiento del catéter de drenaje en la luz vesicular y como la desaparición de la fiebre, mejoría del dolor y descenso de los leucocitos y la PCR en el plazo de 48-72 horas. Estos trabajos apuntan también hacia porcentajes bajos de complicaciones, entre las que figuran el síncope vasovagal durante la inserción del catéter de drenaje, la migración del catéter (complicación más frecuente)⁽²⁵⁰⁾, la hemorragia (más frecuente en el transhepático)⁽²³⁹⁾, la fuga biliar (casi únicamente en abordajes transperitoneales)⁽²⁵¹⁾ con posible peritonitis biliar, la infección biliar secundaria, la infección cutánea, la neumonía y, con menos frecuencia, el neumotórax o la perforación del tubo digestivo.

Con el objetivo de clarificar y precisar los resultados y el papel de la colecistostomía percutánea en el tratamiento de la CAL Winbladh *et al* llevaron a cabo en 2009 una revisión sistemática que incluyó los trabajos disponibles con al menos 6 pacientes en los que se hubiera realizado este procedimiento como tratamiento de CAL o colecistitis aguda alitiásica (53 estudios con un total de 1.918 pacientes, 41 retrospectivos y 12 prospectivos, 3 de ellos ensayos clínicos y todos salvo uno con menos de 100 sujetos)⁽²⁴⁷⁾. Los resultados fueron los siguientes: la colecistostomía percutánea alcanzó el éxito técnico en el 98.9% de los casos y éxito clínico en el 85.6% de los casos; el éxito clínico fue superior en los estudios que incluían sólo CAL (90.7%) que en aquellos que incluían CAL y colecistitis agudas alitiásicas (85.2%), sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Se describió migración del catéter en el 8.6% de los pacientes y otras complicaciones en el 6.2% de los casos, la más frecuente neumonía. En cuanto a la mortalidad, la derivada directamente de la colecistostomía percutánea fue del 0.4%, la debida a la colecistitis aguda (lo que incluye las muertes secundarias a una mala

evolución de la misma y las derivadas de la realización de colecistostomía percutánea o colecistectomía posterior) fue del 3.6% y la mortalidad global a 30 días fue del 15.4%. Esta diferencia entre la mortalidad global a 30 días y la mortalidad debida a la colecistitis aguda refleja la importante comorbilidad de los pacientes sometidos a colecistostomía percutánea, con frecuencia mayor que la de los sometidos a colecistectomía.

A la vista de estos datos los autores concluyeron que el drenaje vesicular percutáneo es una forma de tratamiento sencilla, efectiva y segura en pacientes con CAL que son pobres candidatos quirúrgicos debido a su edad, comorbilidad o situación crítica. Merece la pena señalar que algunos de los artículos incluidos presentaban un porcentaje no desdeñable (19-55%) de pacientes con “diagnósticos poco claros de colecistitis aguda”, siendo muchos de ellos pacientes en unidades de cuidados intensivos con sepsis de origen desconocido. La comparación entre estos estudios y aquellos con diagnósticos fiables de colecistitis aguda mostró que en estos últimos la colecistostomía percutánea se asociaba a un éxito clínico significativamente mayor (89.2% versus 71.7%) y a una mortalidad a 30 días significativamente menor (11.7% versus 33.9%), lo que indica que un diagnóstico correcto es crucial de cara al beneficio del paciente y que la importante mortalidad global a 30 días observada tras el tratamiento mediante colecistostomía percutánea podría haber quedado falsamente aumentada.

En cuanto a la frecuencia de recurrencia de nuevos eventos biliares tras la realización de colecistectomía percutánea en pacientes con CAL diferentes estudios muestran cifras variables, de entre el 4% y el 25%^(251, 252).

Una forma alternativa de drenaje vesicular percutáneo es la aspiración percutánea de la vesícula, en la que se aspira su contenido con una aguja de fino calibre (generalmente de 21 G) bajo control ecográfico sin colocar un catéter de drenaje en su interior. Esta técnica permite también realizar lavado vesicular con antibiótico diluido en suero fisiológico tras la aspiración

del contenido vesicular⁽²⁵³⁾. En comparación con la colecistostomía percutánea es más fácil y rápida de realizar, más segura (ya que reduce considerablemente el riesgo de fuga biliar), menos molesta para el paciente y más barata, pero la aspiración puede ser difícil cuando el fluido vesicular es viscoso y además no permite la posibilidad de mantener un drenaje a largo plazo⁽²³⁴⁾. Existen pocos trabajos que hayan comparado la aspiración percutánea con la colecistostomía percutánea, aunque sus resultados parecen indicar una mayor tasa de éxito clínico (y quizá también de complicaciones) con la colecistostomía percutánea^(248, 254).

5.2.2.-Drenaje vesicular endoscópico

El drenaje vesicular endoscópico se utiliza fundamentalmente en los pacientes con indicación de drenaje vesicular que presentan alguna contraindicación para su realización por vía percutánea, ya que ésta todavía sigue siendo la forma de drenaje vesicular de elección. La todavía relativamente escasa evidencia en relación al drenaje vesicular endoscópico hace que en las guías de Tokio se considere un procedimiento no estándar y se recomiende su utilización únicamente en centros de referencia⁽²³⁴⁾. No obstante, en los últimos años se están produciendo importantes avances en torno al drenaje vesicular endoscópico que probablemente ampliarán su uso en un futuro próximo, y de hecho, presenta algunas ventajas sobre el drenaje vesicular percutáneo: supone menor discomfort e impacto estético para el paciente (salvo que se utilicen catéteres nasovesiculares), evita la punción del hígado reduciendo así el riesgo de hemorragia, no se ve dificultado por la presencia de ascitis o la interposición de asas intestinales entre el punto de punción y la vesícula y no altera la homeostasis de los ácidos biliares (el drenaje vesicular percutáneo, al derivar la bilis fuera del organismo, depleciona el compartimento de ácidos biliares)^(255, 256).

Existen dos formas de drenaje vesicular endoscópico: el drenaje transpapilar por CPRE y el drenaje transmural guiado por ecoendoscopia. El drenaje transpapilar por CPRE consiste en la colocación de un catéter nasovesicular o una prótesis biliar en la vesícula a través de la

ampolla de Váter y el conducto cístico, lo que en general no requiere la realización de esfinterotomía. Tras la canulación del colédoco mediante esfinterotomo y la inyección de contraste para la obtención de colangiografía se avanza una guía a través del mismo y del conducto cístico hasta la vesícula y a continuación el esfinterotomo se intercambia sobre la guía por un catéter de drenaje nasovesicular de 5-8.5 Fr o por una prótesis biliar tipo doble pig tail de 6-10 Fr, que quedan así alojados en la vesícula, retirando finalmente la guía⁽²⁵⁷⁾.

Este tipo de drenaje tiene la ventaja de que utiliza el “camino fisiológico” de la vía biliar para conseguir el drenaje vesicular sin causar daño percutáneo, hepático o transmural. No obstante, asocia un cierto riesgo de pancreatitis y además no permite utilizar catéteres y prótesis de más de 8 Fr, lo que facilita su oclusión, especialmente a largo plazo⁽²⁵⁸⁾. Por ello el drenaje transpapilar resulta especialmente adecuado para los casos en que sólo se busca una descompresión temporal de la vesícula biliar como puente hasta la colecistectomía. Por otro lado, negociar el cístico en situación de CAL es difícil, limitando el éxito del procedimiento, sobre todo si el endoscopista no tiene mucha experiencia (en la serie descrita por Kjaer⁽²⁵⁹⁾ la tasa de éxito subió del 50% en los 4 primeros años de realización del procedimiento al 89% en los 5 años siguientes).

El drenaje transmural guiado por ecoendoscopia supone la creación ecoguiada de una fístula entre la pared del tubo digestivo y la pared vesicular a través de la que se introduce en la vesícula un catéter nasovesicular o una prótesis interna⁽²⁵⁷⁾. Se realiza con un ecoendoscopio terapéutico desde el lugar del tubo digestivo más cercano a la vesícula, es decir, desde el antro gástrico o el bulbo duodenal. En general el abordaje transgástrico permite el acceso al cuerpo de la vesícula y el transduodenal al cuello de la vesícula; algunos trabajos sugieren que este último es la zona idónea de acceso porque es menos móvil y hace por tanto más difícil la fuga biliar^(260, 261).

El primer paso para la realización de este tipo de drenaje vesicular es la punción con aguja fina de la pared gástrica o duodenal y la pared vesicular en tándem y la inyección de contraste a través de la aguja para realizar colecistografía; es importante evitar la interposición de vasos en el trayecto de punción. A continuación se introduce a través de la aguja una guía en la vesícula y sobre ella se intercambia la aguja por un cistotomo que se utiliza para crear una fístula entre la pared gástrica o duodenal y la pared vesicular. Posteriormente se dilata la fístula con balón (con cuidado de no expandirla más de 6 mm para minimizar el riesgo de fuga biliar) y a través de ella se introduce un catéter nasovesicular de 5-8.5 Fr o una prótesis interna de 7-10 Fr que conecta la luz vesicular con la del tubo digestivo, retirando finalmente la guía⁽²³⁴⁾.

El drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia es una opción más novedosa que hasta la fecha se ha utilizado generalmente en pacientes en los que había fallado el intento de realizar un drenaje transpapilar⁽²⁵⁶⁾. Puede utilizarse en pacientes con papila inaccesible por una anatomía alterada quirúrgicamente o por obstrucción duodenal y en pacientes portadores de prótesis biliares por obstrucción tumoral^(262, 263) y permite utilizar prótesis de mayor calibre, lo que disminuye el riesgo de oclusión, haciéndolo más adecuado como forma de tratamiento definitivo en pacientes con contraindicación absoluta para la cirugía. Su principal inconveniente es el riesgo de pérdida de la aposición entre las paredes gástrica o duodenal y vesicular, lo que puede dar lugar a fuga biliar y peritonitis⁽²⁵⁷⁾.

Aunque en la mayoría de los estudios iniciales sobre drenaje endoscópico transmural las prótesis utilizadas han sido plásticas (rectas o tipo pig tail) de 7-8.5 Fr, éstas tienen el inconveniente de que su inserción requiere una fístula de diámetro ligeramente superior al suyo, lo que aumenta el riesgo de fuga biliar y de migración, y además su calibre es pequeño, facilitando la obstrucción^(264, 265). Las prótesis metálicas cubiertas autoexpandibles, en cambio, consiguen sellar la fístula reduciendo el riesgo de fuga biliar y migración y además su mayor

diámetro dificulta la oclusión y permite la introducción a su través de endoscopios de pequeño calibre para tomar biopsias, extraer cálculos o desbridar material necrótico, por lo que cada vez se utilizan más⁽²⁵⁶⁾. Las prótesis tipo AXIOS son un nuevo tipo de prótesis metálicas autoexpandibles de nitinol totalmente cubiertas que consiguen la aposición de la luz gástrica o duodenal y vesicular minimizando el riesgo de fuga biliar, neumoperitoneo y migración^(266, 267).

Como hemos visto, tanto en el drenaje transpapilar como en el transmural es posible utilizar catéteres nasovesiculares o prótesis internas y ambos tienen sus ventajas y sus inconvenientes. El drenaje nasovesicular puede ser lavado periódicamente, lo que dificulta su obstrucción (un problema frecuente con las prótesis internas), pero sin embargo, causa mayor disconfort y conlleva un mayor riesgo de migración que las prótesis internas (de hecho, algunos autores recomiendan la colocación inicial de un catéter nasovesicular seguida de la colocación de una prótesis interna una vez que la inflamación ha resuelto como puente hasta la colecistectomía)⁽²⁶⁸⁾.

Es importante no olvidar que el drenaje vesicular endoscópico debe ser llevado a cabo bajo profilaxis antibiótica y adecuada sedación, por endoscopistas con experiencia en CPRE y ecoendoscopia y en centros de alto volumen con posibilidad de apoyo quirúrgico en caso de surgir complicaciones. Sus contraindicaciones son la coagulopatía, las complicaciones que claramente requieran un abordaje quirúrgico, la inestabilidad clínica, las condiciones que desaconsejen la sedación y el embarazo (ya que precisa del uso de fluoroscopia). Sus posibles complicaciones incluyen la broncoaspiración, la hemorragia, la perforación y la migración u oclusión del drenaje, con posible recurrencia de la CAL⁽²³⁴⁾.

En cuanto a los resultados de cada tipo de drenaje vesicular endoscópico, actualmente no existen estudios que hayan comparado el drenaje transpapilar y transmural ni estudios que hayan comparado el drenaje mediante catéter nasovesicular y mediante prótesis interna, por lo que se desconoce cuál es la mejor opción^(258, 269). Además, al ser la literatura al respecto

mayoritariamente retrospectiva, de modo que a menudo no se especifica el número total de casos en los que se ha intentado el procedimiento, es difícil conocer con exactitud la tasa de éxito de cada tipo de drenaje. Aunque un ensayo en pacientes con colangitis aguda mostró una eficacia similar entre el drenaje mediante catéter nasobiliar y el drenaje mediante prótesis biliar, no se conoce si esto ocurre también en el caso de la CAL⁽²⁷⁰⁾.

En 2010 Itoi *et al* llevaron a cabo la primera revisión sistemática⁽²⁵⁸⁾ acerca de los resultados del drenaje vesicular endoscópico en la CAL. Observó tasas de éxito técnico y clínico mayores para el drenaje transmural que para el transpapilar, así como con el uso de prótesis internas que de catéteres nasovesiculares, pero ninguno de los estudios que incluyó comparaba directamente diferentes tipos de drenaje y la falta de ensayos aleatorizados al respecto y la heterogeneidad de los estudios incluidos no permitió realizar un metaanálisis formal, sino que las estimaciones se hicieron a partir de la ponderación de los datos crudos de los diferentes trabajos.

Esta revisión identificó 10 estudios en los que el drenaje vesicular había sido transpapilar mediante catéter nasovesicular, 7 estudios en los que había sido transpapilar mediante prótesis interna, 2 estudios en los que había sido transmural guiado por ecoendoscopia mediante catéter nasovesicular y 1 caso en el que había sido transmural guiado por ecoendoscopia mediante prótesis interna. Los 10 estudios que utilizaban el drenaje transpapilar mediante catéter nasovesicular eran retrospectivos, con un total de 194 pacientes y, en conjunto, mostraron un porcentaje de éxito técnico del 80.9% y de éxito clínico del 75.3%, ambos menores que los descritos para la colecistostomía percutánea, con una tasa de complicaciones de entre un 0% y un 14%. Los 7 estudios en los que la forma de drenaje vesicular fue transpapilar mediante prótesis interna eran también retrospectivos, con un total de 127 pacientes y, observaron una tasa de éxito técnico del 96% y de éxito clínico del 88%, con una tasa de complicaciones similar a la del drenaje transpapilar con drenaje nasovesicular

del 0% al 16%. Las 2 series en las que se realizó drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia mediante catéter nasovesicular, una prospectiva y otra retrospectiva, incluyeron 12 pacientes, en los que globalmente se consiguió un éxito técnico y clínico del 100%, con 2 complicaciones menores (una fuga biliar leve y un caso de neumoperitoneo, ambos resueltos conservadoramente). El caso de drenaje transmural en el que se utilizó una prótesis biliar el drenaje fue efectivo y no presentó complicaciones.

Es evidente que, en el momento de publicarse esta revisión, los casos de CAL tratados mediante drenaje endoscópico transmural guiado por ecoendoscopia habían sido muy escasos, lo que limita el valor de las conclusiones al respecto. Sin embargo, otra revisión publicada sólo 4 años más tarde por Widmer *et al* identificó 11 trabajos en pacientes con CAL en los que se había llevado a cabo drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia⁽²⁵⁶⁾, lo que muestra el importante aumento del número de estudios efectuados en relación a esta técnica en los últimos años y el interés suscitado por la misma en el mundo de la endoscopia digestiva.

Esta revisión incluyó un total de 90 pacientes. El estudio con mayor número de pacientes no especificó el tipo de abordaje utilizado para el drenaje; en los otros 60 pacientes el abordaje fue transgástrico en un 68.3% y transduodenal en un 31.7% de los casos. En el 45.6% de los pacientes se utilizaron catéteres nasovesiculares, en el 17.8% prótesis biliares plásticas y en el 36.7% de los casos prótesis metálicas autoexpandibles. El éxito técnico se logró en el 96.7% de los casos y el éxito clínico en el 100.0% de los casos con éxito técnico. Un 12.2% de los pacientes presentaron complicaciones, siendo la más frecuente el neumoperitoneo, que estuvo presente en prácticamente todas las series y pudo ser tratado conservadoramente en todos los casos. En los pacientes en los que utilizaron prótesis plásticas se observó un caso de peritonitis biliar y un caso de migración de la prótesis, ambas sin consecuencias clínicas, y las prótesis AXIOS se asociaron con hematoquecia autolimitada (1 caso), dolor en hipocondrio derecho (1 caso) y supuración en la zona de la fístula (1 caso).

En 2014 fue publicada otra revisión sistemática acerca de los procedimientos guiados por ecoendoscopia que identificó en la literatura disponible 15 trabajos sobre el uso del drenaje vesicular transmural guiado por ecoendoscopia (12 retrospectivos, 3 prospectivos y 1 ensayo aleatorizado, con un total de 97 pacientes), observando un éxito técnico y clínico del 98% y una tasa de complicaciones del 16%⁽²⁶⁹⁾.

A la vista de los resultados de estos trabajos puede afirmarse que la vía endoscópica representa en los pacientes con CAL una alternativa de drenaje vesicular eficaz y con un perfil de seguridad aceptable, cuyo uso probablemente se verá incrementado en los próximos años conforme el desarrollo de la técnica la vaya haciendo más sencilla y segura. No existen a día de hoy, no obstante, buenos estudios que hayan determinado la frecuencia de recurrencia de problemas biliares tras el drenaje vesicular transpapilar y transmural, por lo que éste será uno de los puntos clave a evaluar en futuros estudios.

Por último, cabe mencionar en cuanto al drenaje endoscópico que, aunque la CPRE con esfinterotomía endoscópica no es estrictamente un procedimiento de drenaje vesicular, existen estudios que indican que los pacientes con vesícula in situ y colelitiasis que son sometidos a CPRE con esfinterotomía endoscópica por coledocolitiasis o pancreatitis aguda presentan una baja frecuencia de nuevos eventos biliares aunque no sean colecistectomizados⁽²⁷¹⁻²⁷⁴⁾. Un ejemplo de ello es un estudio español en el que se siguió una media de 3.4 años a 33 pacientes con colelitiasis sometidos a CPRE con esfinterotomía endoscópica por coledocolitiasis: el 91% de ellos permanecieron asintomáticos, el 6% presentó dolor biliar y sólo el 3% desarrolló CAL⁽²⁷¹⁾. Otro estudio sueco en el que se valoró la evolución de 184 pacientes con colelitiasis tras la realización de CPRE con esfinterotomía endoscópica por coledocolitiasis mostró que, tras 5.8 años de seguimiento, el 6.5% presentó dolor biliar y el 12.5% desarrolló CAL⁽²⁷⁴⁾. La causa fisiopatológica subyacente podría ser que la disminución de la presión de drenaje biliar derivada de la esfinterotomía dificulta el desarrollo de CAL. Este

hallazgo es interesante, ya que en nuestro medio, en la práctica habitual, el drenaje vesicular transcístico y transmural son escasamente empleados, y en cambio, la CPRE con esfinterotomía endoscópica es un procedimiento muy frecuente; además, es una técnica mucho menos invasiva que la colecistectomía, pudiendo utilizarse en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

5.2.3.-Comparación entre el drenaje vesicular percutáneo y endoscópico

Como hemos visto, hoy en día la vía de drenaje vesicular de elección en los pacientes con CAL es la percutánea, mientras que el papel del drenaje vesicular endoscópico no está bien definido⁽²³⁴⁾, lo que es debido en gran parte a la escasez de estudios comparativos entre ambos tipos de drenaje vesicular: hasta la fecha solamente se han publicado dos trabajos que hayan comparado el drenaje vesicular percutáneo y endoscópico. Uno de ellos es un ensayo de no inferioridad publicado en 2012 en el que 59 pacientes con CAL sin respuesta al tratamiento médico y de alto riesgo quirúrgico fueron aleatorizados a tratamiento mediante colecistostomía percutánea (29 pacientes) o mediante drenaje endoscópico transmural guiado por ecoendoscopia (30 pacientes)⁽²⁷⁵⁾El éxito técnico y clínico y la tasa de complicaciones y de conversión a de cirugía laparoscópica a cirugía abierta en la colecistectomía posterior no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (éxito técnico para la colecistostomía percutánea y para el drenaje endoscópico transmural: 97%; éxito clínico: 96% y 100%; tasa de complicaciones: 3% y 7%; tasa de conversión a cirugía abierta: 12% y 9%), aunque los pacientes tratados percutáneamente presentaron significativamente mayor dolor postprocedimiento (5 puntos versus 1 punto en la escala visual analógica de dolor). Los autores concluyeron que, a la vista de estos resultados, el drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia era comparable al drenaje vesicular percutáneo en términos de eficacia y seguridad.

El otros estudio es una serie retrospectiva publicada en 2015 y sus resultados señalan a favor del drenaje vesicular endoscópico⁽²⁵⁵⁾. Este trabajo evaluó a todos los pacientes con CAL o

colecistitis aguda alitiásica sometidos a colecistostomía percutánea o drenaje vesicular endoscópico (transpapilar o transmural) en un hospital terciario a lo largo de dos años. Incluyó 73 pacientes, (45 con CAL y 28 con colecistitis aguda alitiásica), de los que 43 fueron sometidos a drenaje percutáneo y 30 a drenaje endoscópico (transpapilar en 24 casos y guiado por ecoendoscopia en 6 casos). No se observaron diferencias significativas entre el drenaje percutáneo y endoscópico en cuanto a éxito técnico y clínico, pero sí en el tiempo hasta la resolución clínica, el número medio de sesiones necesarias para colocar, mantener y retirar el drenaje, el dolor postprocedimiento, el número de complicaciones totales, la tasa de reintervención por falta de eficacia y la estancia hospitalaria, que fueron superiores para el drenaje percutáneo. En base a estos resultados podría sugerirse que el drenaje vesicular endoscópico podría representar un modo de drenaje vesicular igual de efectivo que el percutáneo pero más seguro, menos molesto y menos costoso, aunque son necesarios estudios de mayor calidad que lo confirmen.

5.3.-Colecistectomía

5.3.1.-Vía de abordaje

La colecistectomía constituye el tratamiento definitivo de la colelitiasis sintomática. Ya en el siglo XVIII los médicos eran conscientes de que la presencia de colelitiasis era capaz de causar dolor abdominal e ictericia, pero la posibilidad de tratamiento quirúrgico de la misma se veía limitada por la crudeza de los métodos disponibles. En 1867 Bobbs describió la primera colecistostomía quirúrgica⁽²⁷⁶⁾, perfeccionada posteriormente por Kocher, y finalmente en 1882 Langenbuch practicó la primera colecistectomía abierta⁽²⁷⁷⁾, que a partir de ese momento se convirtió en el tratamiento quirúrgico estándar de la colelitiasis sintomática. Un siglo después, en 1987, Philippe Mouret llevó a cabo la primera colecistectomía laparoscópica⁽²⁷⁸⁾, técnica que desde entonces comenzó a sustituir a la colecistectomía abierta y que en 10 años se convirtió en el tratamiento quirúrgico de elección de la colelitiasis sintomática no

complicada sobre la base de posibles ventajas como una mejor recuperación postoperatoria y una menor tasa de complicaciones.

Un ejemplo de la conquista que la laparoscopia llevó a cabo en el ámbito de la colecistectomía es un estudio en el que se investigaron todas las colecistectomías realizadas en 54 hospitales de Maryland entre los años 1985 y 1992. Este trabajo mostró que, entre los años 1985 y 1989, se efectuaron un total de 14 colecistectomías laparoscópicas y 37.672 colecistectomías abiertas, mientras que, entre los años 1990 y 1992, se practicaron 14.274 colecistectomías laparoscópicas y de 15.577 colecistectomías abiertas⁽²⁷⁹⁾. Esta tendencia continuó acentuándose en los años posteriores: otro estudio que analizó los datos de una cohorte de 29.818 beneficiarios del sistema Medicare estadounidense sometidos a ingreso hospitalario por CAL entre los años 1996 y 2005 observó que, de los 22.367 pacientes que fueron colecistectomizados, el 71% fue intervenido por vía laparoscópica y el 29% por vía abierta⁽²⁸⁰⁾.

De cara a confirmar las supuestas ventajas atribuidas a la colecistectomía laparoscópica respecto a la abierta numerosos ensayos clínicos han comparado ambas técnicas en pacientes con colelitiasis sintomática no complicada, mostrando que en este tipo de pacientes la cirugía laparoscópica constituye una alternativa perfectamente válida en términos de eficacia y seguridad. De hecho, en 2006 fue publicada una revisión Cochrane⁽²⁸¹⁾ que incluyó todos los ensayos aleatorizados publicados hasta el momento que habían comparado la colecistectomía laparoscópica y abierta en pacientes con colelitiasis sintomática (38 estudios, en su mayoría con un riesgo de sesgos no despreciable, con un total de 2.338 pacientes). Esta revisión observó una frecuencia de complicaciones y un tiempo de estancia hospitalaria y de convalecencia significativamente menores para la colecistectomía laparoscópica, sin diferencias significativas en cuanto a tiempo operatorio o mortalidad (el análisis de los estudios de alta calidad metodológica exclusivamente, sin embargo, no encontró diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones).

Hay que puntualizar, no obstante, que los estudios recogidos en la citada revisión incluían fundamentalmente pacientes con colelitiasis sintomática no complicada y que aquellos trabajos que incluían más de un 50% de pacientes con CAL fueron excluidos expresamente por considerar que la CAL es una entidad con diferentes características y resultados quirúrgicos que la colelitiasis sintomática no complicada. En efecto, aunque la colecistectomía laparoscópica se había convertido rápidamente en el tratamiento de elección de la colelitiasis sintomática no complicada, en sus primeros años existía la duda de si, en el caso de la CAL, su tasa de complicaciones sería significativamente superior a la de la colecistectomía abierta, aumentando además la frecuencia de conversión a cirugía abierta (desconfianza que todavía persiste, ya que un 48.7% de las CAL se siguen operando por vía abierta)⁽²⁸²⁾.

Por supuesto, el “temor” al uso de la vía laparoscópica en la CAL es comprensible, ya que en la CAL el engrosamiento y friabilidad de la pared vesicular pueden hacer difícil la retracción y exposición del infundíbulo, las adherencias inflamatorias dificultan la disección y la inflamación alrededor del triángulo de Calot puede dificultar la visualización de la anatomía del conducto cístico y la arteria cística, todo lo cual incrementa el “extra” de dificultad técnica que ya de por sí supone el abordaje laparoscópico respecto a la cirugía abierta⁽⁷⁹⁾. De hecho, diversos estudios han mostrado que la colecistectomía realizada como tratamiento de CAL presenta una tasa de complicaciones superior a la que presenta en pacientes intervenidos por colelitiasis sintomática no complicada, pero esto ocurre tanto por vía laparoscópica como por vía abierta⁽²⁸³⁻²⁸⁷⁾. Así, por ejemplo, una serie prospectiva que comparó el resultado de la colecistectomía laparoscópica entre 54 pacientes con inflamación vesicular aguda y 424 pacientes con vesícula no inflamada, mostró que en los pacientes con CAL la pérdida hemática, el derrame de bilis y cálculos, el tiempo operatorio, las lesiones de la vía biliar y la tasa de conversión a cirugía abierta fueron significativamente superiores que en los pacientes sin CAL, sin diferencias en cuanto a mortalidad⁽²⁸⁷⁾.

Del mismo modo, otro estudio en el que se analizaron retrospectivamente los resultados de 42.474 colecistectomías abiertas, observó que en los 13.246 pacientes intervenidos por CAL la morbilidad y mortalidad postoperatorias, el tiempo medio de estancia hospitalaria y el coste medio por ingreso fueron significativamente superiores que en los 27.892 pacientes intervenidos por colecistitis crónica (19.4%, 0.3%, 6.6 días y 9.043\$ versus 11.9%, 0.1%, 4.8 días y 5.881\$)⁽²⁸⁶⁾.

En cualquier caso, han sido numerosos los estudios prospectivos y retrospectivos en los que la colecistectomía laparoscópica realizada en pacientes con CAL ha demostrado asociarse a bajas tasas de morbimortalidad y de conversión a cirugía abierta ⁽²⁸⁸⁻²⁹¹⁾ y, recientemente, en mayo de 2015, ha sido publicado un metaanálisis que indica que, incluso para la CAL, el abordaje laparoscópico es superior a la cirugía abierta⁽²⁹²⁾. Este metaanálisis incluyó 10 estudios (4 retrospectivos, 2 prospectivos y 4 ensayos aleatorizados) en los que se habían comparado los resultados de la colecistectomía abierta y laparoscópica en pacientes con CAL (1.248 pacientes en total, 697 intervenidos por vía abierta y 677 intervenidos por vía laparoscópica). El análisis mostró que la morbilidad postoperatoria global, la frecuencia de infección de la herida quirúrgica, la frecuencia de neumonía postoperatoria, la mortalidad postoperatoria y la estancia hospitalaria postoperatoria fueron significativamente menores para la colecistectomía laparoscópica, sin diferencias significativas en el tiempo operatorio, la pérdida hemática intraoperatoria y la frecuencia de fuga biliar. A la vista de estos resultados, los autores concluyeron que, también en la CAL, la colecistectomía debe realizarse por vía laparoscópica siempre que sea posible.

Hoy en día, gracias a la abundante evidencia disponible, la colecistectomía laparoscópica está considerada más que eficaz y segura en el tratamiento de la CAL y, de hecho, en las guías de Tokio se recomienda como forma de tratamiento quirúrgico de elección, por encima de la colecistectomía abierta, igual que ocurre en el caso de la colelitiasis sintomática no

complicada⁽²⁹³⁾. Sin embargo, no todas las CAL suponen la misma dificultad técnica y es razonable pensar que quizá, en aquellas con una inflamación más severa, la cirugía laparoscópica podría asociarse a peores resultados que la abierta, haciendo cuestionable la indicación del abordaje laparoscópico en esos casos. Un metaanálisis publicado en 2008 con 1.408 pacientes identificó 7 estudios en los que se comparaba el resultado de la cirugía laparoscópica entre pacientes con CAL no grave y pacientes con CAL grave empiematosa o gangrenosa⁽²⁹⁴⁾. La tasa global de complicaciones postoperatorias y la tasa de conversión a cirugía abierta fueron significativamente superiores en los casos de CAL grave, aunque sin diferencias en la tasa de complicaciones postoperatorias locales. Ante estos resultados, los autores sugirieron que en la CAL grave la colecistectomía laparoscópica podría ser menos factible técnicamente y que, por tanto, debería adoptarse un umbral para la conversión a cirugía abierta más bajo de cara a prevenir complicaciones postoperatorias. No obstante, hasta la fecha no existen estudios en los que se haya comparado el resultado de la colecistectomía laparoscópica y la abierta en la CAL grave, por lo que todavía no es posible establecer cuál de las dos opciones es preferible este tipo de CAL.

5.3.2.-Momento de realización

La colecistectomía puede practicarse de forma urgente, temprana o diferida. La colecistectomía urgente es aquella que se realiza tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, la temprana aquella que se efectúa durante el episodio agudo de CAL pero no de forma urgente y la diferida aquella que se lleva a cabo una vez superado el episodio agudo de CAL, aunque el límite temporal que diferencia la temprana y la diferida no ha sido definido con precisión⁽⁸¹⁾. La colecistectomía urgente está indicada en alrededor del 20% de los casos debido generalmente a complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente haciendo imprescindible el tratamiento quirúrgico inmediato⁽¹³⁷⁾. Diferentes estudios han tratado de investigar qué factores predicen mala evolución de la CAL, especialmente del desarrollo de CAL

gangrenosa, y entre los factores identificados con más frecuencia se encuentran, sobre todo, la edad^(68, 295, 296), el sexo masculino^(296, 297), la *diabetes mellitus*^(68, 297, 298) y la cifra de leucocitos^(68, 296, 298, 299), pero también los niveles de transaminasas^(68, 298) y FA⁽³⁰⁰⁾, el engrosamiento de la pared vesicular⁽²⁹⁶⁾, la presencia de fluido perivesicular^(68, 298) y el retraso en el diagnóstico^(299, 301). Los autores de estos estudios recomiendan la colecistectomía urgente o al menos temprana en presencia de varios de estos factores, con el objetivo de evitar la progresión hacia la necrosis y el aumento de morbilidad que ello conlleva.

En los pacientes con CAL que no requieren cirugía urgente tradicionalmente se ha preferido efectuar la colecistectomía de forma electiva unas semanas tras el episodio agudo por miedo a que su realización durante el mismo, al encontrar un campo quirúrgico más inflamado, conllevara una mayor tasa de complicaciones y de conversión a cirugía abierta⁽³⁰²⁾. No obstante, no se ha demostrado que esto suceda y, en cambio, se sabe que, debido a la existencia de un plano edematoso alrededor de la vesícula, en los estadios tempranos de la CAL las adherencias son menos numerosas y más fácilmente liberables que en fases posteriores en las que la inflamación y el edema quedan sustituidos por tejido fibroso denso, lo cual facilita la cirugía (de hecho, la causa más importante de conversión de cirugía laparoscópica a abierta es la presencia de adherencias densas)⁽³⁰³⁾. Cabe mencionar a este respecto un estudio retrospectivo en el que se analizaron 281 colecistectomías laparoscópicas, 20 por CAL y 261 por colecistitis crónica⁽³⁰⁴⁾; globalmente, la tasa de conversión a cirugía abierta fue significativamente mayor en los casos de CAL que en los casos de colecistitis crónica, pero curiosamente, entre los pacientes con CAL, aquellos que no precisaron conversión a cirugía abierta el tiempo medio desde el ingreso hasta la intervención fue de 0.6 días, mientras que en los casos que la precisaron fue de 5 días, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que la colecistectomía laparoscópica debería realizarse lo antes posible tras el diagnóstico de CAL, ya que su retraso probablemente permite que la inflamación se intensifique, dificultando la cirugía y siendo responsable, al

menos en parte, de la mayor tasa de conversión observada en la CAL respecto a la colecistitis crónica.

Estudios realizados en los años 70 y 80 con pacientes intervenidos mediante colecistectomía abierta mostraron que la cirugía temprana se asociaba a una menor estancia hospitalaria y tiempo de convalecencia, sin aumentar el sangrado operatorio, la duración de la cirugía o la frecuencia de complicaciones postoperatorias importantes respecto a la cirugía diferida⁽³⁰⁵⁻³⁰⁸⁾. También, más recientemente, varios ensayos clínicos^(303, 309-312), revisiones sistemáticas y metaanálisis^(64, 313-320) han investigado cuál es el mejor momento para la realización de colecistectomía laparoscópica en la CAL. Cabe destacar una revisión Cochrane⁽⁶⁴⁾ publicada en 2006 y actualizada en 2013 que incluyó 6 ensayos aleatorizados con un total de 488 pacientes: comparó los resultados de la colecistectomía laparoscópica realizada en pacientes con CAL de forma temprana (antes de 7 días de la presentación) o diferida (después de 6 semanas del episodio agudo). Esta revisión no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el tiempo operatorio, la tasa de conversión a cirugía abierta ni la frecuencia de lesión de la vía biliar o de otras complicaciones mayores, pero sí en la estancia hospitalaria y el tiempo de convalecencia, que fueron significativamente más cortos en el grupo intervenido de forma temprana; la mortalidad no pudo ser comparada entre los dos grupos debido a que no se observaron muertes en los 5 estudios que informaron sobre mortalidad.

Posteriormente se han publicado dos metaanálisis que también han comparado los resultados de la colecistectomía laparoscópica temprana y diferida en pacientes con CAL, considerando cirugía temprana aquella realizada dentro de los 7 días posteriores al diagnóstico y cirugía diferida aquella realizada después de los 7 días posteriores al diagnóstico. Uno de ellos, que incluyó 7 ensayos aleatorizados con un total de 1.106 pacientes, tampoco observó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de conversión a cirugía abierta o la frecuencia de lesión de la vía biliar u otras complicaciones mayores, pero sí en el tiempo operatorio, mayor

para la cirugía temprana, y en la estancia hospitalaria, un promedio de 4 días más corta para la cirugía temprana⁽³¹³⁾.

El otro, publicado en 2015, fue un estudio aún más completo que además de los parámetros anteriores analizó otros factores como el coste y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes; incluyó 16 estudios con un total de 1.625 pacientes⁽³¹⁵⁾. Este estudio, al igual que los anteriores, no observó diferencias entre la cirugía temprana y diferida en cuanto a la tasa de conversión a cirugía abierta, la frecuencia global de complicaciones, la frecuencia de lesión de la vía biliar o la mortalidad, pero encontró que la cirugía temprana se asoció a mayor tiempo operatorio, menor riesgo de infección de la herida quirúrgica, menor estancia hospitalaria, menos costes hospitalarios, menos días de trabajo perdidos y mayor satisfacción y calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto, a la vista de los resultados de estos trabajos, puede afirmarse que en pacientes con CAL la colecistectomía laparoscópica temprana y diferida presentan una tasa similar de conversión a cirugía abierta y de complicaciones, con resultados controvertidos respecto al tiempo operatorio y con mayor satisfacción del paciente y menor estancia hospitalaria, tiempo de convalecencia y coste en el caso de la cirugía temprana. Por este motivo actualmente se recomienda que en los pacientes con CAL la colecistectomía se realice de forma temprana⁽²⁹³⁾. Por otro lado, la cirugía temprana evita las complicaciones por fracaso del tratamiento médico y las recurrencias de CAL durante el tiempo en lista de espera quirúrgica⁽³²¹⁾, lo que constituye otro dato a su favor. Se estima que, durante este tiempo de espera, en torno a un 15-25% de los pacientes presenta recurrencia de la CAL u otros problemas biliares^(280, 292, 305, 308); además, aproximadamente el 15-20% precisa de colecistectomía urgente por fracaso del tratamiento médico o recurrencia de la CAL^(64, 305, 322), lo cual aumenta el riesgo de complicaciones y de conversión a cirugía abierta (en estos casos la tasa de conversión es del 45%, cifra bastante superior a la tasa de conversión de la cirugía laparoscópica temprana, en torno al 20%)⁽⁶⁴⁾.

Por último, cabe mencionar de nuevo que los estudios que comparan los resultados de la colecistectomía temprana y diferida presentan una importante limitación: la definición de ambas es muy poco precisa, habiéndose considerado tempranas cirugías realizadas entre 24 horas y 7 días tras el inicio de los síntomas y diferidas cirugías realizadas entre 4 y 8 semanas tras el episodio agudo^(303, 323, 324). De hecho, podrían existir diferencias entre la colecistectomía temprana realizada antes o después de transcurridas 48-96 horas desde el inicio de los síntomas^(301, 325). Así, un estudio realizado con 348 casos de CAL sometidos a colecistectomía laparoscópica temprana observó que, en aquellos intervenidos antes de 96 horas desde el inicio de los síntomas, la tasa de conversión a cirugía abierta fue significativamente menor (18%) que en aquellos intervenidos después (45%)⁽³⁰¹⁾. En este mismo estudio, los pacientes que habían consultado antes de 48 horas desde el inicio de los síntomas también presentaron CAL complicada (empiematosa o gangrenosa) y tasas de conversión a cirugía abierta significativamente menores que aquellos que lo habían hecho después. Quizá todo ello pueda deberse a que más allá de las 96 horas desde el inicio de los síntomas comienza a aparecer inflamación crónica con fibrosis que hace más difícil la disección vesicular⁽¹³⁷⁾.

5.3.3.-Complicaciones

Las posibles complicaciones de la colecistectomía abierta y laparoscópica incluyen hemorragia, laceración de órganos vecinos, íleo intestinal, atelectasia pulmonar, infección de la herida quirúrgica, abscesos intraabdominales, neumonía, infección urinaria, bacteriemia, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, etc. Algunas de ellas como la lesión de la vía biliar o de órganos vecinos⁽³²⁶⁾ podrían verse facilitadas por el abordaje laparoscópico debido a la estrecha visión y la falta de manipulación táctil, lo cual puede hacer también más difícil el control de las hemorragias.

A lo largo de los años la mejora del instrumental y la técnica operatoria han permitido una reducción de la tasa de complicaciones^(279, 293). Según la revisión Cochrane de 2006 que

comparó los resultados de la colecistectomía laparoscópica y abierta en pacientes con colelitiasis sintomática no complicada, la vía laparoscópica y abierta presentan, respectivamente, una mortalidad del 0% y el 0.1%, una tasa de complicaciones menores del 2.1% y el 3.1%, una tasa de complicaciones mayores del 2.2% y el 6.8%, una tasa de complicaciones totales del 5.4% y el 10.1%, una tasa de reintervención del 0.3% (ambas) y una tasa de lesión de la vía biliar del 0.2% (ambas)⁽²⁸¹⁾. En el caso de la CAL, el metaanálisis publicado en 2015 previamente comentado estimó una morbilidad del 15.8% para la cirugía laparoscópica y del 29.9% para la cirugía abierta, una mortalidad del 0% y el 3.1% y una tasa de infección de herida quirúrgica del 3.1% y el 5.9%, cifras ligeramente superiores a las descritas para la colelitiasis sintomática no complicada; las lesiones de la vía biliar sólo ocurrieron en uno de los estudios, con 1 caso entre aproximadamente 200 colecistectomías en ambos grupos⁽²⁹²⁾. Grandes series de pacientes colecistectomizados muestran cifras de complicaciones similares a las mencionadas^(327, 328).

Dentro de las posibles complicaciones de la colecistectomía la lesión de la vía biliar merece mención especial por su potencial gravedad⁽³²⁹⁾; a largo plazo puede dar lugar a ictericia obstructiva, colangitis de repetición e incluso cirrosis biliar secundaria. El tipo más extremo de lesión de la vía biliar es la lesión vasculobiliar, que afecta, además de a la vía biliar, a la arteria hepática y la vena porta. Supone el 2% de las lesiones biliares mayores que requieren reconstrucción durante la colecistectomía laparoscópica⁽³³⁰⁾ y es más frecuente cuando se intenta la técnica “fundus-down” en presencia de inflamación importante. Los estudios disponibles, incluyendo varios ensayos y metaanálisis, no han observado diferencias en la frecuencia de lesión de la vía biliar entre la colecistectomía laparoscópica y abierta. No obstante, es un suceso tan extremadamente infrecuente que dichos estudios no poseen potencia estadística suficiente para detectar esas diferencias en caso de que realmente existan: se necesitarían ensayos con miles de pacientes en cada brazo para resolver esta cuestión⁽²⁹³⁾. Por tanto, por el momento no puede afirmarse que la vía laparoscópica no

aumente el riesgo de lesión de la vía biliar. De hecho, los datos de grandes series poblacionales parecen indicar que la lesión de la vía biliar es más frecuente para la cirugía laparoscópica, sobre todo cuando la indicación es la CAL^(331, 332). Asimismo, según un cuestionario que la Sociedad de Cirugía Endoscópica de Japón realiza cada 2 años, en este país la tasa de lesiones de la vía biliar es mayor en la era de la laparoscopia de lo que lo era en la época de la cirugía abierta, de alrededor de un 0.6%⁽²⁹³⁾.

De cara a minimizar el riesgo de lesiones de la vía biliar durante la colecistectomía laparoscópica es muy importante el concepto de “visión crítica de seguridad”, descrito por Strasberg en 1995⁽³³³⁾. Hoy se considera fundamental para prevenir este tipo de lesiones y se define como la situación en la que el cirujano es capaz de identificar claramente el triángulo de Calot (conformado por el conducto cístico, el conducto hepático común y la cara inferior del hígado) y observar únicamente dos estructuras contactando con la vesícula: el conducto cístico y la arteria cística⁽⁸¹⁾. Se recomienda que, si por vía laparoscópica no es posible alcanzar la visión crítica de seguridad, se considere la conversión a cirugía abierta⁽³²⁶⁾.

5.3.4.-Conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta

Diferentes trabajos indican que, cuando la colecistectomía se debe a colelitiasis sintomática no complicada, la tasa de conversión de cirugía laparoscópica a abierta se encuentra en torno al 15%⁽³³⁴⁾ y, cuando se debe a CAL, en torno al 20%^(64, 292). En los pacientes con CAL, el riesgo parece mayor en las CAL graves: el metaanálisis ya comentado en el que se compararon los resultados de la colecistectomía laparoscópica en la CAL grave y no grave observó un riesgo de conversión 3.2 veces superior y un riesgo de complicaciones 1.6 veces superior en los casos de CAL severa⁽²⁹⁴⁾. Los principales motivos de la conversión a cirugía abierta son la distorsión anatómica secundaria al proceso inflamatorio, que impide una correcta identificación de estructuras⁽³³⁵⁾, y la aparición de complicaciones difíciles de controlar mediante el abordaje laparoscópico, como el sangrado⁽¹²²⁾.

Varios factores han sido descritos en diferentes estudios como predictores de conversión a cirugía abierta. Un metaanálisis que incluyó los estudios con referencia a este tema publicados entre 1990 y 2012 identificó 11 ensayos no aleatorizados con un total de 14.645 pacientes. El porcentaje de conversión global fue del 6.4% y los factores predictores de la misma fueron la edad superior a 65 años, el sexo masculino, la *diabetes mellitus*, la CAL como causa de la cirugía, el engrosamiento de la pared vesicular y los antecedentes de cirugía del abdomen superior, mientras que los antecedentes de CPRE preoperatoria o de pancreatitis litiasica no se asociaron a conversión⁽³³⁶⁾. Otros estudios han descrito también como factores asociados a un mayor riesgo de conversión la obesidad, la historia de múltiples ataques de dolor biliar o CAL, una duración prolongada de los síntomas previa a la cirugía, la leucocitosis importante o la presencia de CAL gangrenosa o enfisematosa^(335, 337). La identificación de estos factores antes de la cirugía puede ayudar a mejorar la planificación de la intervención y la información al paciente.

5.3.5.-Colecistectomía por minilaparotomía

La colecistectomía por minilaparotomía es un tipo de colecistectomía abierta en la que el abordaje del campo quirúrgico se realiza, como su nombre indica, a través de una incisión mínima en la pared abdominal. A diferencia de la colecistectomía laparoscópica, no requiere de alta tecnología para su realización y posee una curva de aprendizaje muy corta para cualquier cirujano habituado a la colecistectomía abierta tradicional⁽³³⁸⁾. Así, resulta especialmente interesante en los centros con escasez de medios materiales y humanos. Precisamente por ello diferentes estudios la han valorado como alternativa en el tratamiento quirúrgico de la colelitiasis sintomática. En general, las revisiones sistemáticas y metaanálisis al respecto no han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones o mortalidad entre la colecistectomía laparoscópica, por minilaparotomía o abierta tradicional, observándose que las dos primeras se asocian a una recuperación

postoperatoria más rápida, lo cual justifica la preferencia de las mismas sobre la cirugía tradicional^(334, 339, 340). Por otro lado, la cirugía por minilaparotomía se asocia a un tiempo operatorio menor y parece menos costosa que la laparoscópica, sin claras diferencias entre ambas a otros niveles.

Sin embargo, a pesar de que los resultados en términos de dolor postoperatorio, complicaciones, mortalidad, precocidad del alta y tiempo de convalecencia de la colecistectomía por minilaparotomía son similares a los de la colecistectomía laparoscópica, con la ventaja, probablemente, de menor tiempo operatorio y coste, actualmente la comunidad médica sigue prefiriendo la vía laparoscópica; no obstante, reconoce que la minilaparotomía es una opción muy atractiva en centros sin disponibilidad de cirugía laparoscópica por escasez de medios económicos o humanos^(293, 338). Conviene puntualizar, de todos modos, que los estudios que han comparado la colecistectomía por minilaparotomía con la vía laparoscópica o abierta tradicional por el momento se refieren a pacientes con colelitiasis sintomática no complicada, no con CAL, por lo que no es posible descartar que los resultados difieran en el caso de la CAL.

Como consideración final acerca del tratamiento quirúrgico de la CAL podemos decir que se ha investigado mucho sobre cuál es la mejor alternativa y no cabe duda de que la colecistectomía laparoscópica temprana se considera actualmente el abordaje de elección, con ventajas en cuanto al dolor posoperatorio, el resultado cosmético, la estancia hospitalaria, la reincorporación temprana a las actividades laborales y el coste. Para la mayoría de los autores siempre que sea posible la colecistectomía debería realizarse dentro de las 96 horas desde el inicio de los síntomas intentando de entrada el abordaje laparoscópico.

No obstante, en último término, debe ser el cirujano el que decida cómo llevar a cabo la cirugía en función de los hallazgos. Si no es posible obtener la visión crítica de seguridad debe plantearse la conversión a cirugía abierta y en general, se recomienda un bajo umbral para la

conversión ante la presencia de dificultades de cualquier índole que comprometan la seguridad del abordaje laparoscópico. La conversión no debe considerarse en ningún caso un “fracaso”, y es preciso incluir en el documento de consentimiento informado que puede ser necesaria y advertirlo expresamente al paciente antes de la intervención. Es más, incluso en la colecistectomía abierta la inflamación puede ser tal que impida la ligadura del cístico sin poner en peligro otras estructuras y, en ese caso, la colecistectomía parcial es también una alternativa (en ella se deja una pequeña porción de base de la vesícula cuya mucosa se fulgura y se sutura la comunicación con el cístico)⁽⁷⁹⁾. En cualquier caso, con experiencia, paciencia, una identificación precisa de las estructuras anatómicas críticas, un exquisito cuidado en la disección y una adecuada selección del tipo de CAL y del momento de la cirugía, la colecistectomía laparoscópica resulta un procedimiento con excelentes resultados para el tratamiento de la CAL.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1.-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hasta la fecha apenas existen estudios sobre la CAL en nuestro medio, esto es, el Área de Salud de Valladolid oeste, a pesar de que un mejor conocimiento de las características de los pacientes que la padecen, sus manifestaciones clínicas, la forma en que es tratada habitualmente, etc. sería de gran utilidad para optimizar su manejo. Aspectos que a nuestro juicio presentan especial importancia son los factores que determinan la forma de tratamiento recibido por estos pacientes y cuál es su evolución tras los distintos posibles tipos de tratamiento, especialmente en lo que se refiere a la frecuencia de recurrencia de problemas biliares.

Actualmente, el tratamiento de la CAL se basa en la administración de analgesia y antibioterapia y en la extirpación de la vesícula biliar. Aunque en la mayoría de los casos la colecistectomía no es necesaria para la resolución del cuadro agudo, resulta crucial para eliminar la posibilidad de nuevos episodios de CAL y, probablemente, para reducir el riesgo de otras complicaciones biliares; por ello la colecistectomía se considera el tratamiento definitivo estándar de la CAL. No obstante, el tipo de abordaje quirúrgico y el momento de realización de la colecistectomía son factores modificables que pueden variar los resultados de la misma y es preciso que conozcamos en profundidad el efecto de los mismos. Además, aún realizada por vía laparoscópica, la colecistectomía no deja de ser una intervención quirúrgica y, por tanto, asocia los riesgos inherentes a cualquier cirugía, que en determinados pacientes, sobre todo los más ancianos o con mayor comorbilidad, pueden ser inaceptables. En estos pacientes otras técnicas menos invasivas podrían resultar de utilidad de cara a la prevención de recurrencias, pero hasta la fecha la evidencia disponible al respecto es limitada.

Nos planteamos, en primer lugar, la hipótesis de que determinados factores como la edad y comorbilidad de los pacientes y la gravedad de la CAL puedan influir en la elección del

tratamiento, así como en la frecuencia de recurrencia de problemas biliares y en la estancia hospitalaria total de nuestros pacientes.

Además, sospechamos que cuanto antes se realiza la colecistectomía menor es la frecuencia de recurrencias, la estancia hospitalaria asociada a las mismas y quizá incluso la mortalidad de origen biliar.

Por último, nos planteamos si en nuestros pacientes con CAL la realización de otras técnicas menos agresivas que la colecistectomía podría reducir el riesgo de recurrencia de problemas biliares de forma similar a la cirugía con la ventaja de conllevar un menor riesgo de complicaciones.

2.-OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo fue conocer las características, la forma de tratamiento, el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad de la CAL en el Área de Salud de Valladolid Oeste, así como la frecuencia de recurrencia posterior de problemas biliares, tanto globalmente como tras las diferentes formas de tratamiento de la misma.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

-Establecer cuáles son las características de los pacientes que presentan CAL en nuestro medio (edad, sexo y antecedentes médicos generales y biliares).

-Determinar las características del cuadro de CAL en estos pacientes (clínica, datos de laboratorio, hallazgos en técnicas de imagen, estudios microbiológicos y, en los pacientes colecistectomizados, análisis histológico de la pieza quirúrgica).

-Investigar cuáles de los factores citados en los dos puntos anteriores son los determinantes del tipo de tratamiento recibido por estos pacientes.

-Evaluar qué factores predicen en los pacientes con un episodio de CAL la recurrencia de problemas biliares y la mortalidad, tanto global como de origen biliar. En este sentido, se ha prestado especial atención al tipo de tratamiento como factor predictor.

-Valorar el tiempo de estancia hospitalaria derivado tanto del episodio de CAL como de las recurrencias de problemas biliares y de la realización de tratamientos de forma diferida (colecistectomía), tanto globalmente como en función de las características basales de los pacientes, de las características del episodio de CAL y del tipo de tratamiento realizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Considerando la hipótesis y los objetivos previamente marcados, se diseñó un estudio observacional transversal de periodo de asociación cruzada con recogida retrospectiva de los datos.

2.-ÁMBITO DEL ESTUDIO

2.1.-Población accesible

La población accesible para el estudio fueron todas las personas que sufrieron un episodio de CAL en el Área de Salud de Valladolid Oeste entre los años 2009 y 2012, ambos inclusive.

2.2.-Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes

El criterio de inclusión en el estudio fue el antecedente personal de un episodio de CAL atendido en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre el día 01/01/2009 y el día 31/12/2012.

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes:

- No pertenencia al Área de Salud de Valladolid Oeste.
- En pacientes pertenecientes al Área de Salud de Valladolid Oeste, reconocimiento de un seguro privado como forma de asistencia sanitaria principal en lugar del servicio público del Sistema Nacional de Salud (por el problema que plantea para el acceso a la historia clínica).
- Antecedentes de enfermedad congénita o adquirida de la vía biliar o de neoplasia maligna de la esfera biliopancreática (por las diferencias fisiopatológicas que su presencia supone respecto a la patología biliopancreática puramente litiásica).
- Cumplimiento de los criterios diagnósticos de CAL establecidos por las guías de Tokio.

2.3.-Muestreo

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de CAL atendidos en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid en el periodo comprendido entre el día 01/01/2009 y el día 31/12/2012.

2.4.-Población diana a la que se pretende extrapolar los resultados

La población diana a la que se pretende extrapolar los resultados del estudio es la población del Área de Salud de Valladolid Oeste con seguro público como forma de asistencia sanitaria principal y sin enfermedad congénita o adquirida de la vía biliar ni neoplasia maligna de la esfera biliopancreática.

3.-RECOGIDA DE LOS DATOS

Se solicitó al Servicio de Documentación clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid el número de historia clínica de todos los pacientes atendidos en el mismo por un episodio con código de diagnóstico principal correspondiente a CAL durante el periodo comprendido entre el día 01/01/2009 y el día 31/12/2012, que fueron un total de 557. Mediante la aplicación SI Clínica de historia clínica electrónica se analizaron las historias clínicas correspondientes a dichos números para recopilar la información relativa a todas las variables del estudio.

Aquellos pacientes con diagnóstico de CAL durante el citado periodo que no pertenecían al Área de Salud de Valladolid Oeste, poseían un seguro privado como forma de asistencia sanitaria principal o presentaban antecedentes de enfermedad congénita o adquirida de la vía biliar o de neoplasia maligna de la esfera biliopancreática fueron excluidos del estudio. Del mismo modo, aquellos pacientes con diagnóstico de CAL durante el citado periodo en los que la revisión de los datos mostró que tal diagnóstico de CAL no cumplía los criterios establecidos

por las guías de Tokio⁽¹⁰⁵⁾ fueron excluidos del estudio y su porcentaje respecto al total de casos determinado (figura 2).

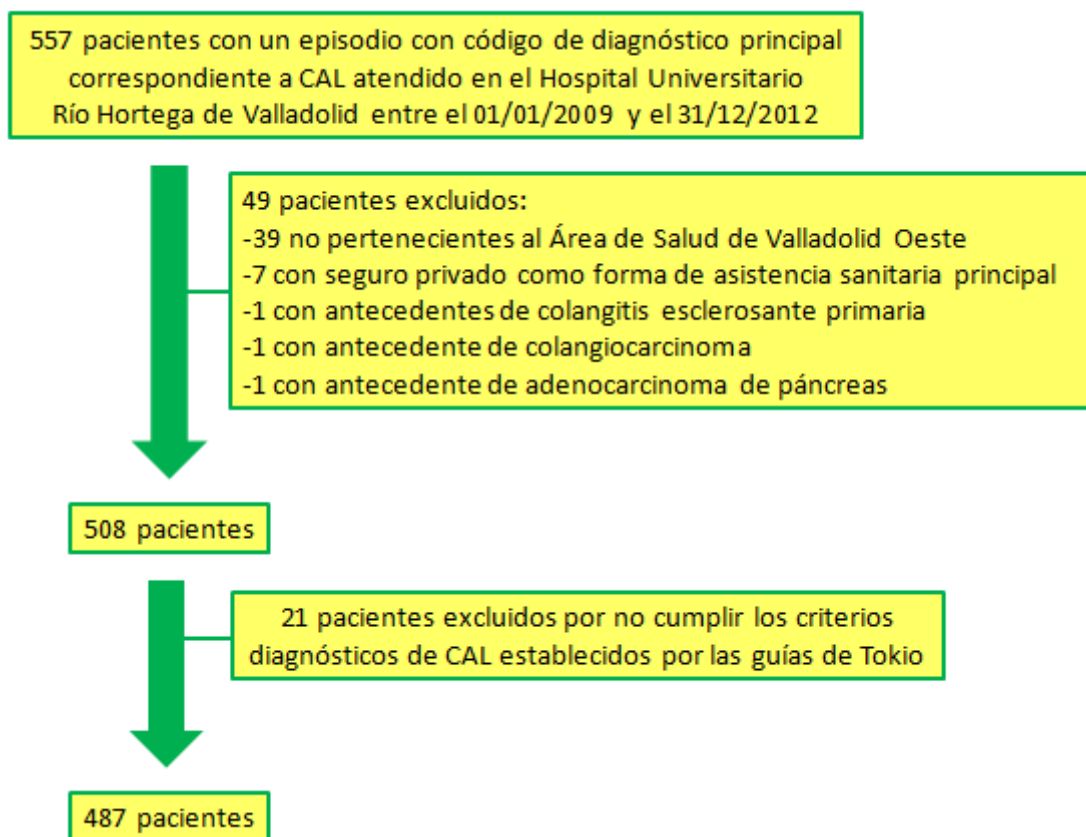


Figura 2. Selección de los pacientes.

Algunos de los pacientes incluidos en el estudio, a pesar de haber sido atendidos por su episodio de CAL en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, fueron tratados mediante colecistectomía diferida en centros concertados ajenos al mismo. En estos casos, aunque sí fue posible obtener información relativa al tipo de cirugía, sus complicaciones y el análisis histológico de la vesícula biliar, no pudo determinarse el tiempo de estancia hospitalaria asociado a la colecistectomía.

Con el objetivo de recoger con precisión los datos referentes a la mortalidad, cuando no fue posible extraer esos datos de la historia clínica electrónica se contactó con los pacientes en cuestión o con sus familias.

4.-VARIABLES ANALIZADAS

4.1.-Características demográficas

Se registró la edad al diagnóstico del episodio índice en años y el sexo de cada paciente.

4.2.-Antecedentes médicos

4.2.1.-Hábitos tóxicos

Se recogieron los datos disponibles en la historia clínica electrónica referentes al consumo de tabaco y alcohol.

En cuanto al tabaquismo, se clasificó a los pacientes en:

-No fumador: Constancia en la historia clínica de no haber consumido tabaco nunca.

-Exfumador: Constancia en la historia clínica, durante el tiempo de seguimiento, de cese durante al menos 6 meses de un consumo de tabaco previo.

-Fumador: Constancia en la historia clínica, durante el tiempo de seguimiento, de consumo activo de tabaco.

Respecto al hábito alcohólico, se clasificó a los pacientes en:

-No bebedor: Constancia en la historia clínica de no haber consumido alcohol nunca.

-Exbebedor: Constancia en la historia clínica, durante el tiempo de seguimiento, de cese durante al menos 6 meses de un consumo de alcohol previo superior a 20 g/d.

-Bebedor: Constancia en la historia clínica, durante el tiempo de seguimiento, de consumo activo de alcohol superior a 20 g/d.

4.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

Se examinó la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio en busca de antecedentes personales de las patologías recogidas en la tabla 1.

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	CATEGORÍAS
Hipertensión arterial	No/Sí
<i>Diabetes mellitus</i>	No/Sí
Dislipemia	No/Sí
Sobrepeso/obesidad	No/Sí
Enfermedad cerebrovascular	No/Sí
Cardiopatía isquémica	No/Sí
Insuficiencia cardiaca	No/Sí
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	No/Sí
Hepatopatía crónica/cirrosis	No/Sí
Insuficiencia renal crónica	No/Sí
Tumor maligno	No/Sí
Tipo de tumor maligno	Estirpe

Tabla 1. Antecedentes de patología no biliar.

En el caso de la *diabetes mellitus*, la dislipemia y la insuficiencia renal crónica, en los casos en los que no existía constancia expresa de los mismos en los documentos de la historia clínica electrónica, se aceptó su existencia si el registro histórico de analíticas mostraba de forma repetida datos compatibles con estos trastornos según los siguientes criterios diagnósticos internacionalmente aceptados: glucosa en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada igual o mayor del 6.5%, colesterol total superior a 200 mg/dl, triglicéridos por encima de 200 mg/dl o filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/m², respectivamente. Dichos criterios diagnósticos se obtuvieron de las siguientes fuentes:

-*Diabetes mellitus*: Según la Asociación Americana de Diabetes, el diagnóstico de *diabetes mellitus* se realiza si existe (generalmente, en al menos 2 ocasiones) alguno de estos criterios⁽³⁴¹⁾:

-Presencia de síntomas cardinales de diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso) y glucemia plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl.

-Glucemia plasmática en ayunas (ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas) igual o superior a 126 mg/dl.

-Hemoglobina glicosilada igual o mayor del 6.5%.

-Glucosa plasmática a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) mayor o igual a 200 mg/dl.

-Dislipemia: En base a los criterios del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre estadounidense, se considera hipercolesterolemia un colesterol total superior a 200 mg/dl e hipertrigliceridemia una cifra de triglicéridos por encima de 200 mg/dl⁽³⁴²⁾.

-Insuficiencia renal crónica: Según la guía internacional del grupo de trabajo en enfermedad renal crónica KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) del año 2012 se considera insuficiencia renal crónica la presencia durante al menos tres meses de al menos una de las siguientes situaciones⁽³⁴³⁾:

-Filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m².

-Lesión renal, definida por la presencia de anormalidades funcionales o estructurales del riñón que puedan provocar un descenso del filtrado glomerular con implicaciones para la salud: albuminuria (tasa de excreción de albúmina igual o mayor de 30 mg/d o ratio albúmina/creatinina igual o mayor de 30 mg/g), alteraciones del sedimento urinario, anomalías electrolíticas secundarias a tubulopatía, alteraciones estructurales detectadas mediante pruebas de imagen, alteraciones histológicas o antecedente de trasplante renal.

4.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

El riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fue determinado en base a la clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos o “clasificación ASA”⁽³⁴⁴⁾. Las categorías de esta clasificación son:

-Clase I: “Paciente sano”. Sin trastornos orgánicos, fisiológicos o psiquiátricos, con buena tolerancia al ejercicio. Se excluyen los pacientes de edades extremas.

-Clase II: “Paciente con enfermedad sistémica leve”. Presenta enfermedad de un solo sistema de órganos bien controlada, sin limitaciones funcionales.

-Clase III: “Paciente con enfermedad sistémica severa”. Presenta enfermedad de varios sistemas de órganos o un sistema mayor, controlada, pero con cierta limitación funcional. Sin riesgo de muerte a corto plazo.

-Clase IV: “Paciente con enfermedad sistémica severa que supone una amenaza constante para la vida”. Presenta enfermedad severa mal controlada o en estadio terminal. Con riesgo de muerte a corto plazo.

-Clase V: “Paciente moribundo”. No se espera que sobreviva más de 24 horas sin una intervención quirúrgica. Con riesgo de muerte inminente.

-Clase VI: “Paciente en muerte cerebral”.

4.2.4.-Antecedentes de patología biliar

Se consideraron antecedentes de patología biliar los trastornos biliares diagnosticados con anterioridad al episodio índice, independientemente de donde fueran atendidos, en concreto: colelitiasis, dolor biliar, CAL, coledocolitiasis, colangitis aguda y pancreatitis aguda. Bajo el término de colelitiasis y coledocolitiasis se incluyó la presencia tanto de cálculos como de

barro en la vesícula biliar y en la vía biliar, respectivamente. Además de hacer constar si existían estos antecedentes, fue registrada su fecha de presentación y si habían sido tratados mediante un procedimiento invasivo, concretamente colecistostomía percutánea o CPRE (con o sin esfinterotomía, esfinteroplastia o drenaje vesicular transcístico), así como la fecha del mismo; en el caso del antecedente de colelitiasis se valoró, además, si fue o no sintomática.

4.3.-Episodio índice

Para cada paciente, se consideró “episodio índice” el primer episodio de CAL atendido en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre el día 01/01/2009 y el día 31/12/2012 (periodo de inclusión de pacientes); cabe puntualizar que los episodios de CAL previos al día 01/01/2009 se consideraron antecedentes de patología biliar. Se recogieron las características clínicas, los datos de laboratorio, los hallazgos en técnicas de imagen, los estudios microbiológicos y la forma de tratamiento del episodio índice, y en los pacientes colecistectomizados, también el análisis histológico de la pieza quirúrgica.

4.3.1.-Manifestaciones clínicas

Los factores clínicos estudiados y la definición de los mismos fueron los siguientes:

-Fiebre: Presencia de temperatura igual o superior a 37.8°C en cualquier momento de la evolución del episodio índice.

-Dolor abdominal: Presencia de dolor espontáneo o a la palpación localizado en el abdomen en cualquier momento de la evolución del episodio índice. Se consideró dolor abdominal típico biliar aquel localizado en hipocondrio derecho y/o epigastrio y dolor abdominal no típico biliar aquel localizado fuera de estas regiones.

-Signo de Murphy clínico: Presencia del mismo en cualquier momento de la evolución del episodio índice.

-Náuseas y/o vómitos: Presencia de los mismos en cualquier momento de la evolución del episodio índice.

-Ictericia: Presencia de ictericia o de bilirrubina total superior a 5 mg/dl en cualquier momento de la evolución del episodio índice.

-Hipotensión arterial al diagnóstico: Presencia al diagnóstico de presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, salvo que en la historia clínica existiera constancia de presión arterial sistólica habitual inferior a 90 mmHg.

-Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) al diagnóstico: Cumplimiento al diagnóstico de los criterios de SIRS establecidos por la Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis de 2001, según los cuales existe SIRS cuando están presentes 2 o más de las siguientes condiciones⁽³⁴⁵⁾:

-Temperatura igual o inferior a 36°C o igual o superior a 38°C.

-Frecuencia cardíaca igual o superior a 90 latidos por minuto.

-Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto y/o presión arterial de dióxido de carbono inferior a 32 mmHg.

-Leucopenia por debajo de 4.000 leucocitos/ μ l o leucocitosis por encima de 12.000 leucocitos/ μ l.

-Necesidad de ingreso en UVI o de administración de fármacos vasoactivos: Necesidad de los mismos en cualquier momento de la evolución del episodio índice.

4.3.2.-Datos de laboratorio

Los parámetros analíticos cuyo valor se recogió, junto con sus valores de referencia, unidades, tipo de muestra utilizada y metodología de medición, son los indicados en la tabla 2. La

MATERIAL Y MÉTODOS

medición fue realizada por el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Se registró su valor en dos momentos de la evolución del episodio índice: en la presentación del paciente y 12-96 horas después (para este segundo registro se eligió la analítica más completa realizada al paciente en ese intervalo de tiempo).

DATOS DE LABORATORIO	UNIDAD	VALORES DE REFERENCIA	MUESTRA UTILIZADA	METODOLOGÍA DE MEDICIÓN
Leucocitos	Nx1.000/ μ l	4000-10500	Sangre total	Método Coulter
INR	-	0.8-1.2	Plasma	Test de Quick y Cociente normalizado internacional
Creatinina	mg/dl	*Hombres: -18-60 años: 0.9-1.3 -60-90 años: 0.8-1.3 ->90 años: 1.0-1.7 *Mujeres: -18-60 años: 0.6-1.1 -60-90 años: 0.6-1.2 ->90 años: 0.6-1.3	Suero	Espectrofotometría
Bilirrubina total	mg/dl	*60-90 años: 0.2-1.1 *>90 años: 0.2-0.9	Suero/Plasma	Espectrofotometría
Bilirrubina directa	mg/dl	0.0-0.2	Suero/Plasma	Espectrofotometría
AST	UI/l	*Hombres: 1.0-50.0 *Mujeres: 1.0-35.0	Suero/Plasma	Espectrofotometría
ALT	UI/l	*Hombres: 0.0-50.0 *Mujeres: 0.0-35.0	Suero/Plasma	Espectrofotometría
GGT	UI/l	*Hombres: 0.0-55.0 *Mujeres: 0.0-38.0	Suero	Espectrofotometría
FA	UI/l	*Hombres: 52.0-171.0 *Mujeres: 47.0-119.0	Suero/Plasma	Espectrofotometría
PCR	mg/l	0.0-10.0	Suero/Plasma	Inmunoturbidimetría
pH	UI/l	7.35-7.45	Sangre total	PHimetría

Tabla 2. Datos de laboratorio.

4.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

Se revisaron todas las ecografías, TC y RNM abdominales efectuadas durante el episodio índice (ninguno de los pacientes estudiados fue sometido a colescintigrafía), recogiendo la presencia en cualquier momento de la evolución del mismo de los hallazgos indicados en la tabla 3. Bajo

el término de colelitiasis y coledocolitiasis se incluyó la presencia tanto de cálculos como de barro en la vesícula biliar y en la vía biliar, respectivamente.

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	CATEGORÍAS
Colelitiasis	No/Sí
Distensión vesicular	No/Sí
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	No/Sí
Líquido perivesicular	No/Sí
Signo de Murphy ecográfico	No/Sí
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	No/Sí
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	No/Sí
Perforación vesicular	No/Sí
Dilatación de la vía biliar	No/Sí
Coledocolitiasis	No/Sí
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	No/Sí
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	No/Sí
Inflamación estructuras adyacentes	No/Sí
-Ángulo hepático del colon	No/Sí
-Antro/duodeno	
-Ángulo hepático del colon y antro/duodeno	
Absceso intraabdominal	No/Sí
-Intrahepático	No/Sí
-Extrahepático±intrahepático	
Líquido libre intraabdominal	No/Sí
Derrame pleural	No/Sí
Neumoperitoneo	No/Sí

Tabla 3. Hallazgos en técnicas de imagen.

4.3.4.-Estudios microbiológicos

La historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio fue valorada en cuanto a la obtención de hemocultivo y de cultivo de bilis durante el episodio índice. Se registró el resultado negativo o positivo de dichos cultivos y, en aquellos positivos, el o los microorganismos aislados. Además, en el caso del cultivo de bilis, también se determinó la vía de obtención del mismo.

4.3.5.-Patología biliopancreática concurrente

Se evaluó si la CAL índice se asoció a algún otro problema biliopancreático concurrente, en concreto, coledocolitiasis o pancreatitis aguda, los cuales fueron definidos del siguiente modo:

-Coledocolitiasis: Presencia en la vía biliar de barro o cálculos detectados mediante colangiografía percutánea o por CPRE o clara evidencia de los mismos en ecografía, TC o RNM abdominales en pacientes no sometidos a colangiografía percutánea o por CPRE. Los casos en los que la colangiografía percutánea o por CPRE no confirmó un diagnóstico de coledocolitiasis por imagen previo se consideraron negativos para coledocolitiasis.

-Pancreatitis aguda: Su diagnóstico fue realizado en base a los criterios de la revisión de 2012 de la Clasificación de Atlanta de pancreatitis aguda, según la cual el diagnóstico de pancreatitis aguda requiere la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones⁽³⁴⁶⁾:

-Dolor abdominal típico.

-Aumento plasmático de amilasa y/o lipasa (por encima de 3 o más veces el límite superior de la normalidad).

-Alteraciones en pruebas de imagen sugestivas de pancreatitis aguda.

La frecuencia de colangitis aguda concurrente con el episodio índice no fue determinada, ya que muchas de las alteraciones clínicas y analíticas de los pacientes con CAL y de los pacientes con colangitis aguda son superponibles, lo que hace difícil realizar, sobre todo de forma retrospectiva, el diagnóstico de colangitis aguda en pacientes con CAL.

4.3.6.-Gravedad

La gravedad del episodio índice de CAL fue determinada en base a los criterios de severidad establecidos por las guías de Tokio, que clasifican la CAL en los grados I (leve), II (moderada) y III (grave)⁽¹⁰⁵⁾.

4.3.7-Tratamiento

Se determinó si el tratamiento del episodio índice había sido exclusivamente médico o había incluido, además, algún tipo de tratamiento invasivo, en concreto: colecistostomía percutánea, CPRE, drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia o colecistectomía. En cuanto a la CPRE, se estableció si había incluido esfinterotomía o esfinteroplastia del esfínter de Oddi o drenaje vesicular transcístico.

En los pacientes sometidos a colecistectomía se estableció si la vía de abordaje quirúrgico había sido laparoscópica o abierta, tanto en su comienzo (cirugía laparoscópica o abierta “de entrada”) como al concluir (cirugía “finalmente” laparoscópica o abierta), evaluando qué porcentaje de las cirugías laparoscópicas habían precisado de conversión a cirugía abierta. De este modo, se pudo diferenciar entre cirugía laparoscópica (laparoscópica tanto de entrada como finalmente), cirugía laparoscópica convertida a abierta y cirugía abierta directa (abierta tanto de entrada como finalmente).

Asimismo, se valoró el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la cirugía y se clasificó la colecistectomía en temprana y diferida en función del mismo. Se consideró “colecistectomía temprana” aquella realizada en los primeros 7 días tras el ingreso y “colecistectomía diferida” aquella realizada con posterioridad a esos 7 días. Además, se consideró “cirugía urgente” aquella realizada en las primeras 48 horas tras el ingreso o bien más allá de ese periodo de tiempo pero calificada de “urgente” en la historia clínica (en estos casos el motivo de su carácter urgente fue generalmente una mala evolución clínica con tratamiento médico o la aparición de complicaciones de otros tratamientos que requirieron una solución quirúrgica).

4.3.8-Complicaciones del tratamiento

Se registraron todas las complicaciones del tratamiento del episodio índice.

4.4.-Anatomía patológica vesicular

En los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico se recogió el resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía, clasificándose éste según el diagnóstico final del informe anatomopatológico en las siguientes categorías: ausencia de inflamación (incluyó la presencia aislada de alteraciones histológicas leves inespecíficas, colesterosis o adenomiomatosis), colecistitis aguda, colecistitis aguda y crónica, colecistitis crónica y neoplasia vesicular.

4.5.-Tiempo de seguimiento

El tiempo de seguimiento tras el episodio índice, durante el cual se valoró la frecuencia de recurrencia de problemas biliares y la frecuencia de fallecimientos, fue definido como el tiempo transcurrido entre el día de ingreso del episodio índice y el día 31/01/2015, que fue el día de fin del seguimiento.

4.6.-Recurrencias

4.6.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

Se consideraron recurrencias los problemas biliares ocurridos durante el tiempo de seguimiento, en concreto: dolor biliar, síndrome postcolecistectomía, CAL, coledocolitiasis, colangitis aguda y pancreatitis aguda. La historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en el estudio fue revisada en busca de todos estos tipos de recurrencia y se registró el número de episodios de cada uno de ellos, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el primero de estos nuevos eventos (tanto no complicado como complicado) y el tipo de tratamiento que recibieron.

El dolor biliar fue considerado como un tipo de recurrencia “no complicada”, mientras que el resto de problemas biliares se consideraron “recurrencias complicadas”. Se definió el dolor

biliar como cualquier episodio de dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho y/o epigastrio, de intensidad alta, de menos de 1 hora de duración, asociado o no a náuseas y/o vómitos o a alteración del perfil hepático y no acompañado de signos de inflamación sistémica (temperatura superior a 37.8°C, escalofríos, leucocitosis superior a 10.000 leucocitos/ μ l, elevación de PCR por encima de 10 mg/dl, etc.), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total por encima de 2 mg/dl), elevación de enzimas pancreáticas (amilasa o lipasa 3 o más veces por encima del límite superior de la normalidad) o alteraciones en pruebas de imagen sugestivas de otra patología. Se consideró síndrome postcolecistectomía cualquier cuadro similar a un episodio de dolor biliar en pacientes ya colecistectomizados.

Los criterios utilizados para definir la presencia de CAL fueron los establecidos por las guías de Tokio⁽¹⁰⁵⁾, ya mencionados, y los criterios utilizados para definir la presencia de coledocolitiasis y pancreatitis aguda fueron los indicados en el apartado sobre patología biliar concurrente con el episodio índice. Los criterios utilizados para definir la presencia de colangitis aguda fueron los establecidos por las guías de Tokio, según las cuales el diagnóstico de colangitis aguda es de sospecha en presencia de, al menos, uno de los criterios de A y uno de los criterios de B o de C y es definitivo en presencia de, al menos, uno de los criterios de A, uno de los criterios de B y uno de los criterios de C⁽³⁴⁷⁾:

-A: Signos de inflamación sistémica: Fiebre (temperatura superior a 38°C), escalofríos o evidencia analítica de respuesta inflamatoria: recuento leucocitario anormal (menor de 4.000 leucocitos/ μ l o superior a 10.000 leucocitos/ μ l), aumento plasmático de PCR (igual o superior a 1 mg/dl), etc.

-B: Presencia de colestasis: Hiperbilirrubinemia igual o superior a 2 mg/dl o aumento plasmático de GGT, FA, AST o ALT por encima de 1.5 veces el límite superior de la normalidad.

-C: Alteraciones en pruebas de imagen: Dilatación de la vía biliar o evidencia de problema obstructivo en la vía biliar: cálculo, estenosis, prótesis, etc.

En cuanto al tratamiento de las recurrencias, sólo se contemplaron 4 posibilidades: tratamiento exclusivamente médico o bien, además de éste, colecistostomía percutánea, CPRE o drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia. Igual que para el episodio índice, se determinó si las CPRE si habían incluido esfinterotomía o esfinteroplastia del esfínter de Oddi o drenaje vesicular transcístico. El motivo de no incluir la colecistectomía como posible tratamiento de las recurrencias fue el siguiente: la colecistectomía es un tratamiento aplicable en una única oportunidad y, salvo contraindicación, está indicada en todos los pacientes con CAL. Por tanto, consideramos que todas las colecistectomías realizadas en nuestra muestra, independientemente de que se efectuaran durante el episodio índice o de forma diferida, fueron un tratamiento correspondiente al episodio índice, no a los episodios recurrentes.

4.6.2.-Recurrencias postratamiento

Dentro del total de recurrencias se consideraron recurrencias postratamiento aquellas acontecidas tras el tratamiento del episodio índice y fueron contabilizadas únicamente en los pacientes que cumplieron las siguientes condiciones: haber sido sometidos a un solo tipo de tratamiento con motivo del episodio índice, no tener antecedentes de tratamiento invasivo por patología biliar previa y no haber recibido ningún tratamiento invasivo por recurrencia de problemas biliares. Es decir, las recurrencias postratamiento fueron aquellas ocurridas tras el tratamiento del episodio índice en los pacientes sometidos a un único tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución. Fueron definidas de este modo para poder determinar la frecuencia de recurrencia tras cada tipo de tratamiento.

4.7.-Tiempo de estancia hospitalaria

Para cada paciente se contabilizaron los días de ingreso del episodio índice, los días de ingreso correspondientes a las recurrencias, los días de ingreso derivados de la realización de colecistectomía diferida y los días de ingreso totales.

4.8.-Mortalidad durante el seguimiento

Se investigó cuáles de los pacientes incluidos en el estudio habían fallecido durante el tiempo de seguimiento y la causa de la muerte, distinguiendo si fue de origen biliar o no biliar. Se consideró que la muerte fue de origen biliar si fue consecuencia directa de un problema biliar, de eventos no biliares derivados de un problema biliar (por ejemplo, síndrome de distrés respiratorio del adulto en el contexto de una sepsis biliar) o de complicaciones derivadas del tratamiento de un problema biliar (por ejemplo, hemorragia durante la colecistectomía).

5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1.-Recogida de los datos

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel. Los datos fueron introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración exhaustiva fueron exportados al programa estadístico PASW Statistics versión 18.0 (SPSS Inc. 2009), con el que se realizó el análisis estadístico. La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable fue informada y considerada como un posible sesgo de información del estudio.

5.2.-Tratamiento de los datos

5.2.1.-Estadística descriptiva

La normalidad de las variables cuantitativas continuas fue establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal fueron descritas como media \pm desviación estándar y las variables cuantitativas continuas de distribución no normal, así como las discretas, como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas fueron descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se utilizaron histogramas de frecuencia para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para representar las cualitativas.

5.2.2.-Estadística inferencial

En el análisis bivalente, para estudiar la asociación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba de Ji cuadrado, con test exacto de Fisher (en el caso de variables con 2 categorías) o con razón de verosimilitud (en el caso de que alguna de las variables presentase más de 2 categorías) si la frecuencia esperada en más del 20% de las casillas de la tabla de contingencia era inferior a 5. En los casos con variables de más de 2 categorías, si la prueba de Ji cuadrado resultó significativa, se realizó una prueba de comparación de dos proporciones para determinar cuáles eran las categorías que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre sí; en estos casos, el valor de la p de la prueba de comparación de dos proporciones no fue mostrado, sino únicamente el valor de la prueba de J cuadrado.

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizó la t de Student para las comparaciones entre 2 grupos y el ANOVA para las comparaciones entre más de 2 grupos. En las comparaciones entre más de dos grupos, si el ANOVA resultó significativo se realizaron posteriormente comparaciones 2 a 2 mediante la t de Student para determinar cuáles eran los grupos que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre sí, y se ajustó el valor

de la p mediante el método de Bonferroni; en estos casos, el valor de la p de las comparaciones 2 a 2 no fue mostrado, sino únicamente el valor del ANOVA.

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar qué factores eran predictores del desarrollo de recurrencia, recurrencia complicada y recurrencia de CAL, incluyendo en el modelo como variables independientes la edad, el sexo, la gravedad del episodio índice de CAL, el tratamiento del mismo y otras variables que resultaron asociadas a las variables dependientes en el análisis bivariante.

El nivel de significación fue informado en todos los casos y se estableció, para todas las pruebas, en una $p \leq 0.05$.

5.2.3.-Análisis de supervivencia

Se determinó la supervivencia acumulada libre de recurrencia, de recurrencia complicada y de recurrencia de CAL a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años, confeccionando una curva de Kaplan-Meier para cada una de estas variables. Mediante el test de *Log-Rank* se comparó la función de supervivencia libre de recurrencia, de recurrencia complicada y de recurrencia de CAL entre las distintas categorías de cada una de las variables finalmente incluidas en el análisis multivariante. El nivel de significación fue informado y se estableció de nuevo en una $p \leq 0.05$.

6.-ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013)⁽³⁴⁸⁾. Se contó con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. No existió conflicto de intereses ni financiación del estudio por organismos públicos o privados.

7.-BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica principal fue realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (5 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Intervention, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.

Además, se realizaron búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE y EMBASE, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

La revisión bibliográfica fue realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos. La revisión fue completada con trabajos localizados en las fuentes anteriores, la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Todas las referencias fueron incluidas en una base de datos del programa de gestión de referencias bibliográficas End Note. Para su redacción, se utilizó el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), cuyos Requerimientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2014, pueden encontrarse en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, con ejemplos de las referencias más típicamente utilizadas en artículos científicos disponibles en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

RESULTADOS

A) ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La edad mediana de la muestra de 487 pacientes fue de 71.0 años (rango intercuartílico 57.0-80.0), siendo la distribución de esta variable no normal, como se muestra en la figura 3. La franja de edad con mayor número de pacientes fue la comprendida entre los 70 y los 85 años, que incluyó a 205 pacientes (42.1%), y sólo 65 pacientes (13.3%) presentaron menos de 50 años.

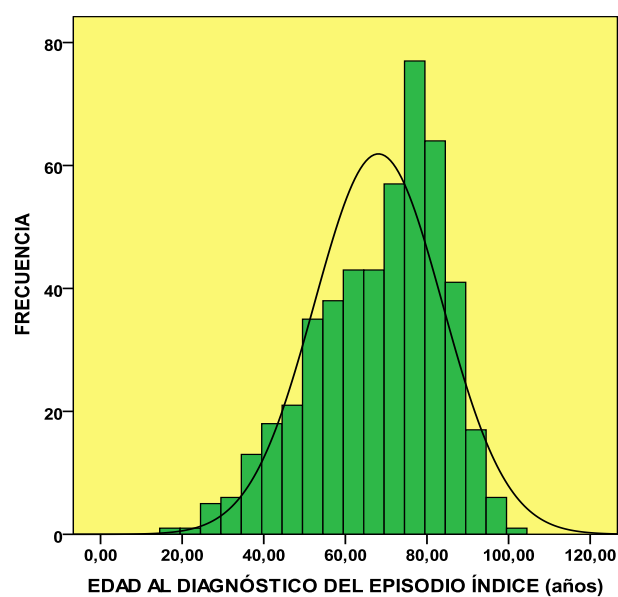


Figura 3. Edad al diagnóstico del episodio índice.

1.2.-Sexo

La muestra estuvo constituida por 279 (57.3%) varones y 208 (42.7%) mujeres.

2.-ANTECEDENTES MÉDICOS

2.1.-Hábitos tóxicos

Se obtuvo información sobre el consumo de tabaco y alcohol en 394 pacientes (80.9%). Los datos se muestran en la tabla 4.

HÁBITOS TÓXICOS	N	n	%
Tabaco	394		
-No		214	54.3
-Exfumador		118	29.9
-Fumador		62	15.7
Alcohol	394		
-No		326	82.7
-Exbebedor		21	5.3
-Bebedor		47	11.9

**Pérdida de valores superior al 15% en las variables tabaco y alcohol.*

Tabla 4. Hábitos tóxicos.

2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia en nuestra muestra de antecedentes de las principales enfermedades crónicas existentes en nuestro medio se refleja en la tabla 5.

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	N	n	%
Hipertensión arterial	487	283	58.1
<i>Diabetes mellitus</i>	487	112	23.0
Dislipemia	487	322	66.1
Sobrepeso/obesidad	352	129	36.6
Enfermedad cerebrovascular	487	56	11.5
Cardiopatía isquémica	487	63	12.9
Insuficiencia cardiaca	487	49	10.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	487	44	9.0
Hepatopatía crónica/cirrosis	487	18	3.7
Insuficiencia renal crónica	487	49	10.1
Tumor maligno	487	89	18.3

**Pérdida de valores superior al 15% en la variable sobrepeso/obesidad.*

Tabla 5. Antecedentes de patología no biliar.

RESULTADOS

La tabla 6 muestra la frecuencia de los diferentes tipos de tumores malignos observados en los 89 pacientes con antecedentes de neoplasia (algunos de los cuales presentaron más de un tipo de tumor).

TUMOR MALIGNO	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con tumor maligno
Próstata	89	22	4.5	24.7
Colon/recto	89	11	2.3	12.4
Vejiga	89	11	2.3	12.4
Piel no melanoma	89	11	2.3	12.4
Mama	89	7	1.4	7.9
Hematológico	89	7	1.4	7.9
Pulmón	89	6	1.2	6.7
Laringe	89	6	1.2	6.7
Estómago	89	6	1.2	6.7
Cávim	89	3	0.6	3.4
Tiroides	89	2	0.4	2.2
Riñón	89	2	0.4	2.2
Cérvix	89	2	0.4	2.2
Meningioma atípico	89	1	0.2	1.1
Cardias	89	1	0.2	1.1
Hepatocarcinoma	89	1	0.2	1.1
Angiosarcoma hepático	89	1	0.2	1.1
Testículo	89	1	0.2	1.1
Melanoma	89	1	0.2	1.1

Tabla 6. Tumores malignos.

2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

La tabla 7 y la figura 4 recogen la frecuencia en la muestra de los diferentes grados de riesgo anestésico según la clasificación ASA al diagnóstico del episodio índice.

ASA	N	n	%
Grado I	487	26	5.3
Grado II	487	273	56.1
Grado III	487	177	36.3
Grado IV	487	11	2.3

Tabla 7. ASA al diagnóstico del episodio índice.

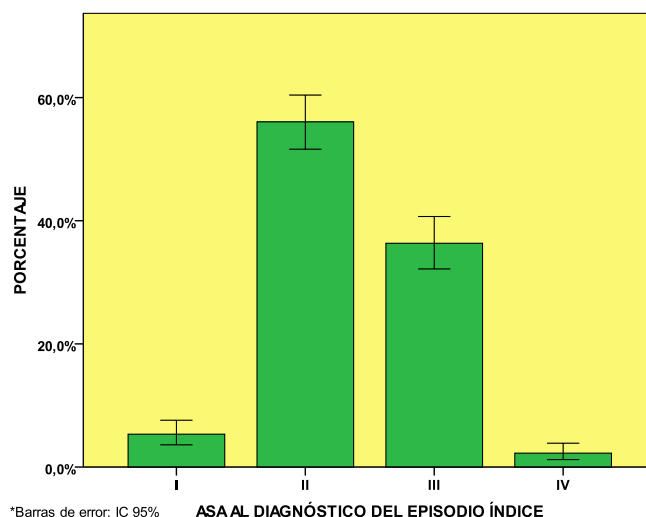


Figura 4. ASA al diagnóstico del episodio índice.

2.4.-Antecedentes de patología biliar

Como se muestra en la tabla 8 y la figura 5, existieron antecedentes de patología biliar previa al episodio índice en 231 de los pacientes estudiados (47.4%). De ellos, 43 (18.6%) habían presentado colelitiasis asintomática y 188 (81.4%) síntomas biliares. Entre estos últimos, en 124 (53.7%) constaban antecedentes de colelitiasis mientras que en 64 (27.7%), a pesar de haber presentado síntomas biliares, la colelitiasis no fue descubierta hasta el momento del episodio índice.

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR (COLELITIASIS Y/O SÍNTOMAS)	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con antecedentes biliares
Colelitiasis	231	167	34.3	72.3
-Asintomática	231	43	8.8	18.6
-Sintomática	231	124	25.5	53.7
Síntomas biliares sin colelitiasis conocida	231	64	13.1	27.7

Tabla 8. Antecedentes de patología biliar.

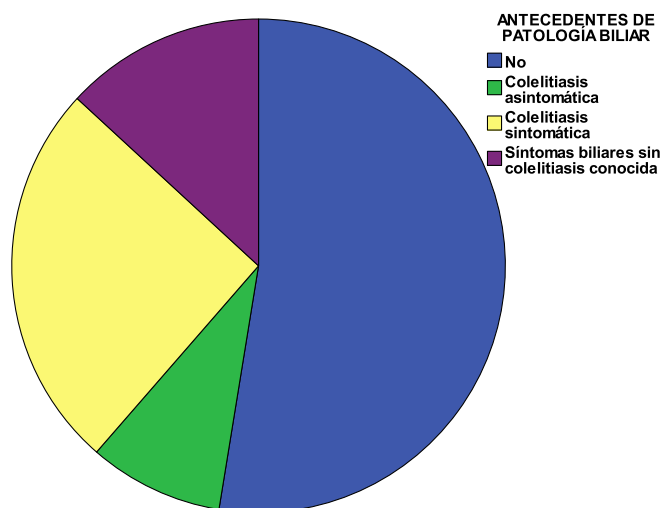


Figura 5. Antecedentes de patología biliar.

En los 231 pacientes con antecedentes de patología biliar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de dicha patología, según fuera sintomática o asintomática, y el episodio índice se recoge en la tabla 9.

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	N	Mediana (rango intercuartílico)	Normalidad
Diagnóstico de colelitiasis	157	18.5 (4.7-60.1)	No
-Asintomática	39	22.3 (9.5-71.3)	No
-Sintomática	118	18.3 (4.0-53.7)	No
Diagnóstico de síntomas biliares sin colelitiasis conocida (primer síntoma)	41	6.3 (1.5-30.2)	No

**Pérdida de valores superior al 15% en la variable tiempo entre el diagnóstico del primer síntoma biliar y el episodio índice.*

Tabla 9. Tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes y el episodio índice.

La frecuencia de cada tipo de antecedente de patología biliar presente en los 231 pacientes con antecedentes biliares se indica en la tabla 10 y la figura 6. Entre los 231 pacientes con antecedentes de patología biliar existieron también antecedentes de tratamiento invasivo de dicha patología (colecistostomía percutánea o CPRE) en 58 pacientes (25.1%); la frecuencia de dichos tratamientos se recoge en la tabla 11.

RESULTADOS

TIPO DE PATOLOGÍA BILIAR PREVIA	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con antecedentes biliares
Colelitiasis conocida	231	167	34.3	72.3
Dolor biliar	231	138	28.3	59.7
Colecistitis aguda	231	21	4.3	9.1
Coledocolitiasis	231	38	7.8	16.5
Colangitis aguda	231	11	2.3	4.8
Pancreatitis aguda	231	43	8.8	18.6

Tabla 10. Tipo de patología biliar previa.

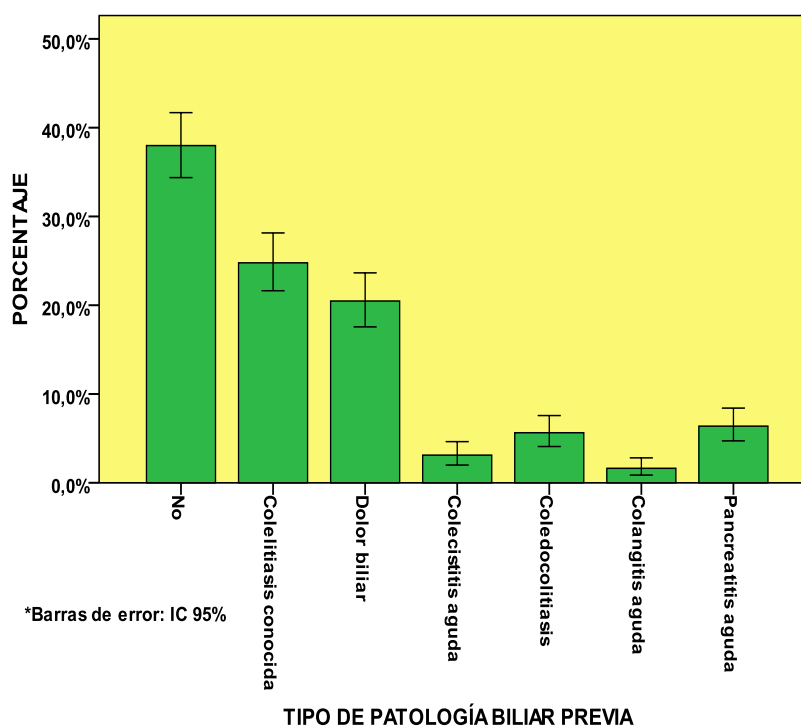


Figura 6. Tipo de patología biliar previa.

ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO INVASIVO DE PATOLOGÍA BILIAR	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con antecedentes biliares
Colecistostomía percutánea	231	3	0.6	1.3
CPRE	231	55	11.3	23.8
-Sin esfinterotomía	231	1	0.2	0.4
-Con esfinterotomía	231	54	11.1	23.4
-sin drenaje vesicular				
-Con drenaje vesicular				

Tabla 11. Antecedentes de tratamiento invasivo de patología biliar.

3.-EPISODIO ÍNDICE

3.1.-Manifestaciones clínicas

La frecuencia de las principales manifestaciones clínicas del episodio índice se recoge en la tabla 12.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	N	n	%
Fiebre	487	131	26.9
Dolor abdominal	487	487	100.0
- Típico biliar	487	481	98.8
-No típico biliar		6	1.2
Signo de Murphy clínico	486	316	65
Náuseas/vómitos	487	346	71
Ictericia	487	50	10.3
Hipotensión al diagnóstico	487	25	5.1
SIRS al diagnóstico	486	145	29.8
Necesidad de UVI/vasoactivos	487	22	4.5

Tabla 12. Manifestaciones clínicas.

3.2.-Datos de laboratorio

El valor de los principales parámetros analíticos determinados en el episodio índice, tanto en el momento de la presentación del paciente como a las 12-96 horas de la misma, se recoge en las tablas 13 y 14. Durante las primeras 96 horas del cuadro desde el momento de la presentación 326 de los pacientes (66.9%) presentaron leucocitosis, 323 (66.3%) presentaron hiperbilirrubinemia (65 de ellos (13.3%) por encima de 4 mg/dl), 250 (51.3%) presentaron hipertransaminasemia, 212 (43.5%) presentaron elevación de enzimas de colestasis y 237 (48.7%) presentaron elevación de PCR.

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	N	Media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico)	Normalidad
Leucocitos (n/μl)	484	11900.0(9000.0-15000.0)	No
PCR (mg/l)	136	46.5(8.0-148.0)	No
Bilirrubina total (mg/dl)	414	1.3(0.9-2.3)	No
Bilirrubina directa (mg/dl)	71	1.0(0.4-2.5)	No
GOT (UI/l)	465	33.0(23.0-107.5)	No
GPT (UI/l)	438	33.0(20.0-118.3)	No
GGT (UI/l)	24	372.7±414.7	Sí
FA (UI/l)	21	174.3±129.8	Sí
Creatinina (mg/dl)	476	0.9(0.7-1.1)	No
INR	307	1.0(0.9-1.2)	No
pH	124	7.4±0.1	Sí

**Pérdida de valores superior al 15% en todas las variables salvo leucocitos, bilirrubina total, GOT, GPT y creatinina.*

Tabla 13. Datos de laboratorio en el momento de la presentación.

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 HORAS DE LA PRESENTACIÓN	N	Media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico)	Normalidad
Leucocitos (n/μl)	373	9900.0(7100.0-13250.0)	No
PCR (mg/l)	204	136.8±98.3	Sí
Bilirrubina total (mg/dl)	325	1.3(0.8-2.4)	No
Bilirrubina directa (mg/dl)	197	0.5(0.3-1.6)	No
GOT (UI/l)	339	36.9(20.1-89.8)	No
GPT (UI/l)	330	55.0(21.7-144.1)	No
GGT (UI/l)	253	138.0(57.5-330.5)	No
FA (UI/l)	249	111.0(76.5-191.5)	No
Creatinina (mg/dl)	354	1.0(0.8-1.3)	No
INR	271	1.2(1.1-1.3)	No
pH	66	7.4±0.1	Sí

**Pérdida de valores superior al 15% en todas las variables.*

Tabla 14. Datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación.

3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

La frecuencia de los diferentes hallazgos observados en técnicas de imagen durante el episodio índice se recoge en la tabla 15.

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	N	n	%
Colelitiasis	487	483	99.2
Distensión vesicular	485	288	59.4
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	485	453	93.4
Líquido perivesicular	485	121	24.9
Signo de Murphy ecográfico	484	103	21.3
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	486	6	1.2
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	486	2	0.4
Perforación vesicular	486	7	1.4
Dilatación de la vía biliar	485	113	23.3
Coledocolitiasis	485	38	7.8
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	486	10	2.1
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	486	55	11.3
Inflamación estructuras adyacentes	486	7	1.4
-Ángulo hepático del colon		4	0.8
-Antro/duodeno	486	2	0.4
-Ángulo hepático del colon y antro/duodeno		1	0.2
Absceso intraabdominal	486	45	9.2
-Intrahepático	486	40	8.2
-Extrahepático±intrahepático		5	1.0
Líquido libre intraabdominal	486	120	24.7
Derrame pleural	486	71	14.6
Neumoperitoneo	486	2	0.4

Tabla 15. Hallazgos en técnicas de imagen.

3.4.-Estudios microbiológicos

Se llevaron a cabo estudios microbiológicos en 193 (39.6%) pacientes (tabla 16): hemocultivo en 85 (17.5%) y cultivo de bilis en 68 (14.0%); la procedencia de estos últimos fue la colecistostomía percutánea en 48 casos (70.6%), la colecistectomía en 17 casos (25.0%) y ambos procedimientos en 3 casos (4.4%), con un total de 71 cultivos de bilis en 68 pacientes.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS	N	n	% del total de la muestra	% de los cultivos
Hemocultivo				
-Negativo	85	67	13.8	78.8
-Positivo		18	3.7	21.2
Cultivo de bilis				
-Negativo	71	24	4.9	33.8
-Positivos		47	9.7	66.2

Tabla 16. Estudios microbiológicos.

RESULTADOS

Los microorganismos aislados en los hemocultivos y cultivos de bilis con resultado positivo se reflejan en las tablas 17 y 18 por orden de frecuencia.

MICROORGANISMOS AISLADOS EN HEMOCULTIVO	N	n	% del total de la muestra	% de los hemocultivos positivos
<i>Escherichia coli</i>	18	11	2.3	61.11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18	3	0.6	16.67
<i>Clostridium perfringens</i>	18	2	0.4	11.11
<i>Clostridium clostridioforme</i>	18	1	0.2	5.56
<i>Klebsiella oxytoca</i>	18	1	0.2	5.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	1	0.2	5.56
<i>Enterobacter aerogenes</i>	18	1	0.2	5.56
<i>Enterobacter cloacae</i>	18	1	0.2	5.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	18	1	0.2	5.56

Tabla 17. Microorganismos aislados en hemocultivo.

MICROORGANISMOS AISLADOS EN CULTIVO DE BILIS	N	n	% del total de la muestra	% de los cultivos de bilis positivos
<i>Escherichia coli</i>	47	29	6.0	61.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	47	6	1.2	12.8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	47	4	0.8	8.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	3	0.6	6.4
<i>Enterococcus faecium</i>	47	3	0.6	6.4
<i>Enterococcus gallinarum</i>	47	2	0.4	4.3
<i>Clostridium perfringens</i>	47	2	0.4	4.3
<i>Prevotella bivia</i>	47	2	0.4	4.3
<i>Streptococcus spp</i>	47	2	0.4	4.3
<i>Streptococcus anginosus</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Streptococcus mutans</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Enterococcus avium</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Citrobacter freundii</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Citrobacter braakii</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Proteus mirabilis</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Pseudomonas luteola</i>	47	1	0.2	2.1
<i>Bacteroides fragilis</i>	47	1	0.2	2.1

Tabla 18. Microorganismos aislados en cultivo de bilis.

3.5.-Patología biliopancreática concurrente

Existió patología biliopancreática concurrente con el episodio índice de CAL, en concreto, coledocolitiasis y pancreatitis aguda, en 127 pacientes (26.1%). Su frecuencia se recoge en la tabla 19.

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	N	n	%
Coledocolitiasis	487	70	14.4
Pancreatitis aguda	487	57	11.7

Tabla 19. Patología biliopancreática concurrente.

3.6.-Gravedad

La frecuencia de cada grado de gravedad de la CAL se recoge en la tabla 20 y la figura 7.

GRAVEDAD	N	n	%
Grado I	487	361	74.1
Grado II	487	95	19.5
Grado III	487	31	6.4

Tabla 20. Gravedad de la CAL.

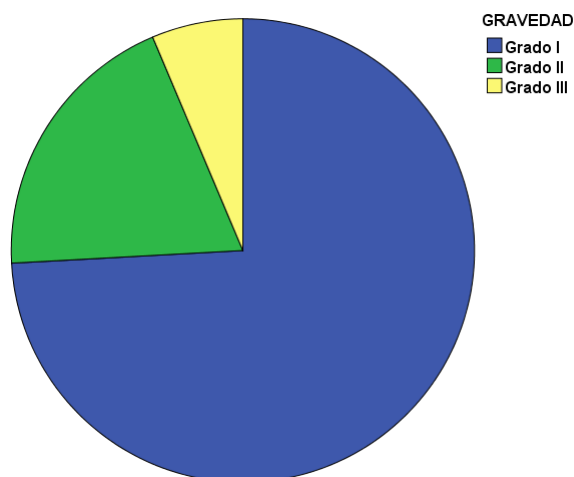


Figura 7. Gravedad de la CAL.

3.7.-Tratamiento

Las distintas formas de tratamiento empleadas en el episodio índice y la frecuencia de realización de cada una de ellas se indican en la tabla 21 y la figura 8. En el caso de la CPRE se precisa la frecuencia con que esta exploración se acompañó de esfinterotomía, esfinteroplastia o drenaje vesicular transcístico. En cuanto a la colecistectomía, se recoge la frecuencia de los dos posibles tipos de abordaje (laparoscópico y abierto), la frecuencia de cirugías convertidas desde la vía laparoscópica a la abierta y la frecuencia con que la cirugía tuvo lugar de forma temprana y diferida. Las 50 colecistectomías laparoscópicas que precisaron conversión a colecistectomía abierta supusieron un 19.8% de las 252 colecistectomías que fueron laparoscópicas de entrada. De las 35 colecistectomías tempranas realizadas, 26 (74.3%) fueron colecistectomías urgentes. La mediana del tiempo entre el episodio índice y la colecistectomía en los 313 pacientes colecistectomizados fue de 4.0 meses (rango intercuartílico 1.6-7.1), siendo la distribución de esta variable no normal.

TIPOS DE TRATAMIENTO	N	n	%
Tratamiento conservador	487	112	23
Colecistostomía percutánea	487	52	10.7
CPRE	487	85	17.4
-Con esfinterotomía sin drenaje vesicular		80	16.4
-Con esfinterotomía con drenaje vesicular	487	4	0.8
-Con esfinteroplastia sin drenaje vesicular			
-Sin esfinterotomía, esfinteroplastia ni drenaje		1	0.2
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	487	4	0.8
Colecistectomía	487	313	64.3
*Vía de abordaje:			
-De entrada laparoscópica		252	51.7
-De entrada abierta	487	61	12.5
-Convertida de laparoscópica a abierta		50	10.3
-Finalmente laparoscópica		202	41.5
-Finalmente abierta		111	22.8
*Momento de realización:			
-Temprana	487	35	7.2
-Diferida		278	57.1

Tabla 21. Tipos de tratamiento.

RESULTADOS

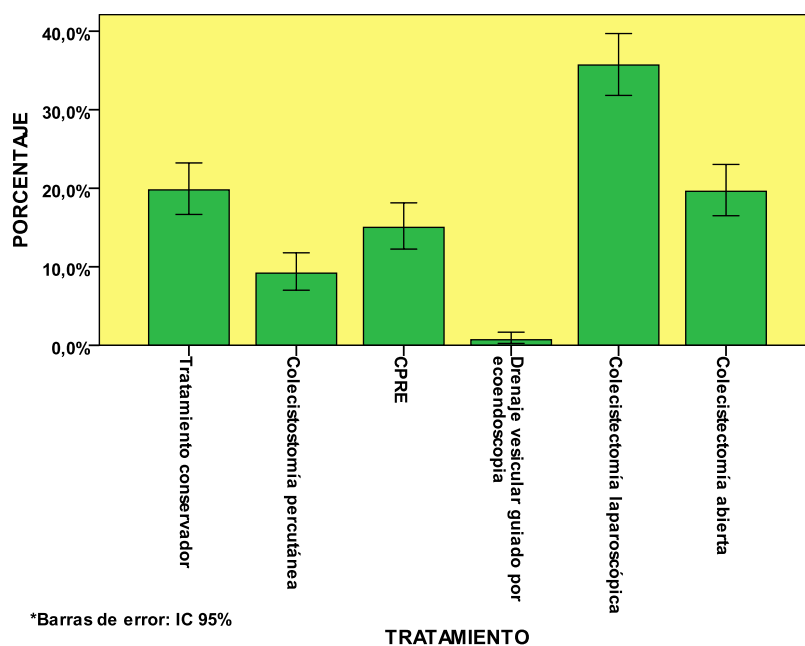


Figura 8. Tipos de tratamiento.

De los 487 pacientes de la muestra 112 (23.0%) fueron tratados de forma exclusivamente conservadora, mientras que 375 (77.0%) fueron sometidos a algún procedimiento invasivo: 305 (62.6%) a 1 sólo procedimiento, 61 (12.5%) a 2 procedimientos diferentes y 9 (1.8%) a 3 procedimientos diferentes. La frecuencia de cada procedimiento o combinación de procedimientos empleada en la muestra se recoge en la tabla 22.

TRATAMIENTO	N	n	%
Tratamiento conservador	487	112	23
Colecistostomía percutánea	487	22	4.5
CPRE	487	32	6.6
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	487	3	0.6
Colecistectomía	487	248	50.9
-Laparoscópica	487	168	34.5
-Abierta		80	16.4
Colecistostomía percutánea + CPRE	487	4	0.8
Colecistostomía percutánea + Colecistectomía laparoscópica	487	6	1.2
Colecistostomía percutánea + Colecistectomía abierta	487	11	2.3
CPRE + Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	487	1	0.2
CPRE + Colecistectomía laparoscópica	487	25	5.1
CPRE + Colecistectomía abierta	487	14	2.9
Colecistostomía percutánea + CPRE + Colecistectomía laparoscópica	487	3	0.6
Colecistostomía percutánea + CPRE + Colecistectomía abierta	487	6	1.2

Tabla 22. Tratamiento.

Los pacientes sometidos a un único tipo de tratamiento durante el episodio índice fueron 417 (85.6%). Este grupo incluía 40 pacientes (8.2% del total de la muestra) que tenían antecedentes de tratamiento invasivo de patología biliar previo al episodio índice (en concreto, CPRE todos ellos), 47 pacientes (9.6% del total de la muestra) que habían sido sometidos a algún tratamiento invasivo de patología biliar por recurrencias tras el episodio índice y 7 pacientes (1.4% del total de la muestra) que habían recibido tratamiento invasivo de patología biliar tanto antes como después del episodio índice. En cambio, los 323 pacientes restantes (66.3% del total de la muestra) del grupo de 417 pacientes sometidos a un único tipo de tratamiento durante el episodio índice, no tenían antecedentes de tratamiento invasivo por patología biliar ni recibieron tratamiento invasivo por recurrencia de problemas biliares durante el tiempo de seguimiento, por lo que consideramos que fueron sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución.

3.8.-Complicaciones del tratamiento

Los 112 pacientes tratados de forma exclusivamente conservadora no presentaron ninguna complicación del tratamiento, mientras que 106 (21.8%) de los 375 pacientes sometidos a algún procedimiento invasivo presentaron alguna. Se realizaron 454 procedimientos invasivos en total, de los cuales 108 (23.8%) se asociaron a una o varias complicaciones. La frecuencia de procedimientos con complicación se muestra en la tabla 23 y la figura 9.

COMPLICACIONES DE LOS TRATAMIENTOS INVASIVOS	N	N	% del total de procedimientos	% del procedimiento
Colecistostomía percutánea	52	3	0.7	5.8
CPRE	85	13	2.9	15.3
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	4	2	0.4	50.0
Colecistectomía	313	89	19.6	28.4
-Laparoscópica	202	39	8.6	19.3
-Laparoscópica convertida a abierta	50	22	4.8	44.0
-Abierta	61	28	6.2	45.9

Tabla 23. Complicaciones de los tratamientos invasivos.

RESULTADOS

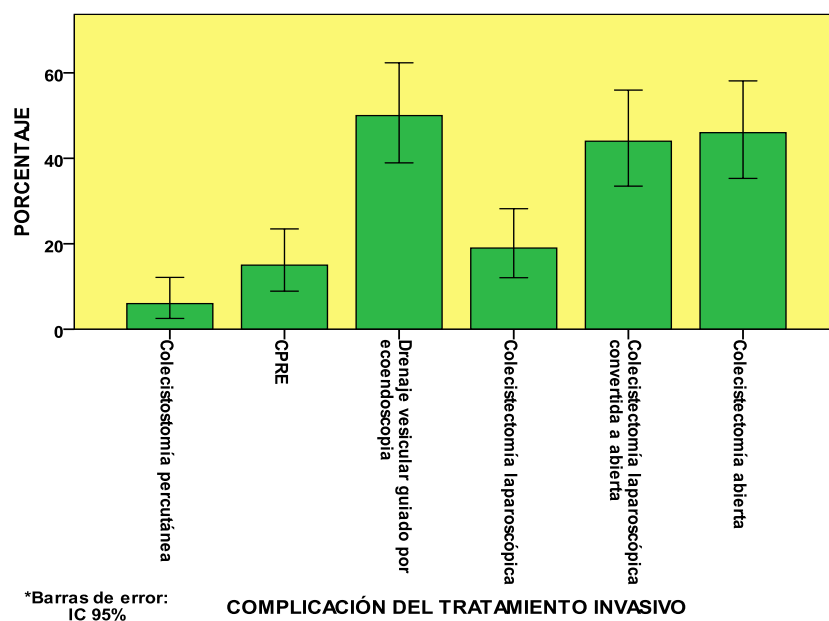


Figura 9. Complicaciones del tratamiento invasivo.

Las diferentes complicaciones ocurridas en cada tipo de procedimiento y su frecuencia se recogen en las tablas 24, 25, 26, 27, 28 y 29.

COMPLICACIONES DE LA COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA	N	n	% del total de procedimientos	% de las colecistostomías percutáneas
Celulitis en el área de punción	52	1	0.2	1.9
Absceso subdérmico en el área de punción	52	1	0.2	1.9
Broncoespasmo	52	1	0.2	1.9

Tabla 24. Complicaciones de la colecistostomía percutánea.

COMPLICACIONES DE LA CPRE	N	n	% del total de procedimientos	% de las CPRE
Hemorragia	85	9	2.0	10.6
Perforación	85	2	0.4	2.4
Absceso intraabdominal	85	1	0.2	1.2
Colangitis aguda	85	1	0.2	1.2
Pancreatitis aguda	85	6	1.3	7.1

Tabla 25. Complicaciones de la CPRE.

RESULTADOS

COMPLICACIONES DEL DRENAJE VESICULAR GUIADO POR ECOENDOSCOPIA	N	n	% del total de procedimientos	% de los drenajes vesiculares guiados por ecoendoscopia
Disfunción de la prótesis AXIOS	4	2	0.4	50.0
Perforación	4	1	0.2	25.0

Tabla 26. Complicaciones del drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia.

COMPLICACIONES DE LA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA	N	n	% del total de procedimientos	% de las colecistectomías laparoscópicas
Hemorragia	202	4	0.9	2.0
Fuga biliar	202	5	1.1	2.5
Bilioma	202	1	0.2	0.5
Absceso intraabdominal	202	2	0.4	1.0
Síndrome coronario agudo	202	1	0.2	0.5
Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	202	1	0.2	0.5
Neumonía	202	4	0.9	2.0
Reacción alérgica al yodo	202	1	0.2	0.5
Seroma de la herida quirúrgica	202	8	1.8	4.0
Eventración	202	12	2.6	2.6
Granuloma de cuerpo extraño epigástrico	202	1	0.2	0.5
Molestia cutánea abdominal	202	2	0.4	1.0
Diarrea crónica	202	2	0.4	1.0

Tabla 27. Complicaciones de la colecistectomía laparoscópica.

RESULTADOS

COMPLICACIONES DE LA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CONVERTIDA A ABIERTA	N	n	% del total de procedimientos	% de las colecistectomías laparoscópicas convertidas a abiertas
Hemorragia	50	3	0.7	6.0
Lesión de la vía biliar	50	1	0.2	2.0
Fuga biliar	50	1	0.2	2.0
Estenosis hepaticoyeyunostomía	50	1	0.2	2.0
Absceso intraabdominal	50	2	0.4	4.0
Neumonía	50	1	0.2	2.0
Insuficiencia respiratoria	50	1	0.2	2.0
Seroma de herida quirúrgica	50	3	0.7	6.0
Infección de herida quirúrgica	50	8	1.8	16.0
Dehiscencia de sutura	50	2	0.4	4.0
Eventración	50	3	0.7	6.0
Granuloma de cuerpo extraño epigástrico	50	1	0.2	2.0
Molestia cutánea abdominal	50	3	0.7	6.0
Suboclusión intestinal	50	1	0.2	2.0
Diarrea crónica	50	1	0.2	2.0

Tabla 28. Complicaciones de la colecistectomía laparoscópica convertida a abierta.

COMPLICACIONES DE LA COLECISTECTOMÍA ABIERTA DIRECTA	N	n	% del total de procedimientos	% de las colecistectomías abiertas de entrada
Hemorragia	61	4	0.9	6.6
Fuga biliar	61	4	0.9	6.6
Estenosis hepaticoyeyunostomía	61	1	0.2	1.6
Trombosis de la arteria hepática	61	1	0.2	1.6
Perforación duodenal	61	1	0.2	1.6
Absceso intraabdominal	61	6	1.3	9.8
Infarto agudo de miocardio	61	1	0.2	1.6
Sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo	61	1	0.2	1.6
Insuficiencia cardíaca y derrame pleural con necesidad de toracocentesis	61	1	0.2	1.6
Seroma de herida quirúrgica	61	7	1.5	11.5
Infección de herida quirúrgica	61	6	1.3	9.8
Dehiscencia de sutura	61	4	0.9	6.6
Eventración	61	5	1.1	8.2
Molestia cutánea abdominal	61	2	0.4	3.3

Tabla 29. Complicaciones de la colecistectomía abierta directa.

4.-ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR

El resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía fue recuperado en 310 (99%) de los 313 pacientes sometidos a colecistectomía y se muestra en la tabla 30 y la figura 10.

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	N	n	% del total de la muestra	% de las piezas de colecistectomía
No inflamación	310	3	0.6	1.0
Colecistitis aguda	310	47	9.7	15.2
Colecistitis aguda y crónica	310	41	8.4	13.2
Colecistitis crónica	310	217	44.6	70.0
Neoplasia vesicular	310	2	0.4	0.6

Tabla 30. Anatomía patológica vesicular.

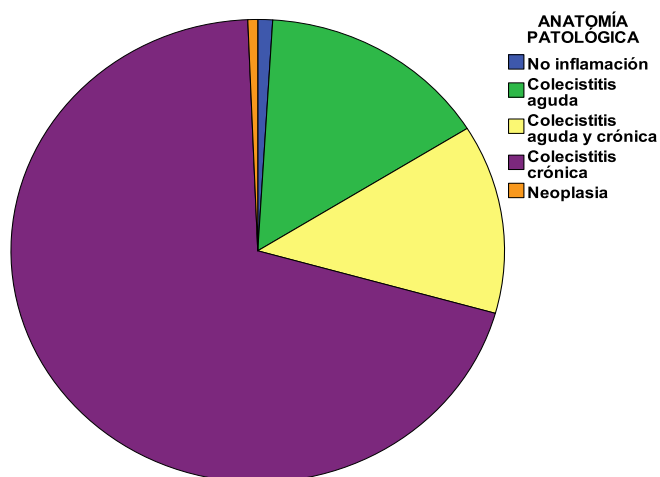


Figura 10. Anatomía patológica vesicular.

5.-RECURRENCIAS

5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

Tras el episodio índice de CAL se produjeron nuevos eventos biliares en 186 (38.2%) pacientes, de los cuales 141 (75.8%) sufrieron algún tipo de recurrencia complicada. La distribución de estos pacientes según el número de recurrencias y según el número de recurrencias complicadas que presentaron se muestra en las tablas 31 y 32 y en la figura 11.

RESULTADOS

NÚMERO DE RECURRENCIAS	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con recurrencia
1	186	120	24.6	64.5
2	186	38	7.8	20.4
3	186	16	3.3	8.6
≥4	186	11	2.3	5.9

Tabla 31. Número de recurrencias.

NÚMERO DE RECURRENCIAS COMPLICADAS	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con recurrencia complicada
1	141	103	21.1	73.0
2	141	26	5.3	18.4
3	141	9	1.8	6.4
4	141	1	0.2	0.7
5	141	1	0.2	0.7
6	141	1	0.2	0.7

Tabla 32. Número de recurrencias complicadas.

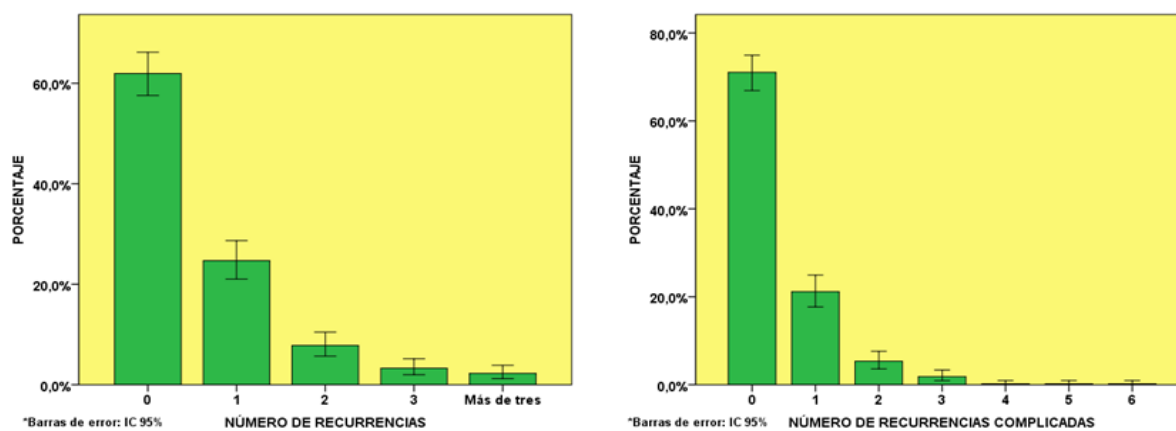


Figura 11. Número de recurrencias y de recurrencias complicadas.

Los posibles tipos de recurrencia, el porcentaje global de pacientes que presentó cada uno de ellos y el porcentaje de pacientes que presentó cada uno de ellos en 1, 2, 3 ó más ocasiones se indica en la tabla 33 y la figura 12.

RESULTADOS

TIPOS DE RECURRENCIA	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con recurrencia
Dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	186	64	13.3	31.4
-1 episodios	186	42	8.6	22.6
-2 episodios		12	2.5	6.5
-3 episodios		6	1.2	3.2
->3 episodios		4	0.8	2.1
CAL	186	107	22.0	57.6
-1 episodios	186	84	17.2	45.2
-2 episodios		16	3.3	8.6
-3 episodios		7	1.4	3.8
-4 episodios		0	0	0
Coledocolitiasis	186	43	8.8	22.5
-1 episodios	186	38	7.8	20.4
-2 episodios		4	0.8	2.1
-3 episodios		0	0	0
-4 episodios		1	0.2	0.5
Colangitis aguda	186	22	4.5	11.8
-1 episodios	186	19	3.9	10.2
-2 episodios		2	0.4	1.1
-3 episodios		1	0.2	0.5
-4 episodios		0	0	0
Pancreatitis aguda	186	37	7.6	19.9
-1 episodios	186	33	6.8	17.7
-2 episodios		4	0.8	2.2
-3 episodios		0	0	0
-4 episodios		0	0	0

Tabla 33. Tipos de recurrencia.

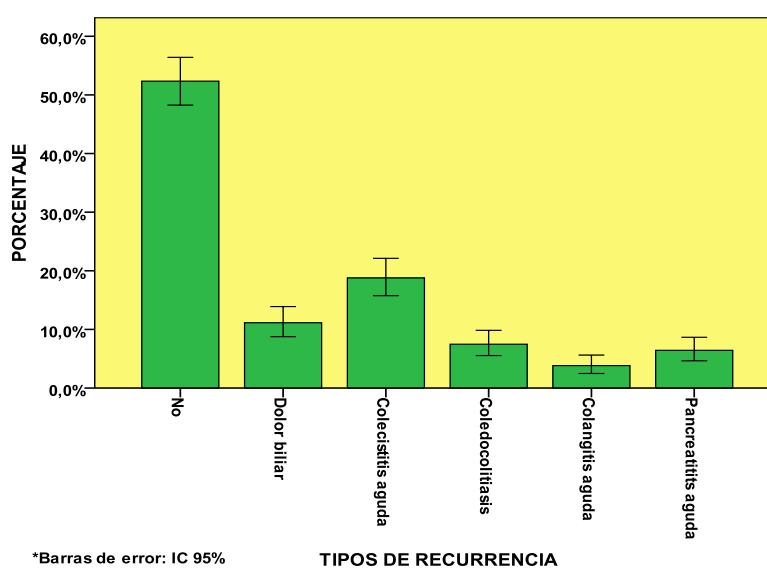


Figura 12. Tipos de recurrencia.

RESULTADOS

Para los 186 pacientes con recurrencia y los 141 pacientes con recurrencia complicada el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada, respectivamente, se recoge en la tabla 34.

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	N	Mediana (rango intercuartílico)	Normalidad
Primera recurrencia	181	2.8 (1.1-8.1)	No
Primera recurrencia complicada	141	2.8 (1.0-8.6)	No

Tabla 34. Tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada.

Las distintas formas de tratamiento de los episodios de recurrencia y la frecuencia de realización de cada una de ellas se recogen en la tabla 35. En el caso de la CPRE se precisa la frecuencia con que esta exploración se acompañó de esfinterotomía, esfinteroplastia o drenaje vesicular transcístico. Aunque, como ya se ha explicado en el apartado de metodología, la colecistectomía se consideró un tratamiento perteneciente al episodio índice y no a las recurrencias, 124 pacientes (25.5%) con recurrencia fueron colecistectomizados tras haber presentado alguna recurrencia.

TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS	N	N	% del total de la muestra	% de los pacientes con recurrencia
Tratamiento conservador	186	121	24.8	65.1
Colecistostomía percutánea	186	12	2.5	6.5
CPRE	186	57	11.6	30.6
-Con esfinterotomía sin drenaje vesicular		44	9.0	23.7
-Con esfinterotomía con drenaje vesicular		4	0.8	2.1
-Con esfinteroplastia sin drenaje vesicular	186	1	0.2	0.5
-Sin esfinterotomía, esfinteroplastia ni drenaje vesicular		8	1.6	4.3
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	186	4	0.8	2.2

Tabla 35. Tratamiento de las recurrencias.

5.2.-Recurrencias postratamiento

De los 323 pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, tras ese único tratamiento (recibido durante el episodio índice) presentaron recurrencia 35 pacientes (10.8%) y recurrencia complicada 22 pacientes (6.8%). La frecuencia de cada tipo de recurrencia postratamiento se recoge en la tabla 36.

TIPOS DE RECURRENCIA POSTRATAMIENTO	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes con recurrencia postratamiento
Dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	323	16	3.3	5.0
CAL	323	18	3.7	5.6
Coledocolitiasis	323	1	0.2	0.3
Colangitis aguda	323	2	0.4	0.6
Pancreatitis aguda	323	6	1.2	1.9

Tabla 36. Tipos de recurrencia postratamiento.

6.-ESTANCIA HOSPITALARIA

La mediana y rango intercuartílico del tiempo de ingreso del episodio índice, del tiempo de ingreso asociado a recurrencias, del tiempo de ingreso derivado de las colecistectomías realizadas de forma diferida y del tiempo de ingreso total se recoge en la tabla 37.

TIEMPO DE INGRESO (DÍAS)	N	Mediana (rango intercuartílico)	Normalidad
Episodio índice	486	9.0 (7.0-14.0)	No
Recurrencias	186	9.0 (1.5-17.3)	No
Colecistectomía diferida	225	5.0 (4.0-7.0)	No
Total	459	16.0 (10.0-24.0)	No

**Pérdida de valores superior al 15% en la variable tiempo de ingreso por colecistectomía diferida.*

Tabla 37. Tiempo de estancia hospitalaria.

7.-MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO

El número de pacientes fallecidos durante el tiempo de seguimiento fue de 63 (12.9%). La distribución de la causa de la muerte según fuera de origen biliar, no biliar o desconocido se indica en la tabla 38 y la figura 13.

CAUSA DE LA MUERTE	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes fallecidos
Biliar	63	14	2.9	22.2
No biliar	63	24	4.9	38.1
Desconocido	63	25	5.1	39.7

Tabla 38. Causa de la muerte.

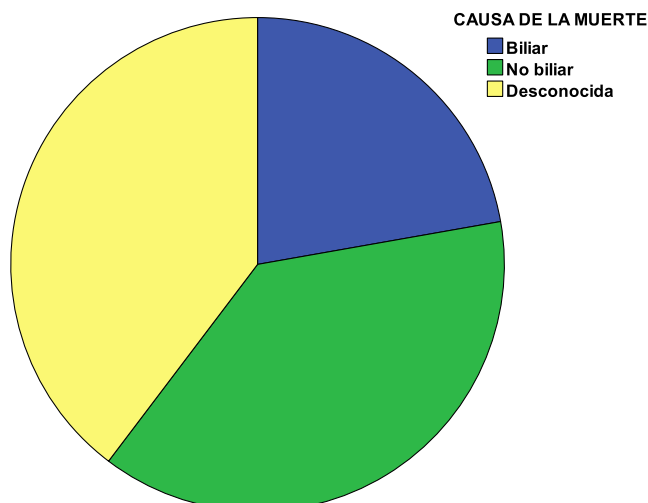


Figura 13. Causa de la muerte.

De los 14 pacientes fallecidos por problemas biliares 9 (64.3%) fallecieron debido a recurrencias y 5 (35.7%) fallecieron durante el episodio índice, lo que respecto a los 487 pacientes de la muestra supone el una frecuencia de fatalidad de la CAL del 1.0%.

Las causas de muerte de origen biliar y no biliar y sus respectivas frecuencias se indican en las tablas 39 y 40.

RESULTADOS

CAUSAS DE MUERTE DE ORIGEN BILIAR	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes fallecidos
Colecistitis aguda	14	7	1.4	50.0
Colangitis aguda	14	1	0.2	7.1
Pancreatitis aguda	14	4	0.8	28.6
Sepsis con defensa en hipocondrio derecho	14	1	0.2	7.1
Hemorragia digestiva alta tras drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	14	1	0.2	7.1
Insuficiencia respiratoria tras colecistectomía	14	1	0.2	7.1

**Un paciente falleció por colecistitis aguda y pancreatitis aguda, por ello figura tanto en la casilla de colecistitis aguda como en la de pancreatitis aguda.*

Tabla 39. Causas de muerte de origen biliar.

CAUSAS DE MUERTE DE ORIGEN NO BILIAR	N	n	% del total de la muestra	% de los pacientes fallecidos
Accidente cerebrovascular hemorrágico	24	3	0.6	12.5
Insuficiencia cardiaca	24	2	0.4	8.3
Fibrilación ventricular	24	1	0.2	4.2
Infección respiratoria	24	3	0.6	12.5
Disnea	24	1	0.2	4.2
Hemorragia interna	24	1	0.2	4.2
Insuficiencia renal crónica terminal	24	1	0.2	4.2
Sepsis de origen no aclarado	24	2	0.4	8.3
Tumor	24			
-Cávu		1	0.2	4.2
-Pulmón		3	0.6	12.5
-Páncreas (adenocarcinoma)		2	0.4	8.3
-Páncreas (neuroendocrino)		1	0.2	4.2
-Hepatocarcinoma		1	0.2	4.2
-Colangiocarcinoma		1	0.2	4.2
-Angiosarcoma hepático		1	0.2	4.2
-Total		10	2.0	41.8

Tabla 40. Causas de muerte de origen no biliar.

8.-TIEMPO DE SEGUIMIENTO

La media del tiempo de seguimiento de los 487 pacientes de la muestra fue de 44.5 ± 17.0 meses, siendo la distribución de esta variable normal.

B) ESTADÍSTICA INFERENCIAL

1.-ANÁLISIS POR EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL EPISODIO ÍNDICE

Para llevar a cabo este análisis se dividió la muestra en dos grupos según la edad de los pacientes al diagnóstico del episodio índice: un grupo constituido por los pacientes menores de 75 años (281/487 pacientes (57.7%), media de edad de 57.7 ± 12.2 años) y otro grupo constituido por los pacientes de 75 o más años (206/487 pacientes (42.3%), media de edad de 82.3 ± 5.5 años). La edad de 75 años fue tomada como punto de corte para marcar el límite entre los dos grupos por ser aproximadamente la mediana de edad de la muestra.

1.1.-Características demográficas

1.1.1.-Sexo

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el sexo de los pacientes en función de la edad. (Tabla 41).

SEXO	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	281	168 (59.8)	206	111 (53.9)	0.193
-Mujeres		113 (40.2)		95 (46.1)	

Tabla 41. Análisis por edad del sexo.

1.2.-Antecedentes médicos

1.2.1.-Hábitos tóxicos

Existió un porcentaje significativamente mayor de exfumadores entre los pacientes de 75 ó más años y un porcentaje significativamente mayor de fumadores entre los pacientes de menos de 75 años. En cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol entre los dos grupos de edad. (Tabla 42).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p		
	N	n (%)	N	n (%)			
Tabaco	256	132 (51.6)	138	82 (59.4)	<0.0001		
-No						66 (25.8)	52 (37.7)
-Exfumador						58 (22.7)	4 (2.9)
-Fumador							
Alcohol	256	208 (81.3)	138	118 (85.5)	0.563		
-No						15 (5.9)	6 (4.3)
-Exbebedor						33 (12.9)	14 (10.1)
-Bebedor							

Tabla 42. Análisis por edad de los hábitos tóxicos.

1.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

Los antecedentes de hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años, mientras que los antecedentes de dislipemia y hepatopatía crónica y/o cirrosis fueron significativamente más frecuentes en los pacientes menores de 75 años. La frecuencia de sobrepeso y/u obesidad, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tumores malignos no fue significativamente diferente entre los dos grupos de edad. (Tabla 43).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	281	127 (45.2)	206	156 (75.7)	<0.0001
<i>Diabetes mellitus</i>	281	54 (19.2)	206	58(28.2)	0.021
Dislipemia	281	196(69.8)	206	126(61.2)	0.048
Sobrepeso/obesidad	231	85(36.8)	121	44(36.4)	0.936
Enfermedad cerebrovascular	281	21(7.5)	206	35(17.0)	0.001
Cardiopatía isquémica	281	30(10.7)	206	33(16.0)	0.083
Insuficiencia cardiaca	281	14(5.0)	206	35(17.0)	<0.0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	281	21(7.5)	206	23(11.2)	0.160
Hepatopatía crónica/cirrosis	281	15(5.3)	206	3(1.5)	0.025
Insuficiencia renal crónica	281	18(6.4)	206	31(15.0)	0.002
Tumor maligno	281	46(16.4)	206	43(20.9)	0.204

Tabla 43. Análisis por edad de los antecedentes de patología no biliar.

1.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años que en los de menos de 75 años. (Tabla 44).

ASA	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	281	197 (70.1)	206	102 (49.5)	<0.0001
-Grado III-IV		84 (29.9)		104 (50.5)	

Tabla 44. Análisis por edad del grado ASA.

1.2.4.-Antecedentes de patología biliar

Tanto los antecedentes de patología biliar en conjunto como los antecedentes de patología biliar sintomática fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de menos de 75 años. Sin embargo, analizando cada tipo de problema biliar individualmente, todos ellos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años, salvo el antecedente de coledocistitis, que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad, y el antecedente de dolor biliar, que fue significativamente más frecuente en los pacientes de menos de 75 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad en la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea previa al episodio índice, pero sí en la de realización de CPRE previa al episodio índice, que fue significativamente más frecuente en los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 45).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	281	146(52.0)	206	85(41.3)	0.020
Antecedentes de patología biliar sintomática	281	119(42.3)	206	69(33.5)	0.047
Antecedentes de colelitiasis	281	100(35.6)	206	67(32.5)	0.482
Antecedentes de dolor biliar	281	104(37.0)	206	34(16.5)	<0.0001
Antecedentes de CAL	281	7(2.5)	206	14(6.8)	0.021
Antecedentes de coledocolitiasis	281	16(5.7)	206	22(10.7)	0.043
Antecedentes de colangitis aguda	281	1(0.4)	206	10(4.9)	0.001
Antecedentes de pancreatitis aguda	281	17(6.0)	206	26(12.6)	0.012
Antecedentes de colecistostomía percutánea	281	0(0.0)	206	3(1.5)	0.075
Antecedentes de CPRE	281	22(7.8)	206	33(16.0)	0.005

Tabla 45. Análisis por edad de los antecedentes de patología biliar.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice, así como el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice, fueron significativamente mayores en los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 46).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	139	24.6±54.4	82	46.4±71.9	0.019
Diagnóstico del primer síntoma biliar	93	28.5±55.0	63	73.6±107.2	0.003

Tabla 46. Análisis por edad del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice.

1.3.-Episodio índice

1.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas del episodio índice en función de la edad, excepto en el caso de la presencia de hipotensión arterial al diagnóstico y de la necesidad de ingreso en UVI o de

RESULTADOS

administración de vasoactivos, que fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 47).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	281	72(25.6)	206	59(28.6)	0.458
Dolor abdominal típico biliar	281	277(98.6)	206	204(99.0)	1.0
Signo de Murphy clínico	281	189(67.3)	205	127(62.0)	0.226
Náuseas/vómitos	281	201(71.5)	206	145(70.4)	0.784
Ictericia	281	29(10.3)	206	21(10.2)	0.964
Hipotensión al diagnóstico	281	6(2.1)	206	19(9.2)	<0.0001
SIRS al diagnóstico	281	87(31.0)	205	58(28.3)	0.525
Necesidad de UVI/vasoactivos	281	7(2.5)	206	15(7.3)	0.012

Tabla 47. Análisis por edad de las manifestaciones clínicas.

1.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

Los parámetros analíticos en el momento de la presentación no mostraron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, con excepción de la creatinina, que fue significativamente mayor en los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 48).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	281	12243.6±4634.4	203	12694.1±5019.0	0.309
PCR (mg/l)	81	89.3±92.9	55	85.9±104.7	0.845
Bilirrubina total (mg/dl)	249	1.9±1.9	165	2.1±1.9	0.255
Bilirrubina directa (mg/dl)	41	1.5±1.6	30	2.0±2.0	0.198
GOT (UI/l)	268	111.2±177.0	197	120.8±233.9	0.616
GPT (UI/l)	253	120.4±200.6	185	96.6±161.7	0.184
GGT (UI/l)	16	412.4±471.2	8	293.4±280.1	0.520
FA (UI/l)	14	198.8±147.0	7	125.4±71.6	0.141
Creatinina (mg/dl)	277	0.9±0.4	199	1.1±0.7	0.001
INR	170	1.3±1.2	137	1.3±1.0	0.885
pH	60	7.4±0.1	64	7.4±0.1	0.214

Tabla 48. Análisis por edad de los datos de laboratorio en el momento de la presentación.

RESULTADOS

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores analíticos en función de la edad, excepto en el caso de la creatinina, que de nuevo fue significativamente mayor en los pacientes de 75 ó más años, y de la GGT, que fue significativamente mayor en los de menos de 75 años. (Tabla 49).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	201	10167.2±4782.4	172	10987.8±4603.4	0.094
PCR (mg/l)	100	125.1±91.7	104	148.1±103.4	0.094
Bilirrubina total (mg/dl)	172	2.1±2.1	153	1.9±1.7	0.263
Bilirrubina directa (mg/dl)	107	1.3±1.5	90	1.1±1.3	0.167
GOT (UI/l)	183	82.3±117.9	156	88.9±177.6	0.684
GPT (UI/l)	176	128.2±163.8	154	106.1±141.2	0.193
GGT (UI/l)	183	316.8±349.1	120	179.2±219.4	<0.0001
FA (UI/l)	130	168.3±144.3	119	143.4±129.3	0.154
Creatinina (mg/dl)	189	1.0±0.4	165	1.3±0.8	<0.0001
INR	143	1.3±1.0	128	1.3±0.7	0.991
pH	30	7.4±0.1	36	7.4±0.1	0.737

Tabla 49. Análisis por edad de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación.

1.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función de la edad, salvo en el caso de la presencia de distensión vesicular, el desarrollo de abscesos intraabdominales y la aparición de derrame pleural, todos los cuales fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 50).

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	281	279(99.3)	206	204(99.0)	1.0
Distensión vesicular	281	153(54.4)	204	135(66.2)	0.009
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	281	260(92.5)	204	193(94.6)	0.362
Líquido perivesicular	281	67(23.8)	204	54(26.5)	0.509
Signo de Murphy ecográfico	281	64(22.8)	203	39(19.2)	0.344
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	281	1(0.4)	205	5(2.4)	0.087
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	281	2(0.7)	205	0(0.0)	0.511
Perforación vesicular	281	2(0.7)	205	5(2.4)	0.138
Dilatación de la vía biliar	281	62(22.1)	204	51(25.0)	0.450
Coledocolitiasis	281	21(7.5)	204	17(8.3)	0.728
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	281	9(3.2)	205	1(0.5)	0.050
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	281	30(10.7)	205	25(12.2)	0.602
Inflamación de estructuras adyacentes	281	3(1.1)	205	4(2.0)	0.462
Absceso intraabdominal	281	19(6.8)	205	26(12.7)	0.026
Líquido libre intraabdominal	281	63(22.4)	205	57(27.8)	0.174
Derrame pleural	281	26(9.3)	205	45(22.0)	<0.0001
Neumoperitoneo	281	0(0.0)	205	2(1.0)	0.177

Tabla 50. Análisis por edad de los hallazgos en técnicas de imagen.

1.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

Los pacientes de 75 ó más años mostraron una frecuencia de pancreatitis aguda asociada al episodio índice de CAL significativamente superior a la de los pacientes menores de 75 años. No hubo, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en función de la edad en cuanto a la frecuencia de coledocolitiasis concurrente. (Tabla 51).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	281	36(12.8)	206	34(16.5)	0.251
Pancreatitis aguda	281	24(8.5)	206	33(16.0)	0.011

Tabla 51. Análisis por edad de la patología biliopancreática concurrente.

1.3.5.-Gravedad

La distribución de los distintos grados de gravedad de la CAL fue diferente en función de la edad, con una frecuencia significativamente mayor de CAL de grado I entre los pacientes de menos de 75 años y una frecuencia significativamente mayor de CAL de grado III entre los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 52).

GRAVEDAD	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	281	224(79.7)	206	137(66.5)	<0.0001
-Grado II		49(17.4)		46(22.3)	
-Grado III		8(2.8)		23(11.2)	

Tabla 52. Análisis por edad de la gravedad.

1.3.6.-Tratamiento

El tratamiento exclusivamente conservador y la colecistostomía percutánea se realizaron de forma significativamente más frecuente en los pacientes de 75 ó más años, mientras que la colecistectomía se llevó a cabo de forma significativamente más frecuente en los pacientes de menos de 75 años. La frecuencia de CPRE y de drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia no mostró diferencias estadísticamente significativas en función de la edad. En los pacientes colecistectomizados no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad en la frecuencia con que se utilizó el abordaje laparoscópico y abierto, ni de entrada ni finalmente, ni en la proporción de cirugías laparoscópicas que precisaron conversión a cirugía abierta. (Tabla 53).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	281	31(11.0)	206	81(39.3)	<0.0001
Colecistostomía percutánea	281	15(5.3)	206	37(18.0)	<0.0001
CPRE	281	46(16.4)	206	39(18.9)	0.462
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	281	2(0.7)	206	2(1.0)	1.0
Colecistectomía	281	234(83.3)	206	79(38.3)	<0.0001
-De entrada laparoscópica	234	191(81.6)	79	61(77.2)	0.392
-De entrada abierta		43(18.4)		18(22.8)	
-Finalmente laparoscópica	234	152(65.0)	79	50(63.3)	0.789
-Finalmente abierta		82(35.0)		29(36.7)	
-Laparoscópica convertida a abierta	191	39(20.4)	61	11(18.0)	0.824

Tabla 53. Análisis por edad del tratamiento.

La ausencia de colecistectomía fue significativamente más frecuente en los pacientes de 75 ó más años, mientras que la colecistectomía, tanto diferida como temprana, fue significativamente más frecuente entre los pacientes menores de 75 años. La frecuencia de colecistectomía urgente no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de edad. (Tabla 54).

COLECISTECTOMÍA	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No		47(16.7)		127(61.7)	<0.0001
-Diferida	281	207(73.7)	206	71(34.5)	
-Temprana		27(9.6)		8(3.9)	
Urgente	281	18(6.4)	206	8(3.9)	0.221

Tabla 54. Análisis por edad de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue significativamente mayor en los pacientes de 75 ó más años: menores de 75 años: 153.0 ± 208.2 días; 75 ó más años: 220.5 ± 243.5 días; p = **0.029**.

1.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes de menos de 75 años: menores de 75 años: 76/281 (27.0%); 75 ó más años: 30/206 (14.6%); p = **0.001**.

1.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía en función de la edad. (Tabla 55).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación		3(1.3)		0(0.0)	0.105
-Colecistitis aguda		34(14.7)		13(16.7)	
-Colecistitis aguda y crónica	232	32(13.8)	78	9(11.5)	
-Colecistitis crónica		163(70.3)		54(69.2)	
-Neoplasia vesicular		0(0.0)		2(2.6)	

Tabla 55. Análisis por edad de la anatomía patológica vesicular.

1.5.-Recurrencias

1.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

El total de recurrencias presentó una tendencia al límite de la significación estadística hacia una mayor frecuencia en los pacientes de 75 ó más años. La frecuencia de recurrencia de dolor biliar no mostró diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, mientras que las recurrencias complicadas, tanto globalmente como cada una de forma individual, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años, con excepción de la recurrencia de colangitis aguda, para la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad. (Tabla 56).

RESULTADOS

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	281	97(34.5)	206	89(43.2)	0.051
Recurrencia complicada	281	66(23.5)	206	75(36.4)	0.002
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	281	37(13.2)	206	28(13.6)	0.892
Recurrencia de CAL	281	50(17.8)	206	57(27.7)	0.009
Recurrencia de coledocolitiasis	281	18(6.4)	206	25(12.1)	0.028
Recurrencia de colangitis aguda	281	11(3.9)	206	11(5.3)	0.454
Recurrencia de pancreatitis aguda	281	12(4.3)	206	25(12.1)	0.001

Tabla 56. Análisis por edad de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia ni en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada. (Tabla 57).

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	93	5.6±9.6	88	8.3±10.2	0.069
Primera recurrencia complicada	66	5.9±10.2	75	8.3±10.6	0.167

Tabla 57. Análisis por edad del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada.

1.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de su evolución, el total de recurrencias postratamiento, el total de recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de dolor biliar, CAL y pancreatitis aguda postratamiento fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en función de la edad en la frecuencia de recurrencia postratamiento de coledocolitiasis o colangitis aguda. (Tabla 58).

RESULTADOS

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	202	13(6.4)	121	22(18.2)	0.001
Recurrencia complicada	202	7(3.5)	121	15(12.4)	0.002
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	202	6(3.0)	121	10(8.3)	0.034
Recurrencia de CAL	202	7(3.5)	121	11(9.1)	0.033
Recurrencia de coledocolitiasis	202	0(0.0)	121	1(0.8)	0.196
Recurrencia de colangitis aguda	202	1(0.5)	121	1(0.8)	1.0
Recurrencia de pancreatitis aguda	202	0(0.0)	121	6(5.0)	0.003

Tabla 58. Análisis por edad de las recurrencias postratamiento.

1.6.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice y el asociado a recurrencias fueron significativamente superiores en los pacientes de 75 ó más años, mientras que el derivado de la realización de colecistectomía electiva lo fue en los menores de 75 años. El tiempo de estancia hospitalaria total no presentó diferencias significativas según la edad. (Tabla 59).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	281	10.5±8.9	205	12.5±7.6	0.010
Recurrencias	281	3.8±8.4	206	6.6±13.7	0.008
Colecistectomía diferida	257	3.9±4.3	203	1.9±4.0	<0.0001
Total	257	18.6±13.8	202	21.1±16.1	0.067

Tabla 59. Análisis por edad del tiempo de estancia hospitalaria.

1.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad durante el tiempo de seguimiento, tanto global como de origen biliar, fue significativamente mayor en los pacientes de 75 ó más años. (Tabla 60).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	281	14(5.0)	206	49(23.8)	<0.0001
De origen biliar	281	3(1.1)	181	11(6.1)	0.002

Tabla 60. Análisis por edad de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento.

2.-ANÁLISIS POR SEXO

2.1.-Características demográficas

2.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

No existieron diferencias significativas en la edad al diagnóstico del episodio índice en función del sexo: hombres: 67.3 ± 14.5 años; mujeres: 69.2 ± 17.2 años; p = 0.208.

2.2.-Antecedentes médicos

2.2.1.-Hábitos tóxicos

El porcentaje de no fumadores fue significativamente mayor en las mujeres y el de exfumadores en los hombres. Asimismo, el porcentaje de no bebedores fue significativamente superior en las mujeres y el de exbebedores y bebedores en los hombres. (Tabla 61).

HÁBITOS TÓXICOS	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco					
-No	247	100(40.5)	147	114(77.6)	<0.0001
-Exfumador		103(41.7)		15(10.2)	
-Fumador		44(17.8)		18(12.2)	
Alcohol					
-No	247	183(74.1)	147	143(97.3)	<0.0001
-Exbebedor		19(7.7)		2(1.4)	
-Bebedor		45(18.2)		2(1.4)	

Tabla 61. Análisis por sexo de los hábitos tóxicos.

2.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica y/o cirrosis, insuficiencia renal crónica y tumores malignos fue significativamente más frecuente en hombres, mientras que el sobrepeso y/u obesidad fue significativamente más frecuente en mujeres. No se observaron diferencias estadísticamente

RESULTADOS

significativas en función del sexo en la frecuencia del resto de antecedentes médicos analizados. (Tabla 62).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	279	156(55.9)	208	127(61.1)	0.255
<i>Diabetes mellitus</i>	279	63(22.6)	208	49(23.6)	0.800
Dislipemia	279	185(66.3)	208	137(65.9)	0.919
Sobrepeso/obesidad	204	64(31.4)	148	65(43.9)	0.016
Enfermedad cerebrovascular	279	28(10.0)	208	28(13.5)	0.241
Cardiopatía isquémica	279	49(17.6)	208	14(6.7)	<0.0001
Insuficiencia cardíaca	279	26(9.3)	208	23(11.1)	0.528
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	279	37(13.3)	208	7(3.4)	<0.0001
Hepatopatía crónica/cirrosis	279	15(5.4)	208	3(1.4)	0.023
Insuficiencia renal crónica	279	36(12.9)	208	13(6.3)	0.016
Tumor maligno	279	65(23.3)	208	24(11.5)	0.001

Tabla 62. Análisis por sexo de los antecedentes de patología no biliar.

2.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en hombres que en mujeres. (Tabla 63).

ASA	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	279	160(57.3)	208	139(66.8)	0.034
-Grado III-IV		119(42.7)		69(33.2)	

Tabla 63. Análisis por sexo del grado ASA.

2.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de antecedentes de patología biliar entre ambos sexos, salvo en el caso del antecedente de colangitis aguda, que fue significativamente más frecuente en hombres. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 64).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	279	130(46.6)	208	101(48.6)	0.668
Antecedentes de patología biliar sintomática	279	108(38.7)	208	80(38.5)	0.956
Antecedentes de colelitiasis	279	94(33.7)	208	73(35.1)	0.747
Antecedentes de dolor biliar	279	78(28.0)	208	60(28.8)	0.829
Antecedentes de CAL	279	9(3.2)	208	12(5.8)	0.172
Antecedentes de coledocolitiasis	279	27(9.7)	208	11(5.3)	0.074
Antecedentes de colangitis aguda	279	10(3.6)	208	1(0.5)	0.028
Antecedentes de pancreatitis aguda	279	26(9.3)	208	17(8.2)	0.659
Antecedentes de colecistostomía percutánea	279	0(0.0)	208	3(1.4)	0.077
Antecedentes de CPRE	279	33(11.8)	208	22(10.6)	0.666

Tabla 64. Análisis por sexo de los antecedentes de patología biliar.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice, pero sí en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice, que fue significativamente mayor en mujeres. (Tabla 65).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	HOMBRES		MUJERES		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	128	27.3±45.6	93	40.1±79.4	0.165
Diagnóstico del primer síntoma biliar	93	31.4±44.2	63	69.3±115.9	0.015

Tabla 65. Análisis por sexo del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice.

2.3.-Episodio índice

2.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en las características clínicas del episodio índice, excepto en la presencia de náuseas y/o vómitos,

RESULTADOS

que fue significativamente más frecuente en mujeres, y en la necesidad de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos, que fue significativamente mayor en hombres. (Tabla 66).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	279	75(26.9)	208	56(26.9)	0.992
Dolor abdominal típico biliar	279	277(99.3)	208	204(98.1)	0.409
Signo de Murphy clínico	278	179(64.4)	208	137(65.9)	0.736
Náuseas/vómitos	279	180(64.5)	208	166(79.8)	<0.0001
Ictericia	279	33(11.8)	208	17(8.2)	0.189
Hipotensión al diagnóstico	279	11(3.9)	208	14(6.7)	0.168
SIRS al diagnóstico	279	83(29.7)	207	62(30.0)	0.962
Necesidad de UVI/vasoactivos	279	18(6.5)	208	4(1.9)	0.017

Tabla 66. Análisis por sexo de las manifestaciones clínicas.

2.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

Los parámetros analíticos en el momento de la presentación no mostraron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo, salvo en el caso de la creatinina, que fue significativamente superior en hombres. (Tabla 67).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	HOMBRES		MUJERES		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	277	12380.0±4646.7	207	12502.9±5007.2	0.781
PCR (mg/l)	75	73.7±81.0	61	105.3±112.8	0.069
Bilirrubina total (mg/dl)	238	2.2±2.1	176	1.8±1.7	0.052
Bilirrubina directa (mg/dl)	41	1.7±1.9	30	1.8±1.6	0.921
GOT (UI/l)	267	98.7±166.7	198	137.6±241.9	0.052
GPT (UI/l)	250	96.4±153.6	188	128.9±220.0	0.085
GGT (UI/l)	13	388.6±372.3	11	354.0±478.0	0.843
FA (UI/l)	13	210.1±140.2	8	116.3±90.5	0.109
Creatinina (mg/dl)	271	1.1±0.6	205	0.9±0.5	<0.0001
INR	178	1.3±1.1	129	1.3±1.1	0.715
pH	70	7.4±0.1	54	7.4±0.1	0.425

Tabla 67. Análisis por sexo de los datos de laboratorio en el momento de la presentación.

RESULTADOS

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación se hallaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en las cifras de leucocitos, PCR, bilirrubina total y creatinina, que fueron significativamente superiores en hombres, y en la de GPT, que fue significativamente superior en mujeres. (Tabla 68).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	HOMBRES		MUJERES		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	212	11103.3±4687.5	161	9811.2±4657.8	0.009
PCR (mg/l)	117	152.2±94.0	87	116.2±100.7	0.009
Bilirrubina total (mg/dl)	181	2.4±2.2	144	1.6±1.5	<0.0001
Bilirrubina directa (mg/dl)	116	1.3±1.6	81	1.0±1.2	0.146
GOT (UI/l)	187	72.5±112.4	152	101.0±102.1	0.093
GPT (UI/l)	183	101.6±135.8	147	138.1±172.1	0.036
GGT (UI/l)	140	269.4±317.9	113	229.3±281.3	0.295
FA (UI/l)	138	153.7±132.5	111	159.7±154.2	0.731
Creatinina (mg/dl)	200	1.2±0.7	154	1.0±0.6	0.017
INR	155	1.3±0.8	116	1.3±0.8	0.774
pH	33	7.4±0.1	33	7.4±0.1	0.412

Tabla 68. Análisis por sexo de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación.

2.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función del sexo, excepto para la dilatación de la vía biliar, que fue significativamente más frecuente en mujeres. (Tabla 69).

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	HOMBRES		MUJERES		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	279	276(98.9)	208	207(99.5)	0.639
Distensión vesicular	278	165(59.4)	207	123(59.4)	0.988
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	278	263(94.6)	207	190(91.8)	0.216
Líquido perivesicular	278	68(24.5)	207	53(25.6)	0.773
Signo de Murphy ecográfico	277	61(22.0)	207	42(20.3)	0.645
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	278	2(0.7)	208	4(1.9)	0.409
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	278	2(0.7)	208	0(0.0)	0.509
Perforación vesicular	278	5(1.8)	208	2(1.0)	0.704
Dilatación de la vía biliar	277	53(19.1)	208	60(28.8)	0.012
Coledocolitiasis	277	17(6.1)	208	21(10.1)	0.108
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	278	5(1.8)	208	5(2.4)	0.751
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	278	34(12.2)	208	21(10.1)	0.462
Inflamación de estructuras adyacentes	278	5(1.8)	208	2(1.0)	0.704
Absceso intraabdominal	278	30(10.8)	208	15(7.2)	0.178
Líquido libre intraabdominal	278	72(25.9)	208	48(23.1)	0.475
Derrame pleural	278	40(14.4)	208	31(14.9)	0.874
Neumoperitoneo	278	1(0.4)	208	1(0.5)	1.0

Tabla 69. Análisis por sexo de los hallazgos en técnicas de imagen.

2.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto a la frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice de CAL. (Tabla 70).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	HOMBRES		MUJERES		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	279	37(13.3)	208	33(15.9)	0.418
Pancreatitis aguda	279	218(10.0)	208	29(13.9)	0.185

Tabla 70. Análisis por sexo de la patología biliopancreática concurrente.

RESULTADOS

2.3.5.-Gravedad

No existieron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en la proporción observada de los distintos grados de gravedad de la CAL. (Tabla 71).

GRAVEDAD	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	279	203(72.8)	208	158(76.0)	0.458
-Grado II		55(19.7)		40(19.2)	
-Grado III		21(7.5)		10(4.8)	

Tabla 71. Análisis por sexo de la gravedad.

2.3.6.-Tratamiento

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en la forma de tratamiento del episodio índice. (Tabla 72).

TRATAMIENTO	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	279	62(22.2)	208	50(24.0)	0.638
Colecistostomía percutánea	279	31(11.1)	208	21(10.1)	0.720
CPRE	279	44(15.8)	208	41(19.7)	0.257
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	279	2(0.7)	208	2(1.0)	1.0
Colecistectomía	279	186(66.7)	208	127(61.1)	0.201
-De entrada laparoscópica	186	146(78.5)	127	106(83.5)	0.276
-De entrada abierta		40(21.5)		21(16.5)	
-Finalmente laparoscópica	186	117(62.9)	127	85(66.9)	0.465
-Finalmente abierta		69(37.1)		42(33.1)	
-Laparoscópica convertida a abierta	146	29(19.9)	106	21(19.8)	0.881

Tabla 72. Análisis por sexo del tratamiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en la proporción de pacientes que no fueron colecistectomizados ni en la proporción que fueron colecistectomizados de forma diferida, temprana o urgente. (Tabla 73).

RESULTADOS

COLECISTECTOMÍA	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No	279	93(33.3)	208	81(38.9)	0.321
-Diferida		163(58.4)		115(55.3)	
-Temprana		23(8.2)		12(5.8)	
Urgente	279	15(5.4)	208	11(5.3)	0.966

Tabla 73. Análisis por sexo de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento.

En los pacientes colecistectomizados, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía: hombres: 178.1 ± 240.4 días; mujeres: 164.5 ± 204.0 días; $p = 0.591$.

2.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento no fue significativamente diferente en función del sexo: hombres: 41/208 (19.7%); mujeres: 65/279 (23.3%); $p = 0.343$.

2.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía en función del sexo. (Tabla 74).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	184	1(0.5)	126	2(1.6)	0.601
-Colecistitis aguda		32(17.4)		15(11.9)	
-Colecistitis aguda y crónica		25(13.6)		16(12.7)	
-Colecistitis crónica		125(67.9)		92(73.0)	
-Neoplasia vesicular		1(0.5)		1(0.8)	

Tabla 74. Análisis por sexo de la anatomía patológica vesicular.

2.5.-Recurrencias

2.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

La frecuencia de recurrencias no fue significativamente diferente según el sexo. (Tabla 75).

RESULTADOS

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	279	107(38.4)	208	79(38.0)	0.934
Recurrencia complicada	279	87(31.2)	208	54(26.0)	0.209
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	279	34(12.2)	208	31(14.9)	0.383
Recurrencia de CAL	279	63(22.6)	208	44(21.2)	0.707
Recurrencia de coledocolitiasis	279	28(10.0)	208	15(7.2)	0.277
Recurrencia de colangitis aguda	279	16(5.7)	208	6(2.9)	0.134
Recurrencia de pancreatitis aguda	279	22(7.9)	208	15(7.2)	0.781

Tabla 75. Análisis por sexo de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en el tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada. (Tabla 76).

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	HOMBRES		MUJERES		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	105	7.1±9.5	76	6.7±10.6	0.820
Primera recurrencia complicada	87	7.0±9.5	54	7.4±12.0	0.828

Tabla 76. Análisis por sexo del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada.

2.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tratamiento no existieron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en la frecuencia de recurrencias postratamiento. (Tabla 77).

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	178	19(10.7)	145	16(11.0)	0.917
Recurrencia complicada	178	13(7.3)	145	9(6.2)	0.697
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	178	9(5.1)	145	7(4.8)	0.925
Recurrencia de CAL	178	10(5.6)	145	8(5.5)	0.969
Recurrencia de coledocolitiasis	178	1(0.6)	145	0(0.0)	1.0
Recurrencia de colangitis aguda	178	1(0.6)	145	1(0.7)	1.0
Recurrencia de pancreatitis aguda	178	4(2.2)	145	2(1.4)	0.694

Tabla 77. Análisis por sexo de las recurrencias postratamiento.

2.6.-Estancia hospitalaria

Ni la estancia hospitalaria del episodio índice, ni la asociada a recurrencias, ni la derivada de la realización de colecistectomía diferida ni la total fueron significativamente diferentes entre ambos sexos. (Tabla 78).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	HOMBRES		MUJERES		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	279	11.6±9.3	207	11.0±7.1	0.468
Recurrencias	279	5.3±10.9	208	4.6±11.1	0.498
Colecistectomía diferida	260	3.1±4.2	200	3.0±4.5	0.737
Total	260	20.3±15.1	199	18.9±14.6	0.293

Tabla 78. Análisis por sexo del tiempo de estancia hospitalaria.

2.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad durante el tiempo de seguimiento, tanto global como de origen biliar, no fue significativamente diferente en función del sexo. (Tabla 79).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	HOMBRES		MUJERES		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	279	30(10.8)	208	33(15.9)	0.096
De origen biliar	267	(6)2.2	195	8(4.1)	0.251

Tabla 79. Análisis por sexo de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento.

3.-ANÁLISIS POR RIESGO ANESTÉSICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ASA

Para efectuar este análisis se dividió la muestra en dos grupos según su riesgo anestésico en base a la clasificación ASA: un grupo constituido por pacientes con grado ASA I ó II (299/487 pacientes, 61.4%) y otro por pacientes con grado ASA III o IV (188/487 pacientes, 38.6%).

3.1.-Características demográficas

3.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

Los pacientes con grado ASA I-II tuvieron una media de edad al diagnóstico del episodio índice significativamente inferior a la de los pacientes con grado ASA III-IV: grado ASA I-II: 64.1 ± 16.7 años; grado ASA III-IV: 74.5 ± 11.4 años; $p < 0.0001$.

3.1.2.-Sexo

El porcentaje de hombres fue significativamente superior entre los pacientes con grado ASA III-IV, mientras que el de mujeres fue significativamente superior entre los pacientes con grado ASA I-II. (Tabla 80).

SEXO	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	299	160(53.5)	188	119(63.3)	0.034
-Mujeres		139(46.5)		69(36.7)	

Tabla 80. Análisis por grado ASA del sexo.

3.2.-Antecedentes médicos

3.2.1.-Hábitos tóxicos

El porcentaje de no fumadores y fumadores fue significativamente superior entre los pacientes con grado ASA I-II y el de exfumadores entre aquellos con grado ASA III-IV. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol según el grado ASA. (Tabla 81).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco	250	146(58.4)	144	68(47.2)	<0.0001
-No		55(22.0)		63(43.8)	
-Exfumador		49(19.6)		13(9.0)	
Alcohol	250	212(84.8)	144	114(79.2)	0.119
-No		9(3.6)		12(8.3)	
-Exbebedor		29(11.6)		18(12.5)	

Tabla 81. Análisis por grado ASA de los hábitos tóxicos.

3.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

Los antecedentes médicos analizados fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con grado ASA III-IV, exceptuando la dislipemia, cuya frecuencia no fue significativamente diferente en función del grado ASA. (Tabla 82).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	299	134(44.8)	188	149(79.3)	<0.0001
<i>Diabetes mellitus</i>	299	46(15.4)	188	66(35.1)	<0.0001
Dislipemia	299	195(65.2)	188	127(67.6)	0.596
Sobrepeso/obesidad	224	64(28.6)	128	65(50.8)	<0.0001
Enfermedad cerebrovascular	299	17(5.7)	188	39(20.7)	<0.0001
Cardiopatía isquémica	299	6(2.0)	188	57(30.3)	<0.0001
Insuficiencia cardíaca	299	2(0.7)	188	47(25.0)	<0.0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	299	7(2.3)	188	37(19.7)	<0.0001
Hepatopatía crónica/cirrosis	299	6(2.0)	188	12(6.4)	0.013
Insuficiencia renal crónica	299	6(2.0)	188	43(22.9)	<0.0001
Tumor maligno	299	46(15.4)	188	43(22.9)	0.037

Tabla 82. Análisis por grado ASA de los antecedentes de patología no biliar.

3.2.3.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA en la frecuencia de antecedentes de patología biliar, salvo en el caso del antecedente de dolor biliar, que fue significativamente más frecuente en los pacientes con grado ASA I-II, y en el caso de

RESULTADOS

los antecedentes de CAL y de pancreatitis aguda, que fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con grado ASA III-IV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA en la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 83).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	299	142(47.5)	188	89(47.3)	0.974
Antecedentes de patología biliar sintomática	299	121(40.5)	188	67(35.6)	0.286
Antecedentes de colelitiasis	299	93(31.1)	188	74(39.4)	0.062
Antecedentes de dolor biliar	299	96(32.1)	188	42(22.3)	0.020
Antecedentes de CAL	299	5(1.7)	188	16(8.5)	<0.0001
Antecedentes de coledocolitiasis	299	21(7.0)	188	17(9.0)	0.419
Antecedentes de colangitis aguda	299	4(1.3)	188	7(3.7)	0.116
Antecedentes de pancreatitis aguda	299	20(6.7)	188	23(12.2)	0.036
Antecedentes de colecistostomía percutánea	299	0(0.0)	188	3(1.6)	0.057
Antecedentes de CPRE	299	28(9.4)	188	27(14.4)	0.090

Tabla 83. Análisis por grado ASA de los antecedentes de patología biliar.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice ni en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice. (Tabla 84).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	137	33.6±71.4	84	31.2±43.8	0.754
Diagnóstico del primer síntoma biliar	97	48.0±89.0	59	44.6±72.5	0.804

Tabla 84. Análisis por grado ASA del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice.

3.3.-Episodio índice

3.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias significativas en las características clínicas del episodio índice en función del grado ASA, excepto en la presencia de hipotensión arterial al diagnóstico y en la necesidad de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos, que fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 85).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	299	73(24.4)	188	58(30.9)	0.119
Dolor abdominal típico biliar	299	296(99.0)	188	185(98.4)	0.681
Signo de Murphy clínico	299	201(67.2)	187	115(61.5)	0.198
Náuseas/vómitos	299	220(73.6)	188	126(67.0)	0.120
Ictericia	299	29(9.7)	188	21(11.2)	0.603
Hipotensión al diagnóstico	299	9(3.0)	188	16(8.5)	0.007
SIRS al diagnóstico	298	92(30.9)	188	53(28.2)	0.529
Necesidad de UVI/vasoactivos	299	7(2.3)	188	15(8.0)	0.004

Tabla 85. Análisis por grado ASA de las manifestaciones clínicas.

3.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA, salvo en la creatinina y el INR, que fueron significativamente superiores en los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 86).

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	297	12512.8±4857.7	187	12305.1±4715.8	0.643
PCR (mg/l)	85	83.5±94.0	51	95.2±103.6	0.503
Bilirrubina total (mg/dl)	257	1.9±1.7	157	2.2±2.6	0.063
Bilirrubina directa (mg/dl)	44	1.6±1.7	27	1.9±1.9	0.568
GOT (UI/l)	286	111.3±212.4	179	121.6±187.0	0.595
GPT (UI/l)	268	109.5±181.4	170	111.6±192.0	0.907
GGT (UI/l)	12	413.5±434.4	12	331.9±409.0	0.640
FA (UI/l)	13	199.7±154.0	8	133.1±66.0	0.189
Creatinina (mg/dl)	290	0.9±0.3	186	1.1±0.8	<0.0001
INR	182	1.1±0.4	125	1.6±1.6	0.001
pH	55	7.4±0.0	69	7.4±0.1	0.352

Tabla 86. Análisis por grado ASA de los datos de laboratorio en el momento de la presentación.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores analíticos en función del grado ASA, salvo en el caso de la bilirrubina total, la creatinina y el INR, que fueron significativamente superiores en los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 87).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	220	10481.8±4687.2	153	10637.3±4762.0	0.754
PCR (mg/l)	20	130.2±97.5	84	146.3±99.1	0.250
Bilirrubina total (mg/dl)	185	1.8±1.6	140	2.3±2.3	0.040
Bilirrubina directa (mg/dl)	115	1.1±1.2	82	1.4±1.7	0.097
GOT (UI/l)	194	89.1±177.4	145	80.2±96.7	0.581
GPT (UI/l)	188	126.0±167.6	142	107.2±133.4	0.272
GGT (UI/l)	150	235.1±267.2	103	275.4±346.9	0.322
FA (UI/l)	145	149.3±137.1	104	166.3±138.4	0.338
Creatinina (mg/dl)	206	1.0±0.5	148	1.3±0.9	0.002
INR	165	1.2±0.2	106	1.6±1.3	0.001
pH	31	7.4±0.1	35	7.4±0.1	0.478

Tabla 87. Análisis por grado ASA de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación.

3.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función del grado ASA, salvo para la alteración de la señal de la grasa perivesicular, que fue significativamente más frecuente en los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 88).

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	ASA I-II		ASA III-IV		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	299	298(99.7)	188	185(98.4)	0.163
Distensión vesicular	297	172(57.9)	188	116(61.7)	0.408
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	297	275(92.6)	188	178(94.7)	0.367
Líquido perivesicular	297	72(24.2)	188	49(26.1)	0.652
Signo de Murphy ecográfico	297	60(20.2)	188	43(23.0)	0.465
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	298	4(1.3)	188	2(1.1)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	298	0(0.0)	188	2(1.1)	0.149
Perforación vesicular	298	4(1.3)	188	3(1.6)	1.0
Dilatación de la vía biliar	298	71(23.8)	187	42(22.5)	0.729
Coledocolitiasis	298	24(8.1)	187	14(7.5)	0.821
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	298	5(1.7)	188	5(2.7)	0.520
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	298	25(8.4)	188	30(16.0)	0.010
Inflamación de estructuras adyacentes	298	3(1.0)	188	4(2.1)	0.438
Absceso intraabdominal	298	26(8.7)	188	19(10.1)	0.609
Líquido libre intraabdominal	298	68(22.8)	188	52(27.7)	0.228
Derrame pleural	298	40(13.4)	188	31(16.5)	0.351
Neumoperitoneo	298	2(0.7)	188	0(0.0)	0.525

Tabla 88. Análisis por grado ASA de los hallazgos en técnicas de imagen.

3.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

La frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice de CAL no fue significativamente diferente en función del grado ASA. (Tabla 89).

RESULTADOS

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	299	43(14.4)	188	27(14.4)	0.995
Pancreatitis aguda	299	33(11)	188	24(12.8)	0.563

Tabla 89. Análisis por grado ASA de la patología biliopancreática concurrente.

3.3.5.-Gravedad

La frecuencia de los distintos grados de gravedad de la CAL fue significativamente diferente en función del grado ASA, existiendo mayor proporción de CAL de grado I entre los pacientes con grado ASA I-II y mayor proporción de CAL de grado II y III entre los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 90).

GRAVEDAD	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	299	232(77.6)	188	129(68.6)	0.014
-Grado II		55(18.4)		40(21.3)	
-Grado III		12(4.0)		19(10.1)	

Tabla 90. Análisis por grado ASA de la gravedad.

3.3.6.-Tratamiento

El tratamiento exclusivamente conservador fue significativamente más frecuente en los pacientes con grado ASA III-IV, mientras que la colecistectomía lo fue en los pacientes con grado ASA I-II. La frecuencia de colecistostomía percutánea, CPRE y drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia no fue significativamente diferente en función del grado ASA. En los pacientes colecistectomizados, la colecistectomía laparoscópica, tanto de entrada como finalmente, fue significativamente más frecuente entre los pacientes con grado ASA I-II, mientras que la abierta, tanto de entrada como finalmente, lo fue en los pacientes con grado ASA III-IV. La proporción de colecistectomías laparoscópicas que precisaron de conversión a abierta no fue significativamente diferente en función del grado ASA. (Tabla 91).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	299	44(17.7)	188	68(36.2)	<0.0001
Colecistostomía percutánea	299	26(8.7)	188	26(13.8)	0.074
CPRE	299	51(17.1)	188	34(18.1)	0.771
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	299	1(0.3)	188	3(1.6)	0.163
Colecistectomía	299	225(75.3)	188	88(46.8)	<0.0001
-De entrada laparoscópica	225	192(85.3)	88	60(68.2)	0.001
-De entrada abierta		33(14.7)		28(31.8)	
-Finalmente laparoscópica	225	153(68.0)	88	49(55.7)	0.041
-Finalmente abierta		72(32.0)		39(44.3)	
-Laparoscópica convertida a abierta	192	39(20.3)	60	11(18.3)	0.881

Tabla 91. Análisis por grado ASA del tratamiento.

La ausencia de colecistectomía fue significativamente más frecuente en los pacientes con grado ASA III-IV, mientras que la colecistectomía diferida fue significativamente más frecuente en los pacientes con grado ASA I-II. La colecistectomía temprana y la colecistectomía urgente fueron más frecuentes en los pacientes con grado ASA I-II, aunque sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 92).

COLECISTECTOMÍA	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No		74(24.7)		100(53.2)	<0.0001
-Diferida	299	198(66.2)	188	80(42.6)	
-Temprana		27(9.0)		8(4.3)	
Urgente	299	18(6.0)	188	8(4.3)	0.399

Tabla 92. Análisis por grado ASA de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue significativamente mayor en los pacientes con grado ASA III-IV: grado ASA I-II: 139.5 ± 174.2 días; grado ASA III-IV: 248.0 ± 292.6 días; $p = 0.001$.

3.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento no fue significativamente diferente en función del grado ASA: grado ASA I-II: 66/299 (22.1%); grado ASA III-IV: 40/188 (21.3%); p = 0.836.

3.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía en función del grado ASA. (Tabla 93).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	223	3(1.3)	87	0(0.0)	0.464
-Colecistitis aguda		36(16.1)		11(12.6)	
-Colecistitis aguda y crónica		31(13.9)		10(11.5)	
-Colecistitis crónica		152(68.2)		65(74.7)	
-Neoplasia vesicular		1(0.4)		1(1.1)	

Tabla 93. Análisis por grado ASA de la anatomía patológica vesicular.

3.5.-Recurrencias

3.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

Tanto el total de recurrencias como el conjunto de recurrencias complicadas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con grado ASA III-IV. El análisis de cada tipo de recurrencia por separado sólo mostró diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA en la frecuencia de CAL, que fue significativamente superior en los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 94).

RESULTADOS

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	299	101(33.8)	188	85(45.2)	0.011
Recurrencia complicada	299	74(24.7)	188	67(35.6)	0.010
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	299	34(11.4)	188	31(16.5)	0.106
Recurrencia de CAL	299	53(17.7)	188	54(28.7)	0.004
Recurrencia de coledocolitiasis	299	24(8.0)	188	19(10.1)	0.431
Recurrencia de colangitis aguda	299	11(3.7)	188	11(5.9)	0.261
Recurrencia de pancreatitis aguda	299	18(6.0)	188	19(10.1)	0.098

Tabla 94. Análisis por grado ASA de las recurrencias globales
(pretratamiento y postratamiento).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia ni en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada. (Tabla 95).

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	98	6.0±9.5	83	8.0±10.4	0.164
Primera recurrencia complicada	74	6.0±10.1	67	8.5±10.9	0.163

Tabla 95. Análisis por grado ASA del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o
la primera recurrencia complicada.

3.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, el total de recurrencias postratamiento, el total de recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de CAL y de pancreatitis aguda postratamiento fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con grado ASA III-IV. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en función del grado ASA en la frecuencia de recurrencia postratamiento de dolor biliar, coledocolitiasis o colangitis aguda. (Tabla 96).

RESULTADOS

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	203	11(5.4)	120	24(20.0)	<0.0001
Recurrencia complicada	203	2(1.0)	120	20(16.7)	<0.0001
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	203	10(4.9)	120	6(5.0)	0.976
Recurrencia de CAL	203	1(0.5)	120	17(14.2)	<0.0001
Recurrencia de coledocolitiasis	203	0(0.0)	120	1(0.8)	0.372
Recurrencia de colangitis aguda	203	0(0.0)	120	2(1.7)	0.137
Recurrencia de pancreatitis aguda	203	1(0.5)	120	5(4.2)	0.028

Tabla 96. Análisis por grado ASA de las recurrencias postratamiento.

3.6.-Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria del episodio índice, la asociada a recurrencias y la total fueron significativamente superiores en los pacientes con grado ASA III-IV, mientras que la estancia hospitalaria derivada de la realización de colecistectomía diferida fue significativamente superior en los pacientes con grado ASA I-II. (Tabla 97).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	298	10.6±8.0	188	12.5±9.0	0.014
Recurrencias	299	3.0±7.1	188	8.2±14.8	<0.0001
Colecistectomía diferida	276	3.5±4.3	184	2.3±4.2	0.002
Total	275	17.4±12.3	184	23.1±17.7	<0.0001

Tabla 97. Análisis por grado ASA del tiempo de estancia hospitalaria.

3.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad durante el tiempo de seguimiento, tanto global como de origen biliar, fue significativamente superior en los pacientes con grado ASA III-IV. (Tabla 98).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	ASA I-II		ASA III-IV		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	299	20(6.7)	188	43(22.9)	<0.0001
De origen biliar	292	5(1.7)	170	9(5.3)	0.030

Tabla 98. Análisis por grado ASA de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento.

4.-ANÁLISIS POR GRAVEDAD DEL EPISODIO ÍNDICE

4.1.-Características demográficas

4.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente inferior en los pacientes con CAL de grado I que en aquellos con CAL de grado II y III: grado I: 66.2 ± 16.2 años; grado II: 71.8 ± 13.1 años; grado III: 78.4 ± 9.5 años; $p < 0.0001$.

4.1.2.-Sexo

No hubo diferencias significativas en el sexo en función de la gravedad de la CAL. (Tabla 99).

SEXO	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	361	203(56.2)	95	55(57.9)	31	21(67.7)	0.458
-Mujeres		158(43.8)		40(42.1)		10(32.3)	

Tabla 99. Análisis por gravedad del episodio índice del sexo.

4.2.-Antecedentes médicos

4.2.1.-Hábitos tóxicos

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco o alcohol en función de la gravedad de la CAL. (Tabla 100).

HÁBITOS TÓXICOS	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco							0.730
-No	291	161(55.3)	80	42(52.5)	23	11(47.8)	
-Exfumador		82(28.2)		27(33.8)		9(39.1)	
-Fumador		48(16.5)		11(13.8)		3(13.0)	
Alcohol							0.523
-No	291	237(81.4)	80	68(85.0)	23	21(91.3)	
-Exbebedor		15(5.2)		5(6.3)		1(4.3)	
-Bebedor		39(13.4)		7(8.8)		1(4.3)	

Tabla 100. Análisis por gravedad del episodio índice de los hábitos tóxicos.

RESULTADOS

4.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los antecedentes médicos analizados entre los distintos grados de gravedad de la CAL, excepto en el caso del antecedente de cardiopatía isquémica, que fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado III que en los pacientes con CAL de grado I. (Tabla 101).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	361	201(55.7)	95	63(66.3)	31	19(61.3)	0.163
<i>Diabetes mellitus</i>	361	75(20.8)	95	28(29.5)	31	9(29.0)	0.143
Dislipemia	361	242(67.0)	95	63(66.3)	31	17(54.8)	0.387
Sobrepeso/obesidad	264	94(35.6)	72	30(41.7)	16	5(31.3)	0.575
Enfermedad cerebrovascular	361	42(11.6)	95	10(10.5)	31	4(12.9)	0.925
Cardiopatía isquémica	361	39(10.8)	95	15(15.8)	31	9(29.0)	0.010
Insuficiencia cardiaca	361	30(8.3)	95	14(14.7)	31	5(16.1)	0.092
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	361	37(10.2)	95	6(6.3)	31	1(3.2)	0.250
Hepatopatía crónica/cirrosis	361	15(4.2)	95	1(1.1)	31	2(6.5)	0.189
Insuficiencia renal crónica	361	32(8.9)	95	13(13.7)	31	4(12.9)	0.329
Tumor maligno	361	67(18.6)	95	14(14.7)	31	8(25.8)	0.369

Tabla 101. Análisis por gravedad del episodio índice de los antecedentes de patología no biliar.

4.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

El riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL, siendo el grado ASA III-IV significativamente más frecuente entre los pacientes con CAL de grado III que entre aquellos con CAL de grado I. (Tabla 102).

ASA	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	361	232(64.3)	95	55(57.9)	31	12(38.7)	0.014
-Grado III-IV		129(35.7)		40(42.1)		19(61.3)	

Tabla 102. Análisis por gravedad del episodio índice del grado ASA.

4.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de gravedad de la CAL en la frecuencia de antecedentes biliares, salvo en el caso del antecedente

RESULTADOS

de dolor biliar, que fue significativamente menos frecuente en los pacientes con CAL de grado III que en los pacientes con CAL de grado I y II. Tampoco fue significativamente diferente en función del grado de gravedad de la CAL la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 103).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	361	175(48.5)	95	45(47.4)	31	11(35.5)	0.380
Antecedentes de patología biliar sintomática	361	142(39.3)	95	38(40.0)	31	8(25.8)	0.316
Antecedentes de coledocolitiasis	361	125(34.6)	95	33(34.7)	31	9(29.0)	0.816
Antecedentes de dolor biliar	361	111(30.7)	95	25(26.3)	31	2(6.5)	0.014
Antecedentes de CAL	361	14(3.9)	95	5(5.3)	31	2(6.5)	0.717
Antecedentes de coledocolitiasis	361	24(6.6)	95	12(12.6)	31	2(6.5)	0.148
Antecedentes de colangitis aguda	361	6(1.7)	95	4(4.2)	31	1(3.2)	0.356
Antecedentes de pancreatitis aguda	361	28(7.8)	95	10(10.5)	31	5(16.1)	0.234
Antecedentes de colecistostomía percutánea	361	2(0.6)	95	1(1.1)	31	0(0.0)	0.722
Antecedentes de CPRE	361	34(9.4)	95	17(17.9)	31	4(12.9)	0.065

Tabla 103. Análisis por gravedad del episodio índice de los antecedentes de patología biliar.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de coledocolitiasis y el episodio índice ni en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice. (Tabla 104).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de coledocolitiasis	166	33.7±68.2	44	27.2±39.7	11	39.8±38.5	0.771
Diagnóstico del primer síntoma biliar	116	43.1±82.1	32	51.9±88.2	8	78.6±75.3	0.469

Tabla 104. Análisis por gravedad del episodio índice del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice.

4.3.-Episodio índice

4.3.1.-Manifestaciones clínicas

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en la frecuencia de fiebre, ictericia, hipotensión arterial al diagnóstico, SIRS al diagnóstico y necesidad de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos. (Tabla 105).

RESULTADOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	361	82(22.7)	95	39(41.1)	31	10(32.3)	0.001
Dolor abdominal típico biliar	361	358(99.2)	95	92(96.8)	31	31(100.0)	0.189
Signo de Murphy clínico	360	235(65.3)	95	66(69.5)	31	15(48.4)	0.100
Náuseas/vómitos	361	264(73.1)	95	60(63.2)	31	22(71.0)	0.162
Ictericia	361	42(11.6)	95	3(3.2)	31	5(16.1)	0.029
Hipotensión al diagnóstico	361	9(2.5)	95	6(6.3)	31	10(32.3)	<0.0001
SIRS al diagnóstico	360	87(24.2)	95	47(49.5)	31	11(35.5)	<0.0001
Necesidad de UVI/vasoactivos	361	0(0.0)	95	0(0.0)	31	22(71.0)	<0.0001

Tabla 105. Análisis por gravedad del episodio índice de las manifestaciones clínicas.

4.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL, salvo en la cifra de leucocitos, PCR, bilirrubina total y directa, creatinina e INR. (Tabla 106).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/ μ l)	359	11081.5±3285.8	84	17014.9±5808.6	31	14183.9±6828.8	<0.0001
PCR (mg/l)	94	69.3±76.5	32	156.3±125.7	10	44.2±72.0	<0.0001
Bilirrubina total (mg/dl)	311	2.0±1.9	75	1.8±1.4	28	3.0±2.9	0.011
Bilirrubina directa (mg/dl)	52	1.7±1.6	13	1.0±0.8	6	3.8±3.0	0.003
GOT (U/l)	345	117.2±191.7	90	87.2±137.6	30	177.2±397.4	0.103
GPT (U/l)	325	116.9±197.1	85	86.6±140.6	28	106.6±161.5	0.407
GGT (U/l)	16	345.1±447.5	4	446.8±461.9	4	409.0±301.0	0.900
FA (U/l)	15	182.7±149.6	4	129.3±54.2	2	201.5±64.3	0.749
Creatinina (mg/dl)	352	0.9±0.5	93	1.0±0.5	31	1.4±0.6	<0.0001
INR	216	1.2±0.6	67	1.7±2.0	24	1.2±0.3	0.003
pH	80	7.4±0.1	34	7.4±0.1	10	7.4±0.1	0.674

Tabla 106. Análisis por gravedad del episodio índice de los datos de laboratorio en el momento de la presentación.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos en función de la gravedad de la CAL, excepto en la cifra de leucocitos, PCR, GOT y creatinina. (Tabla 107).

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	265	9269.1±3738.3	79	14259.5±5369.8	29	12093.1±5109.4	<0.0001
PCR (mg/l)	153	114.9±87.5	38	200.8±103.9	13	207.2±93.4	<0.0001
Bilirrubina total (mg/dl)	235	2.1±2.0	64	1.7±1.6	26	2.5±2.6	0.143
Bilirrubina directa (mg/dl)	147	1.2±1.4	36	1.0±1.2	14	1.8±2.0	0.247
GOT (U/l)	248	79.4±100.5	66	78.1±147.6	25	163.1±373.5	0.024
GPT (U/l)	241	122.8±155.4	64	99.0±149.2	25	118.5±153.5	0.546
GGT (U/l)	189	257.5±312.2	49	228.4±237.2	15	251.4±221.3	0.835
FA (U/l)	187	157.8±136.3	46	143.7±142.3	16	175.8±144.7	0.695
Creatinina (mg/dl)	250	1.1±0.7	74	1.2±0.5	30	1.6±0.9	<0.0001
INR	189	1.3±0.9	60	1.3±0.9	22	1.4±0.6	0.777
pH	36	7.4±0.1	17	7.4±0.1	13	7.4±0.1	0.704

Tabla 107. Análisis por gravedad del episodio índice de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación.

4.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

Existieron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en la frecuencia de líquido perivesicular, hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa y gangrenosa, perforación vesicular, alteración de la señal de la grasa perivesicular, absceso intraabdominal, líquido libre intraabdominal y derrame pleural. (Tabla 108).

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	361	358(99.2)	95	94(98.9)	31	31(100.0)	0.752
Distensión vesicular	359	208(57.9)	95	60(63.2)	31	20(64.5)	0.546
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	359	336(93.6)	95	87(91.6)	31	30(96.8)	0.575
Líquido perivesicular	359	80(22.3)	95	28(29.5)	31	13(41.9)	0.028
Signo de Murphy ecográfico	359	84(23.4)	95	14(14.7)	30	5(16.7)	0.152
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	360	0(0.0)	95	6(6.3)	31	0(0.0)	<0.0001
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	360	0(0.0)	95	0(0.0)	31	2(6.5)	0.004
Perforación vesicular	360	0(0.0)	95	5(5.3)	31	2(6.5)	<0.0001
Dilatación de la vía biliar	360	82(22.8)	95	21(22.1)	30	10(33.3)	0.402
Coledocolitiasis	360	28(7.8)	95	6(6.3)	30	4(13.3)	0.458
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	360	7(1.9)	95	3(3.2)	31	0(0.0)	0.406
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	360	33(9.2)	95	18(18.9)	31	4(12.9)	0.027
Inflamación de estructuras adyacentes	360	5(1.4)	95	2(2.1)	31	0(0.0)	0.558
Absceso intraabdominal	360	0(0.0)	95	41(43.2)	31	4(12.9)	<0.0001
Líquido libre intraabdominal	360	75(20.8)	95	30(31.6)	31	15(48.4)	0.001
Derrame pleural	360	33(9.2)	95	24(25.3)	31	14(45.2)	<0.0001
Neumoperitoneo	360	1(0.3)	95	1(1.1)	31	0(0.0)	0.578

Tabla 108. Análisis por gravedad del episodio índice de los hallazgos en técnicas de imagen.

4.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

La frecuencia de coledocolitiasis y de pancreatitis aguda concurrente con el episodio índice fue significativamente superior en los pacientes con CAL de grado III que con CAL de grado I y II. (Tabla 109).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		P
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	361	52(14.4)	95	8(8.4)	31	10(32.3)	0.005
Pancreatitis aguda	361	40(11.1)	95	7(7.4)	31	10(32.3)	0.001

Tabla 109. Análisis por gravedad del episodio índice de la patología biliopancreática concurrente.

4.3.5.-Tratamiento

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en la frecuencia con que ésta fue tratada mediante colecistostomía percutánea (significativamente más frecuente en la CAL de grado II y III que en la de grado I), CPRE (significativamente más frecuente en la CAL de grado III que en la de grado I y II) y colecistectomía (significativamente más frecuente en la CAL de grado I y II que en la de grado III). En cambio, la frecuencia con que se empleó tratamiento exclusivamente conservador o drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia no fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL. En los pacientes colecistectomizados, la colecistectomía laparoscópica, tanto de entrada como finalmente, fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado I que en aquellos con CAL de grado II y III, mientras que la abierta, tanto de entrada como finalmente, fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado II y III que en aquellos con CAL de grado I. La proporción de colecistectomías laparoscópicas que precisaron de conversión a cirugía abierta no fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL. (Tabla 110).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	361	90(24.9)	95	16(16.8)	31	6(19.4)	0.220
Colecistostomía percutánea	361	16(4.4)	95	28(29.5)	31	8(25.8)	<0.0001
CPRE	361	61(16.9)	95	12(12.6)	31	12(38.7)	0.003
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	361	3(0.8)	95	1(1.1)	31	0(0.0)	0.752
Colecistectomía	361	238(65.9)	95	63(66.3)	31	12(38.7)	0.009
-De entrada laparoscópica	238	201(84.5)	63	44(69.8)	12	7(58.3)	0.005
-De entrada abierta		37(15.5)		19(30.2)		5(41.7)	
-Finalmente laparoscópica	238	166(69.7)	63	31(48.2)	12	5(40.7)	0.002
-Finalmente abierta		72(30.3)		32(50.8)		7(58.3)	
-Laparoscópica convertida a abierta	201	35(17.4)	44	13(29.5)	7	2(28.6)	0.104

Tabla 110. Análisis por gravedad del episodio índice del tratamiento.

La ausencia de colecistectomía fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado III que en aquellos con CAL de grado I y II, mientras que la colecistectomía diferida fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado I y II que en aquellos con CAL de grado III. La frecuencia de cirugía temprana y urgente fue superior en la CAL de grado II y III que en la de grado I, pero sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 111).

COLECISTECTOMÍA	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-No		123(34.1)		32(33.7)		19(61.3)	0.003
-Diferida	361	217(60.1)	95	53(55.8)	31	8(25.8)	
-Temprana		21(5.8)		10(10.5)		4(12.9)	
Urgente	361	14(3.9)	95	9(9.5)	31	3(9.7)	0.053

Tabla 111. Análisis por gravedad del episodio índice de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la cirugía no fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL: grado I: 167.8±205.3 días; grado II: 173.6±259.7 días; grado III: 194.5±272.1 días; p = 0.910.

4.3.6.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia global de complicaciones del tratamiento del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes con CAL de grado II que en los pacientes con CAL de grado I: grado I: 64/361 (17.7%); grado II: 33/95 (34.7%); grado III: 9/31 (29.0%); p = **0.001**.

4.4.-Anatomía patológica vesicular

El resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL. (Tabla 112).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	236	3(1.3)	62	0(0.0)	12	0(0.0)	0.045
-Colecistitis aguda		27(11.4)		15(24.2)		5(41.7)	
-Colecistitis aguda y crónica		33(14.0)		8(12.9)		0(0.0)	
-Colecistitis crónica		171(72.5)		39(62.9)		7(58.3)	
-Neoplasia vesicular		2(0.8)		0(0.0)		0(0.0)	

Tabla 112. Análisis por gravedad del episodio índice de la anatomía patológica vesicular.

4.5.-Recurrencias

4.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

La frecuencia total de recurrencias, la frecuencia de recurrencias complicadas y la frecuencia de cada tipo de recurrencia no fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL, excepto la recurrencia de colangitis aguda, que fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado III que en los pacientes con CAL de grado I. (Tabla 113).

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	361	137(38.0)	95	37(38.9)	31	12(38.7)	0.982
Recurrencia complicada	361	100(27.7)	95	29(30.5)	31	12(38.7)	0.402
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	361	51(14.1)	95	13(13.7)	31	1(3.2)	0.229
Recurrencia de CAL	361	77(21.3)	95	23(24.2)	31	7(22.6)	0.831
Recurrencia de coledocolitiasis	361	35(9.7)	95	4(4.2)	31	4(12.9)	0.174
Recurrencia de colangitis aguda	361	11(3.0)	95	7(7.4)	31	4(12.9)	0.030
Recurrencia de pancreatitis aguda	361	25(6.9)	95	8(8.4)	31	4(12.9)	0.457

Tabla 113. Análisis por gravedad del episodio índice de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia ni en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada. (Tabla 114).

RESULTADOS

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	133	7.1±10.5	36	6.1±8.7	12	7.2±8.1	0.867
Primera recurrencia complicada	100	7.8±11.5	29	4.9±7.3	12	7.2±8.1	0.418

Tabla 114. Análisis por gravedad del episodio índice del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada.

4.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, la frecuencia de recurrencias postratamiento no fue significativamente diferente en función de la gravedad de la CAL. (Tabla 115).

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	253	29(11.5)	53	6(11.3)	17	0(0.0)	0.336
Recurrencia complicada	253	19(7.5)	53	3(5.7)	17	0(0.0)	0.259
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	253	13(5.1)	53	3(5.7)	17	0(0.0)	0.407
Recurrencia de CAL	253	16(6.3)	53	2(3.8)	17	0(0.0)	0.276
Recurrencia de coledocolitiasis	253	1(0.4)	53	0(0.0)	17	0(0.0)	0.783
Recurrencia de colangitis aguda	253	1(0.4)	53	1(1.9)	17	0(0.0)	0.511
Recurrencia de pancreatitis aguda	253	5(2.0)	53	1(1.9)	17	0(0.0)	0.720

Tabla 115. Análisis por gravedad del episodio índice de las recurrencias postratamiento.

4.6.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice y total fue significativamente superior en la CAL de grado III que en la de grado II y en ésta que en la de grado I. En cambio, no hubo diferencias significativas según la gravedad de la CAL en el tiempo de estancia hospitalaria asociado a recurrencias o derivado de la realización de colecistectomía diferida. (Tabla 116).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	360	9.6±4.7	95	14.3±11.4	31	22.1±17.4	<0.0001
Recurrencias	361	4.7±11.1	95	5.0±9.3	31	7.8±14.5	0.318
Colecistectomía diferida	338	3.1±3.9	91	3.4±5.6	31	1.7±4.2	0.192
Total	337	17.7±13.3	91	22.9±15.3	31	31.7±22.3	<0.0001

Tabla 116. Análisis por gravedad del episodio índice del tiempo de estancia hospitalaria.

4.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

No hubo diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en la mortalidad global durante el tiempo de seguimiento, pero sí en la de origen biliar, que fue significativamente más frecuente en la CAL de grado II que en la de grado I. (Tabla 117).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	GRAVEDAD GRADO I		GRAVEDAD GRADO II		GRAVEDAD GRADO III		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Global	361	43(11.9)	95	13(13.7)	31	7(22.6)	0.229
De origen biliar	343	6(1.7)	92	7(7.6)	27	1(3.7)	0.031

Tabla 117. Análisis por gravedad del episodio índice de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento.

5.-ANÁLISIS POR TIPO DE TRATAMIENTO DEL EPISODIO ÍNDICE

Este análisis fue llevado a cabo con los pacientes sometidos a un único tipo de tratamiento durante el episodio índice, que fueron 414 (85.0%). Para el estudio de las recurrencias globales y postratamiento, no obstante, el análisis incluyó únicamente a los pacientes que fueron sometidos a un único tratamiento a lo largo de toda su evolución, es decir, aquellos que cumplieron tres condiciones: haber sido sometidos a un solo tipo de tratamiento con motivo del episodio índice, no tener antecedentes de tratamiento invasivo por patología biliar previa y no haber recibido ningún tratamiento invasivo por recurrencia de problemas biliares; los pacientes que cumplieron estas tres condiciones fueron 323 (66.3%).

El grupo “colecistectomía laparoscópica” incluyó a los pacientes tratados mediante cirugía que fue laparoscópica tanto de entrada como finalmente y el grupo “colecistectomía abierta” incluyó a los pacientes tratados mediante cirugía que fue laparoscópica de entrada pero se convirtió a abierta finalmente o bien que fue abierta tanto de entrada como finalmente. Para el análisis de las complicaciones, no obstante, se establecieron tres grupos de tratamiento quirúrgico: “colecistectomía laparoscópica”, que incluyó a los pacientes tratados mediante

colecistectomía que fue laparoscópica tanto de entrada como finalmente, “colecistectomía laparoscópica convertida a abierta”, que incluyó a los pacientes tratados mediante colecistectomía que fue laparoscópica de entrada pero se convirtió a abierta finalmente, y “colecistectomía abierta directa”, que incluyó a los pacientes tratados mediante colecistectomía que fue abierta tanto de entrada como finalmente.

5.1.-Características demográficas

5.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente diferente en función del tratamiento, siendo significativamente superior en los pacientes sometidos a tratamiento conservador, colecistostomía percutánea y CPRE que en los pacientes sometidos a colecistectomía, tanto laparoscópica como abierta: tratamiento conservador: 78.7 ± 12.5 años; colecistostomía percutánea: 83.1 ± 7.2 años; CPRE: 77.7 ± 9.2 años; colecistectomía laparoscópica: 59.3 ± 15.6 años; colecistectomía abierta: 63.3 ± 12.6 años; $p < 0.0001$.

5.1.2.-Sexo

No existieron diferencias significativas en el sexo en función del tratamiento. (Tabla 118).

SEXO	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	112	62(55.4)	22	11(50.0)	32	16(50.0)	168	97(57.7)	80	50(62.5)	0.694
-Mujeres		50(44.6)		11(50.0)		16(50.0)		71(42.3)		30(37.5)	

Tabla 118. Análisis del sexo por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.2-Antecedentes médicos

5.2.1.-Hábitos tóxicos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco o de alcohol en función del tratamiento. (Tabla 119).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco											
-No	68	36(52.9)	8	5(62.5)	20	10(50.0)	156	82(52.6)	74	41(55.4)	0.141
-Exfumador		25(36.8)		3(37.5)		8(40.0)		38(24.4)		20(27.0)	
-Fumador		7(10.3)		0(0.0)		2(10.0)		36(23.1)		13(17.6)	
Alcohol											
-No	68	54(79.4)	8	7(87.5)	20	13(65.0)	156	138(88.5)	74	61(82.4)	0.177
-Exbebedor		5(7.4)		0(0.0)		2(10.0)		2(1.3)		3(4.1)	
-Bebedor		9(13.2)		1(12.5)		5(25.0)		16(10.3)		10(13.5)	

Tabla 119. Análisis de los hábitos tóxicos por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia de los antecedentes médicos analizados fue significativamente diferente en función del tratamiento en el caso de la hipertensión arterial, la *diabetes mellitus*, la dislipemia, el sobrepeso y/u obesidad, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal crónica. En cambio, los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica y/o cirrosis y tumores malignos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en su frecuencia en función del tratamiento. (Tabla 120).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	112	79(70.5)	22	17(77.3)	32	22(68.8)	168	74(44.0)	80	42(52.5)	<0.0001
<i>Diabetes mellitus</i>	112	35(31.3)	22	7(31.8)	32	10(31.3)	168	26(15.5)	80	19(23.8)	0.020
Dislipemia	112	57(50.9)	22	13(59.1)	32	25(78.1)	168	116(69.0)	80	61(76.3)	0.001
Sobrepeso/obesidad	56	28(50.0)	9	5(56.6)	18	8(44.4)	142	39(27.5)	65	24(36.9)	0.023
Enfermedad cerebrovascular	112	21(18.8)	22	4(18.2)	32	5(15.6)	168	8(4.8)	80	9(11.3)	0.003
Cardiopatía isquémica	112	23(20.5)	22	5(22.7)	32	5(15.6)	168	13(7.7)	80	9(11.3)	0.021
Insuficiencia cardíaca	112	24(21.4)	22	5(22.7)	32	5(15.6)	168	3(1.8)	80	6(7.5)	<0.0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	112	15(13.4)	22	2(9.1)	32	3(9.4)	168	11(6.5)	80	6(7.5)	0.418
Hepatopatía crónica/cirrosis	112	4(3.6)	22	0(0.0)	32	0(0.0)	168	8(4.8)	80	4(5.0)	0.300
Insuficiencia renal crónica	112	19(17.0)	22	4(18.2)	32	6(18.8)	168	4(2.4)	80	5(6.3)	<0.0001
Tumor maligno	112	24(21.4)	22	6(27.3)	32	7(21.9)	168	22(13.1)	80	17(21.3)	0.224

Tabla 120. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados conservadoramente o mediante CPRE que en aquellos sometidos a colecistectomía, tanto laparoscópica como abierta, y

RESULTADOS

también en los pacientes tratados mediante colecistostomía percutánea que en aquellos sometidos a colecistectomía laparoscópica. (Tabla 121).

ASA	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II -Grado III-IV	112	44(39.3) 68(60.7)	22	12(54.5) 10(45.5)	32	15(46.9) 17(53.1)	168	131(78.0) 37(22.0)	80	53(66.3) 27(33.8)	<0.0001

Tabla 121. Análisis del grado ASA por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.2.4.-Antecedentes de patología biliar

La frecuencia de antecedentes de patología biliar, de patología biliar sintomática, de dolor biliar, de CAL y de pancreatitis aguda fue significativamente diferente en función del tratamiento. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en función del tratamiento en la frecuencia de antecedentes de colelitiasis, coledocolitiasis o colangitis aguda ni en la frecuencia de antecedentes de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 122).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	112	39(34.8)	22	9(40.9)	32	15(46.9)	168	93(55.4)	80	34(42.5)	0.016
Antecedentes de patología biliar sintomática	112	28(25.0%)	22	8(36.4)	32	12(37.5)	168	82(48.8)	80	26(32.5)	0.002
Antecedentes de colelitiasis	112	34(30.4)	22	7(31.8)	32	12(37.5)	168	57(33.9)	80	24(30.0)	0.912
Antecedentes de dolor biliar	112	15(13.4)	22	4(18.2)	32	5(15.6)	168	73(43.5)	80	19(23.8)	<0.0001
Antecedentes de CAL	112	12(10.7)	22	0(0.0)	32	1(3.1)	168	2(1.2)	80	3(3.8)	0.004
Antecedentes de coledocolitiasis	112	9(8.0)	22	4(18.2)	32	2(6.3)	168	10(6.0)	80	4(5.0)	0.397
Antecedentes de colangitis aguda	112	2(1.8)	22	1(4.5)	32	2(6.3)	168	3(1.8)	80	0(0.0)	0.221
Antecedentes de pancreatitis aguda	112	13(11.6)	22	4(18.2)	32	7(21.9)	168	8(4.8)	80	7(8.8)	0.019
Antecedentes de colecistostomía percutánea	112	1(0.9)	22	0(0.0)	32	0(0.0)	168	0(0.0)	80	0(0.0)	0.623
Antecedentes de CPRE	112	11(9.8)	22	5(22.7)	32	5(15.6)	168	15(8.9)	80	8(10.0)	0.399

Tabla 122. Análisis de los antecedentes de patología biliar por tipo de tratamiento del episodio índice.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice fue significativamente superior en aquellos sometidos a tratamiento conservador y colecistostomía percutánea que en aquellos sometidos a colecistectomía laparoscópica. En cambio, el tiempo entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice no fue significativamente diferente según el tratamiento. (Tabla 123).

RESULTADOS

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	36	50.5±72.9	9	67.2±131.3	15	39.6±41.4	88	17.7±47.6	34	35.4±55.4	0.023
Diagnóstico del primer síntoma biliar	25	72.3±111.8	7	103.4±145.0	10	76.3±70.5	64	34.0±78.1	22	34.9±45.6	0.088

Tabla 123. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.3.-Episodio índice

5.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas del episodio índice en función del tratamiento, excepto en la de ictericia, en la de hipotensión arterial al diagnóstico y en la de ingreso en UVI o administración de vasoactivos. (Tabla 124).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	112	30(26.8)	22	6(27.3)	32	9(28.1)	168	33(19.6)	80	28(35.0)	0.133
Dolor abdominal típico biliar	112	109(97.3)	22	21(95.5)	32	32(100.0)	168	167(99.4)	80	80(100.0)	0.193
Signo de Murphy clínico	112	68(60.7)	22	14(63.6)	32	21(65.6)	167	114(68.3)	80	56(70.0)	0.662
Náuseas/vómitos	112	78(69.6)	22	12(54.5)	32	27(84.4)	168	123(73.2)	80	58(72.5)	0.185
Ictericia	112	10(8.9)	22	0(0.0)	32	11(34.4)	168	10(6.0)	80	55(6.3)	<0.0001
Hipotensión al diagnóstico	112	10(8.9)	22	4(18.2)	32	4(12.5)	168	2(1.2)	80	2(2.5)	0.001
SIRS al diagnóstico	112	32(28.6)	22	7(31.8)	32	9(28.1)	167	44(26.3)	80	27(33.8)	0.817
Necesidad de UVI/vasoactivos	112	6(5.4)	22	2(9.1)	32	3(9.4)	168	1(0.6)	80	5(6.3)	0.017

Tabla 124. Análisis de las manifestaciones clínicas por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación mostró diferencias estadísticamente significativas en función del tratamiento en la cifra de leucocitos, bilirrubina total y directa, GOT, GPT y creatinina, mientras que no las mostró en el resto de parámetros. (Tabla 125).

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	111	12836.9±4665.1	21	15961.9±7515.8	31	11577.1±4582.3	168	11774.1±4121.8	80	13205.0±5253.6	0.001
PCR (mg/l)	27	70.2±75.3	5	180.4±103.0	7	41.6±39.3	42	86.5±106.3	36	95.6±97.2	0.111
Bilirrubina total (mg/dl)	89	1.9±1.4	13	1.5±0.7	27	4.2±3.5	146	1.5±1.4	69	1.6±1.3	<0.0001
Bilirrubina directa (mg/dl)	14	1.1±1.2	1	0.8	12	2.9±2.3	18	1.0±1.1	10	0.7±0.4	0.002
GOT (U/l)	106	111.8±214.8	20	52.9±60.8	31	196.1±178.3	161	90.8±166.4	76	79.2±122.2	0.010
GPT (U/l)	98	84.4±143.3	18	50.3±69.6	29	183.4±162.5	154	91.0±173.0	70	74.2±100.8	0.010
GGT (U/l)	2	163.5±153.4	1	27.0	4	623.5±373.3	8	185.0±369.8	5	331.6±266.3	0.273
FA (U/l)	2	111.0±63.6	1	50.0	2	203.5±61.5	8	132.0±149.9	4	216.8±109.4	0.681
Creatinina (mg/dl)	107	1.0±0.9	21	1.3±0.6	31	1.0±0.5	165	0.8±0.2	80	1.0±0.4	0.001
INR	77	1.2±0.7	13	1.8±2.6	24	1.6±1.4	97	1.2±0.5	48	1.4±1.6	0.117
pH	44	7.4±0.1	6	7.4±0.1	8	7.4±0.0	31	7.4±0.1	17	7.4±0.1	0.193

Tabla 125. Análisis de los datos de laboratorio en el momento de la presentación por tipo de tratamiento del episodio índice.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación se observaron diferencias significativas en función del tratamiento en la cifra de leucocitos, bilirrubina total y directa, GPT, FA y creatinina, mientras que no se observaron en el resto de parámetros. (Tabla 126).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	82	10637.8±4408.8	19	13652.6±4246.6	27	9200.0±4113.9	121	9852.9±4565.7	63	12065.1±5568.3	0.001
PCR (mg/l)	48	124.4±87.1	11	211.3±137.3	20	135.3±101.9	59	125.0±96.1	31	149.9±94.6	0.075
Bilirrubina total (mg/dl)	74	1.8±1.7	13	1.5±1.5	26	4.0±3.3	107	1.5±1.3	53	1.5±1.0	<0.0001
Bilirrubina directa (mg/dl)	38	0.8±0.9	7	0.8±1.3	23	2.2±2.0	60	0.9±1.2	29	0.7±0.5	<0.0001
GOT (U/l)	79	66.3±79.9	14	102.1±181.2	26	132.9±121.8	111	69.1±102.2	54	64.7±136.2	0.060
GPT (U/l)	79	83.6±100.2	13	134.7±206.1	26	193.5±153.5	107	105.2±154.4	51	77.5±115.1	0.005
GGT (U/l)	59	175.5±317.7	10	176.7±145.7	23	381.9±387.8	80	238.6±296.9	36	204.4±161.8	0.066
FA (U/l)	57	126.9±92.8	10	140.1±67.9	23	259.0±231.0	76	130.2±98.8	37	139.4±151.0	0.001
Creatinina (mg/dl)	79	1.2±1.1	18	1.7±0.9	27	1.3±0.6	111	0.9±0.2	60	1.1±0.4	<0.0001
INR	56	1.3±0.7	14	1.2±0.1	22	1.6±1.0	90	1.2±0.8	41	1.3±0.7	0.412
pH	18	7.4±0.1	5	7.4±0.1	5	7.4±0.1	12	7.3±0.1	11	7.3±0.1	0.388

Tabla 126. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función del tratamiento, salvo en la frecuencia con que se observó distensión vesicular, dilatación de la vía biliar, coledocolitiasis, alteración de la señal de la grasa perivesicular, abscesos intraabdominales y derrame pleural. (Tabla 127).

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	112	111(99.1)	22	22(100.0)	32	32(100.0)	168	168(100.0)	80	78(97.5)	0.248
Distensión vesicular	112	67(59.8)	22	18(81.8)	31	23(74.2)	167	87(52.1)	80	43(53.8)	0.021
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	112	108(96.4)	22	21(95.5)	31	28(90.3)	167	154(92.2)	80	72(90.0)	0.391
Líquido perivesicular	112	24(21.4)	22	8(36.4)	31	10(32.3)	167	37(22.2)	80	17(21.3)	0.403
Signo de Murphy ecográfico	111	21(18.9)	22	4(18.2)	31	8(25.8)	167	44(26.3)	80	10(12.5)	0.129
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	112	1(0.9)	22	0(0.0)	32	0(0.0)	167	2(1.2)	80	1(1.3)	0.878
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	112	0(0.0)	22	0(0.0)	32	0(0.0)	167	0(0.0)	80	2(2.5)	0.158
Perforación vesicular	112	1(0.9)	22	1(4.5)	32	0(0.0)	167	2(1.2)	80	3(3.8)	0.387
Dilatación de la vía biliar	112	13(11.6)	22	1(4.5)	32	22(68.8)	167	26(15.6)	79	9(11.4)	<0.0001
Coledocolitiasis	112	1(0.9)	22	0(0.0)	32	11(34.4)	167	4(2.4)	79	1(1.3)	<0.0001
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	112	3(2.7)	22	0(0.0)	32	1(3.1)	167	1(0.6)	80	4(5.0)	0.189
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	112	6(5.4)	22	4(18.2)	32	2(6.3)	167	12(7.2)	80	15(18.8)	0.016
Inflamación de estructuras adyacentes	112	2(1.8)	22	0(0.0)	32	0(0.0)	167	0(0.0)	80	2(2.5)	0.179
Absceso intraabdominal	112	6(5.4)	22	9(40.9)	32	1(3.1)	167	7(4.2)	80	6(7.5)	<0.0001
Líquido libre intraabdominal	112	20(17.9)	22	7(31.8)	32	10(31.3)	167	28(16.8)	80	23(28.8)	0.066
Derrame pleural	112	13(11.6)	22	9(40.9)	32	6(18.8)	167	15(9.0)	80	8(10.0)	0.005
Neumoperitoneo	112	0(0.0)	22	0(0.0)	32	0(0.0)	167	1(0.6)	80	0(0.0)	0.770

Tabla 127. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

La frecuencia de coledocolitiasis y pancreatitis aguda concurrentes con el episodio índice de CAL fue significativamente diferente en función del tratamiento, con predominio de ambas en los pacientes sometidos a CPRE. (Tabla 128).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	112	2(1.8)	22	0(0.0)	32	19(90.6)	168	0(0.0)	80	0(0.0)	<0.0001
Pancreatitis aguda	112	17(15.2)	22	0(0.0)	32	10(31.3)	168	10(6.0)	80	8(10.0)	<0.0001

Tabla 128. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.3.5.-Gravedad

La gravedad de la CAL fue significativamente diferente según el tratamiento. (Tabla 129).

GRAVEDAD	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I		90(80.4)		7(31.8)		22(68.8)		143(85.1)		52(65.0)	<0.0001
-Grado II	112	16(14.3)	22	10(45.5)	32	3(9.4)	168	24(14.3)	80	22(27.5)	
-Grado III		6(5.4)		5(22.7)		7(21.9)		1(0.6)		6(7.5)	

Tabla 129. Análisis de la gravedad por tipo tratamiento del episodio índice.

RESULTADOS

5.3.6.-Tratamiento

La colecistectomía diferida fue significativamente más frecuente entre los pacientes intervenidos por vía laparoscópica, mientras que la colecistectomía temprana y urgente lo fueron entre aquellos intervenidos por vía abierta. (Tabla 130).

COLECISTECTOMÍA	COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Diferida	168	151(89.9)	80	63(78.8)	0.017
-Temprana		17(10.1)		17(21.3)	
Urgente	168	11(6.5)	80	14(17.5)	0.007

Tabla 130. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por tipo de tratamiento del episodio índice.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía no fue significativamente diferente entre los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica y abierta: colecistectomía laparoscópica: 143.7 ± 129.5 días; colecistectomía abierta: 200.1 ± 342.8 días; p = 0.063.

5.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La colecistectomía, tanto laparoscópica, como laparoscópica convertida a abierta, como abierta directa, se asoció a una frecuencia global de complicaciones significativamente superior que la colecistostomía percutánea. Además, tanto la colecistectomía laparoscópica convertida a abierta como la colecistectomía abierta directa se asociaron a una frecuencia global de complicaciones significativamente superior que la CPRE y la colecistectomía laparoscópica. (Tabla 131).

COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO	COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CONVERTIDA A ABIERTA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA DIRECTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Complicación del tratamiento	52	3(5.8)	85	13(15.3)	202	39(19.3)	50	22(44.0)	61	28(45.9)	<0.0001

Tabla 131. Análisis de las complicaciones del tratamiento por tipo de tratamiento del episodio índice.

RESULTADOS

En los pacientes colecistectomizados, la frecuencia de cada tipo de complicación quirúrgica no mostró diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de cirugía, excepto la frecuencia de absceso intraabdominal, que fue significativamente superior en los pacientes sometidos a cirugía abierta directa que en los sometidos a cirugía laparoscópica, y la frecuencia de infección de la herida quirúrgica y de dehiscencia de sutura, que fue significativamente superior en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica convertida a abierta y a cirugía abierta directa que en los sometidos a cirugía laparoscópica. (Tabla 132).

COMPLICACIONES DE LA COLECISTECTOMÍA	COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CONVERTIDA A ABIERTA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA DIRECTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Hemorragia	202	4(2.0)	49	3(6.1)	61	4(6.5)	0.137
Perforación	202	5(2.5)	49	1(2.0)	61	5(8.2)	0.224
Lesión de la vía biliar	202	0(0.0)	49	1(2.0)	61	0(0.0)	0.156
Absceso intraabdominal	202	2(1.0)	49	2(4.1)	61	6(9.8)	0.006
Infección de la herida quirúrgica	202	0(0.0)	49	8(16.3)	61	6(9.8)	<0.0001
Seroma de la herida quirúrgica	202	8(4.0)	49	3(6.1)	61	7(11.5)	0.119
Neumonía	202	4(2.0)	49	0(0.0)	61	0(0.0)	0.173
Dehiscencia de sutura	202	0(0.0)	49	2(4.1)	61	4(6.6)	0.001
Eventración	202	12(5.9)	49	3(6.1)	61	5(8.2)	0.826
Granuloma de cuerpo extraño epigástrico	202	1(0.5)	49	0(0.0)	61	0(0.0)	0.647
Molestia cutánea abdominal	202	2(1.0)	49	3(6.1)	61	2(3.3)	0.112
Diarrea crónica	202	2(1.0)	49	0(0.0)	61	0(0.0)	0.418

Tabla 132. Análisis de las complicaciones de la colecistectomía por tipo de abordaje quirúrgico.

En los pacientes colecistectomizados, la frecuencia total de complicaciones y la frecuencia de cada tipo de complicación quirúrgica no fue significativamente diferente entre los pacientes sometidos a cirugía diferida y temprana, excepto la frecuencia de hemorragia, que fue significativamente superior en los pacientes sometidos a cirugía temprana. (Tabla 133).

COMPLICACIONES DE LA COLECISTECTOMÍA	COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Complicación	278	76 (27.3)	35	13 (37.1)	0.226
Hemorragia	277	7(2.5)	35	4(11.4)	0.028
Perforación	277	9(3.2)	35	2(5.7)	0.636
Lesión de la vía biliar	277	1(0.4)	35	0(0.0)	1.0
Absceso intraabdominal	277	7(2.5)	35	3(8.6)	0.089
Infección de la herida quirúrgica	277	13(4.7)	35	1(2.9)	1.0
Seroma de la herida quirúrgica	277	16(5.8)	35	2(5.7)	1.0
Neumonía	277	2(0.7)	35	2(5.7)	0.064
Dehiscencia de sutura	277	4(1.4)	35	2(5.7)	0.138
Eventración	277	19(6.9)	35	1(2.9)	0.711
Granuloma de cuerpo extraño epigástrico	277	1(0.4)	35	0(0.0)	1.0
Molestia cutánea abdominal	277	5(1.8)	35	2(5.7)	0.179
Diarrea crónica	277	2(0.7)	35	0(0.0)	1.0

Tabla 133. Análisis de las complicaciones de la colecistectomía por el momento de la cirugía.

RESULTADOS

En los pacientes colecistectomizados, la frecuencia total de complicaciones y la frecuencia de cada tipo de complicación quirúrgica no fue significativamente diferente entre los pacientes sometidos a colecistectomía no urgente y urgente. (Tabla 134).

COMPLICACIONES DE LA COLECISTECTOMÍA	COLECISTECTOMÍA NO URGENTE		COLECISTECTOMÍA URGENTE		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Complicación	287	79(27.5)	26	10(38.5)	0.237
Hemorragia	287	9(3.1)	25	2(8.0)	0.484
Perforación	287	9(3.1)	25	2(8.0)	0.438
Lesión de la vía biliar	287	1(0.3)	25	0(0.0)	1.0
Absceso intraabdominal	287	8(2.8)	25	2(8.0)	0.187
Infección de la herida quirúrgica	287	14(4.9)	25	0(0.0)	0.614
Seroma de la herida quirúrgica	287	17(5.9)	25	1(4.0)	1.0
Neumonía	287	3(1.0)	25	1(4.0)	0.285
Dehiscencia de sutura	287	5(1.7)	25	1(4.0)	0.397
Eventración	287	19(6.6)	25	1(4.0)	1.0
Granuloma de cuerpo extraño epigástrico	287	1(0.3)	25	0(0.0)	1.0
Molestia cutánea abdominal	287	5(1.7)	25	2(8.0)	0.101
Diarrea crónica	287	2(0.7)	25	0(0.0)	1.0

Tabla 134. Análisis de las complicaciones de la colecistectomía por el carácter urgente de la cirugía.

5.4.-Anatomía patológica vesicular

En los pacientes colecistectomizados se observó mayor frecuencia de colecistitis aguda y de colecistitis aguda y crónica entre los pacientes intervenidos por vía abierta y mayor frecuencia de colecistitis crónica entre los pacientes intervenidos por vía laparoscópica. (Tabla 135).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	166	2(1.2)	79	1(1.3)	0.006
-Colecistitis aguda		20(12.0)		19(24.1)	
-Colecistitis aguda y crónica		15(9.0)		16(20.3)	
-Colecistitis crónica		128(77.1)		42(53.2)	
-Neoplasia vesicular		1(0.6)		1(1.3)	

Tabla 135. Análisis de la anatomía patológica vesicular por tipo tratamiento del episodio índice.

5.5.-Recurrencias

5.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del tratamiento ni en la frecuencia total de recurrencias, ni en la frecuencia de recurrencias complicadas ni en la frecuencia de cada tipo de recurrencia por separado. (Tabla 136).

RESULTADOS

RECORRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTTRATAMIENTO)	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	92	23(25.0)	11	4(36.4)	23	4(17.4)	60	20(33.3)	136	39(28.7)	0.349
Recurrencia complicada	92	16(17.4)	11	3(27.3)	23	2(8.7)	60	16(26.7)	136	20(14.7)	0.093
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	92	10(10.9)	11	1(9.1)	23	2(8.7)	60	6(10.0)	136	22(16.2)	0.719
Recurrencia de CAL	92	12(13.0)	11	3(27.3)	23	2(8.7)	60	14(23.3)	136	17(12.5)	0.088
Recurrencia de coledocolitiasis	92	1(1.1)	11	0(0.0)	23	0(0.0)	60	0(0.0)	136	1(0.7)	0.916
Recurrencia de colangitis aguda	92	1(1.1)	11	1(9.1)	23	0(0.0)	60	0(0.0)	136	0(0.0)	0.253
Recurrencia de pancreatitis aguda	92	6(6.5)	11	0(0.0)	23	0(0.0)	60	2(3.3)	136	5(3.7)	0.513

Tabla 136. Análisis de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento) por tipo de tratamiento del episodio índice.

Tanto el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia como el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada fueron significativamente superiores en los pacientes tratados conservadoramente que en aquellos sometidos a colecistectomía laparoscópica. (Tabla 137).

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECORRENCIA (MESES)	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	22	13.5±13.9	4	20.9±22.1	4	5.0±3.3	36	4.4±5.9	20	6.7±13.7	0.009
Primera recurrencia complicada	16	15.6±15.4	3	19.3±26.8	2	4.8±5.4	20	3.6±4.8	16	6.1±13.9	0.037

Tabla 137. Análisis del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, el total de recurrencias postratamiento, el total de recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de dolor biliar, CAL y pancreatitis aguda postratamiento presentaron una frecuencia significativamente diferente en función del tratamiento. (Tabla 138).

RECORRENCIAS POSTTRATAMIENTO	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	92	23(25.0)	11	4(36.4)	23	4(17.4)	136	3(2.2)	60	0(0.0)	<0.0001
Recurrencia complicada	92	16(17.4)	11	3(27.3)	23	2(8.7)	136	0(0.0)	60	0(0.0)	<0.0001
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	92	10(10.9)	11	1(9.1)	23	1(4.3)	136	3(2.2)	60	0(0.0)	0.013
Recurrencia de CAL	92	12(13.0)	11	3(27.3)	23	2(8.7)	136	0(0.0)	60	0(0.0)	<0.0001
Recurrencia de coledocolitiasis	92	1(1.1)	11	0(0.0)	23	0(0.0)	136	0(0.0)	60	0(0.0)	0.774
Recurrencia de colangitis aguda	92	1(1.1)	11	1(9.1)	23	0(0.0)	136	0(0.0)	60	0(0.0)	0.253
Recurrencia de pancreatitis aguda	92	6(6.5)	11	0(0.0)	23	0(0.0)	136	0(0.0)	60	0(0.0)	0.009

Tabla 138. Análisis de las recurrencias postratamiento por tipo de tratamiento del episodio índice.

5.6.-Estancia hospitalaria

Tanto el tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice, como el asociado a recurrencias, como el total fueron significativamente diferentes en función del tratamiento. En cambio, el tiempo de estancia hospitalaria derivado de la realización de colecistectomía diferida no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados mediante colecistectomía laparoscópica y mediante colecistectomía abierta. (Tabla 139).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	112	9.6±4.4	22	16.6±6.8	31	13.1±6.4	168	8.7±4.0	80	11.5±11.6	<0.0001
Recurrencias	112	4.6±11.0	22	13.8±16.3	32	4.2±8.6	168	2.6±5.6	80	7.9±15.3	<0.0001
Colecistectomía diferida	111	0	22	0	32	0	146	4.6±4.1	78	5.2±5.9	1.0*
Total	111	14.3±12.1	22	30.4±17.3	31	17.6±11.6	146	16.1±8.7	78	24.7±19.1	<0.0001

*Comparación referida únicamente a los grupos colecistectomía laparoscópica y colecistectomía abierta.

Tabla 139. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por tipo tratamiento del episodio índice.

5.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue significativamente superior en los pacientes sometidos a tratamiento conservador, colecistostomía percutánea o CPRE que en los sometidos a colecistectomía laparoscópica o abierta. La mortalidad de origen biliar durante el tiempo de seguimiento fue significativamente superior en los pacientes sometidos a tratamiento conservador o CPRE que en aquellos sometidos a colecistectomía laparoscópica (Tabla 140).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO CONSERVADOR		COLECISTOSTOMÍA PERCUTÁNEA		CPRE		COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA		COLECISTECTOMÍA ABIERTA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Global	112	37(33.0)	22	5(22.7)	32	8(25.0)	168	4(2.4)	80	4(5.0)	<0.0001
De origen biliar	96	9(9.4)	18	0(0.0)	28	2(7.1)	168	0(0.0)	80	3(3.8)	<0.0001

Tabla 140. Análisis de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento por tipo tratamiento del episodio índice.

6.- ANÁLISIS POR REALIZACIÓN O NO DE COLECISTECTOMÍA Y MOMENTO DE LA MISMA

6.1.-Características demográficas

6.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos colecistectomizados, tanto de forma diferida como temprana: no colecistectomizados: 78.9 ± 11.3 años; colecistectomía diferida: 62.5 ± 14.2 años; colecistectomía temprana: 58.6 ± 17.0 años; p < **0.0001**.

6.1.2.-Sexo

No existieron diferencias significativas en el sexo de los pacientes en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma. (Tabla 141).

SEXO	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	174	93(53.4)	278	163(58.6)	35	23(65.7)	0.321
-Mujeres		81(46.6)		115(41.4)		12(34.3)	

Tabla 141. Análisis del sexo por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.2.-Antecedentes médicos

6.2.1.-Hábitos tóxicos

El porcentaje de exfumadores fue significativamente superior en los pacientes no intervenidos que en aquellos sometidos a cirugía temprana y el de fumadores en los pacientes sometidos a cirugía temprana que en aquellos no intervenidos o sometidos a cirugía diferida. En cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma. (Tabla 142).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco							
-No	103	54(52.4)	262	145(55.3)	29	15(51.7)	0.001
-Exfumador		40(38.8)		75(28.6)		3(10.3)	
-Fumador		9(8.7)		42(16.0)		11(37.9)	
Alcohol							
-No	103	80(77.7)	262	223(85.1)	29	23(79.3)	0.102
-Exbebedor		8(7.8)		13(5.0)		0(0.0)	
-Bebedor		15(14.6)		26(9.9)		6(20.7)	

Tabla 142. Análisis de los hábitos tóxicos por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia de hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, sobrepeso y/u obesidad, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica fue significativamente mayor en los pacientes no intervenidos que en aquellos sometidos a cirugía diferida (y en el caso de la frecuencia de hipertensión arterial y de insuficiencia cardíaca, también significativamente superior que en aquellos sometidos a cirugía temprana). En cambio, la frecuencia de dislipemia fue significativamente superior en los pacientes sometidos a cirugía diferida que en aquellos no intervenidos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma en la frecuencia del resto de antecedentes médicos analizados. (Tabla 143).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	174	123(70.7)	278	142(51.1)	35	18(51.4)	< 0.0001
<i>Diabetes mellitus</i>	174	54(31.0)	278	51(18.3)	35	7(20.0)	0.007
Dislipemia	174	102(58.6)	278	196(70.5)	35	24(68.6)	0.033
Sobrepeso/obesidad	86	42(48.8)	245	77(31.4)	21	10(47.6)	0.009
Enfermedad cerebrovascular	174	30(17.2)	278	21(7.6)	35	5(14.3)	0.006
Cardiopatía isquémica	174	33(19.0)	278	27(9.7)	35	3(8.6)	0.012
Insuficiencia cardíaca	174	34(19.5)	278	14(5.0)	35	1(2.9)	< 0.0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	174	21(12.1)	278	21(7.6)	35	2(5.7)	0.206
Hepatopatía crónica/cirrosis	174	5(2.9)	278	10(3.6)	35	3(8.6)	0.262
Insuficiencia renal crónica	174	30(17.2)	278	18(6.5)	35	1(2.9)	< 0.0001
Tumor maligno	174	40(23.0)	278	46(16.5)	35	3(8.6)	0.069

Tabla 143. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía, tanto diferida como temprana. (Tabla 144).

ASA	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	174	74(42.5)	278	198(71.2)	35	27(77.1)	<0.0001
-Grado III-IV		100(57.5)		80(28.8)		8(22.9)	

Tabla 144. Análisis del grado ASA por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.2.4.-Antecedentes de patología biliar

Los antecedentes de patología biliar, los antecedentes de patología biliar sintomática y los antecedentes de dolor biliar fueron significativamente más frecuentes en los pacientes sometidos a colecistectomía diferida que en los no colecistectomizados. En cambio, los antecedentes de CAL y pancreatitis aguda fueron significativamente más frecuentes en los pacientes no colecistectomizados que en los sometidos a colecistectomía diferida (y, en el caso de los antecedentes de pancreatitis aguda, también significativamente más frecuentes en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana que en aquellos sometidos a colecistectomía diferida). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma en la frecuencia de antecedentes de colelitiasis, coledocolitiasis o colangitis aguda ni en la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 145).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	174	69(39.7)	278	145(52.2)	35	17(48.6)	0.035
Antecedentes de patología biliar sintomática	174	53(30.5)	278	121(43.5)	35	14(40.0)	0.021
Antecedentes de coledocolitiasis	174	59(33.9)	278	95(34.2)	35	13(37.1)	0.933
Antecedentes de dolor biliar	174	26(14.9)	278	102(36.7)	35	10(28.6)	<0.0001
Antecedentes de CAL	174	15(8.6)	278	6(2.2)	35	0(0.0)	0.002
Antecedentes de coledocolitiasis	174	18(10.3)	278	18(6.5)	35	2(5.7)	0.293
Antecedentes de colangitis aguda	174	5(2.9)	278	6(2.2)	35	0(0.0)	0.389
Antecedentes de pancreatitis aguda	174	25(14.4)	278	12(4.3)	35	6(17.1)	<0.0001
Antecedentes de colecistostomía percutánea	174	2(1.1)	278	1(0.4)	35	0(0.0)	0.490
Antecedentes de CPRE	174	24(13.8)	278	28(10.1)	35	3(8.6)	0.415

Tabla 145. Análisis de los antecedentes de patología biliar por realización de colecistectomía y momento de la misma.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de coledocolitiasis y el episodio índice, así como el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice, fueron significativamente superiores en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía diferida. (Tabla 146).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de coledocolitiasis	65	49.6±74.8	140	24.3±53.6	16	37.6±66.9	0.023
Diagnóstico del primer síntoma biliar	46	76.0±103.5	97	33.3±70.9	13	43.4±61.0	0.015

Tabla 146. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.-Episodio índice

6.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en clínica del episodio índice en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma, excepto en la frecuencia de hipotensión arterial al diagnóstico, que fue significativamente más frecuente en los pacientes no intervenidos que en aquellos sometidos a cirugía diferida, y en la frecuencia

RESULTADOS

de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos, que fue significativamente más frecuente en los pacientes no intervenidos o sometidos a cirugía temprana que en aquellos sometidos a cirugía diferida. El signo de Murphy presentó una mayor frecuencia próxima a la significación estadística en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana que en aquellos no colecistectomizados o sometidos a colecistectomía diferida. (Tabla 147).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	174	47(27.0)	278	77(27.7)	35	7(20.0)	0.625
Dolor abdominal típico biliar	174	170(97.7)	278	277(99.6)	35	34(97.1)	0.119
Signo de Murphy clínico	174	110(63.2)	277	177(63.9)	35	29(82.9)	0.071
Náuseas/vómitos	174	123(70.7)	278	200(71.9)	35	23(65.7)	0.740
Ictericia	174	22(12.6)	278	25(9.0)	35	3(8.6)	0.435
Hipotensión al diagnóstico	174	20(11.5)	278	4(1.4)	35	1(2.9)	<0.0001
SIRS al diagnóstico	174	51(29.3)	277	84(30.3)	35	10(28.6)	0.960
Necesidad de UVI/vasoactivos	174	12(6.9)	278	6(2.2)	35	4(11.4)	0.008

Tabla 147. Análisis de las manifestaciones clínicas por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma, salvo en la cifra de leucocitos, bilirrubina total y creatinina. (Tabla 148).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/ μ l)	171	12998.2±5207.0	278	11918.2±4447.1	35	13754.3±4997.8	0.016
PCR (mg/l)	40	88.9±102.3	77	86.2±94.4	19	92.6±104.3	0.966
Bilirrubina total (mg/dl)	137	2.3±2.2	247	1.9±1.8	30	1.6±1.3	0.032
Bilirrubina directa (mg/dl)	28	1.9±1.9	40	1.7±1.7	3	1.4±1.0	0.852
GOT (U/l)	165	122.2±197.0	266	118.2±216.1	34	58.9±84.5	0.238
GPT (U/l)	153	100.6±146.0	251	124.9±214.4	34	46.6±49.6	0.050
GGT (U/l)	7	406.9±385.6	16	377.9±443.6	1	51.0	0.739
FA (U/l)	5	135.8±80.0	16	186.4±141.8	0		0.461
Creatinina (mg/dl)	166	1.1±0.8	275	0.9±0.4	35	0.9±0.2	0.005
INR	120	1.4±1.2	157	1.2±1.0	30	1.3±0.9	0.641
pH	62	7.4±0.1	51	7.4±0.1	11	7.4±0.0	0.760

Tabla 148. Análisis de los datos de laboratorio en el momento de la presentación por realización de colecistectomía y momento de la misma.

RESULTADOS

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma, excepto en la cifra de creatinina. (Tabla 149).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	135	10740.7±4533.3	209	10173.7±4790.8	29	12317.2±4657.6	0.059
PCR (mg/l)	84	141.7±104.4	107	128.1±94.5	13	177.5±80.8	0.195
Bilirrubina total (mg/dl)	119	2.3±2.3	182	1.9±1.8	24	1.5±1.0	0.085
Bilirrubina directa (mg/dl)	73	1.3±1.6	117	1.2±1.4	7	0.7±0.4	0.530
GOT (U/l)	125	85.0±106.3	195	88.4±174.4	19	55.1±74.6	0.647
GPT (U/l)	124	113.6±132.8	188	126.1±171.3	18	61.9±59.8	0.223
GGT (U/l)	96	231.9±333.2	148	271.1±286.9	9	138.1±138.6	0.318
FA (U/l)	94	168.5±166.2	146	153.5±118.8	9	76.8±32.8	0.149
Creatinina (mg/dl)	131	1.3±0.9	196	1.0±0.4	27	1.0±0.5	<0.0001
INR	98	1.3±0.8	153	1.3±0.9	20	1.4±0.9	0.942
pH	31	7.4±0.1	24	7.4±0.1	11	7.3±0.0	0.427

Tabla 149. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma, salvo en la frecuencia de distensión vesicular, engrosamiento y/o edema de la pared vesicular, hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa, perforación vesicular y alteración de la señal de la grasa perivesicular. (Tabla 150).

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	174	172(98.9)	278	276(99.3)	35	35(100.0)	0.664
Distensión vesicular	173	115(66.5)	277	156(56.3)	35	17(48.6)	0.041
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	173	165(95.4)	277	259(93.5)	35	29(82.9)	0.025
Líquido perivesicular	173	45(26.0)	277	66(23.8)	35	10(28.6)	0.765
Signo de Murphy ecográfico	172	34(19.8)	277	61(22.0)	35	8(22.9)	0.828
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	174	1(0.6)	277	3(1.1)	35	2(5.7)	0.143
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	174	0(0.0)	277	0(0.0)	35	2(5.7)	0.005
Perforación vesicular	174	2(1.1)	277	2(0.7)	35	3(8.6)	0.027
Dilatación de la vía biliar	174	39(22.4)	276	66(23.9)	35	8(22.9)	0.933
Coledocolitiasis	174	14(8.0)	276	23(8.3)	35	1(2.9)	0.520
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	174	4(2.3)	277	6(2.2)	35	0(0.0)	0.670
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	174	14(8.0)	277	33(11.9)	35	8(22.9)	0.037
Inflamación de estructuras adyacentes	174	2(1.1)	277	5(1.8)	35	0(0.0)	0.505
Absceso intraabdominal	174	19(10.9)	277	23(8.3)	35	3(8.6)	0.640
Líquido libre intraabdominal	174	43(24.7)	277	64(23.1)	35	13(37.1)	0.193
Derrame pleural	174	32(18.4)	277	33(11.9)	35	6(17.1)	0.150
Neumoperitoneo	174	0(0.0)	277	1(0.4)	35	1(2.9)	0.162

Tabla 150. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

Los pacientes sometidos a colecistectomía temprana presentaron una frecuencia de coledocolitiasis concurrente con el episodio índice de CAL significativamente menor que aquellos no colecistectomizados o sometidos a colecistectomía diferida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de pancreatitis aguda concurrente con el episodio índice de CAL en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma. (Tabla 151).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	174	34(19.5)	278	36(12.9)	35	0(0.0)	0.006
Pancreatitis aguda	174	28(16.1)	278	25(9.0)	35	4(11.4)	0.073

Tabla 151. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.5.-Gravedad

La proporción de CAL de grado I fue significativamente superior entre los pacientes sometidos a colecistectomía diferida que entre los sometidos a colecistectomía temprana y la proporción de CAL de grado III fue significativamente superior entre los pacientes no colecistectomizados y sometidos a colecistectomía temprana que entre los sometidos a colecistectomía diferida. (Tabla 152).

GRAVEDAD	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I		123(70.7)		217(78.1)		21(60.0)	0.003
-Grado II	174	32(18.4)	278	53(19.1)	35	10(28.6)	
-Grado III		19(10.9)		8(2.9)		4(11.4)	

Tabla 152. Análisis de la gravedad por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.6.-Tratamiento

La frecuencia de realización de colecistostomía percutánea y de CPRE fue significativamente mayor en los pacientes no colecistectomizados que en los sometidos a colecistectomía temprana, mientras que la de realización de drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia fue significativamente mayor en los pacientes no colecistectomizados que en los sometidos a colecistectomía diferida. La colecistectomía diferida fue laparoscópica de entrada con una frecuencia significativamente superior que la temprana, mientras que ésta fue abierta de entrada con una frecuencia significativamente superior que la diferida. Del mismo modo, aunque sin alcanzar la significación estadística, la colecistectomía diferida fue finalmente laparoscópica con una frecuencia superior que la temprana, mientras que ésta fue finalmente abierta con una frecuencia superior que la diferida. La frecuencia de conversión de la vía laparoscópica a la abierta fue superior en la colecistectomía diferida que en la temprana, pero sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 153).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	174	112(64.4)	278	0(0.0)	35	0(0.0)	NA
Colecistostomía percutánea	174	26(14.9)	278	26(9.4)	35	0(0.0)	0.018
CPRE	174	37(21.3)	278	47(16.9)	35	1(2.9)	0.030
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	174	4(2.3)	278	0(0.0)	35	0(0.0)	0.016
Colecistectomía	0	0(0.0)	278	278(100.0)	35	35(100.0)	NA
-De entrada laparoscópica	0	0(0.0)	278	231(83.1)	35	21(60.0)	0.001*
-De entrada abierta		0(0.0)		47(16.9)		14(40.0)	
-Finalmente laparoscópica	0	0(0.0)	278	184(66.2)	35	18(51.4)	0.085*
-Finalmente abierta		0(0.0)		94(33.8)		17(48.6)	
-Laparoscópica convertida a abierta	0	0(0.0)	231	47(20.3)	21	3(14.3)	0.703*

*Comparación referida únicamente a los grupos colecistectomía diferida y colecistectomía temprana.

Tabla 153. Análisis del tratamiento por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a colecistectomía, tanto diferida como temprana, que en los no colecistectomizados: no colecistectomizados: 9/174 (5.2%); colecistectomía diferida: 84/278 (30.2%); colecistectomía temprana: 13/35 (37.1%); $p < 0.0001$.

6.4.-Anatomía patológica vesicular

El resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía mostró una mayor proporción de colecistitis aguda entre los pacientes sometidos a colecistectomía temprana y una mayor proporción de colecistitis crónica entre aquellos sometidos a colecistectomía diferida, siendo la diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 154).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colecistitis sin inflamación		3(1.1)		0(0.0)	<0.0001
-Colecistitis aguda		18(6.5)		29(82.9)	
-Colecistitis aguda y crónica	275	35(12.7)	35	6(17.1)	
-Colecistitis crónica		217(78.9)		0(0.0)	
-Neoplasia vesicular		2(0.7)		0(0.0)	

Tabla 154. Análisis de la anatomía patológica vesicular.

6.5.-Recurrencias

6.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

La frecuencia total de recurrencias y la frecuencia de recurrencias complicadas fueron significativamente superiores en los pacientes sometidos a colecistectomía diferida que en aquellos no colecistectomizados y en aquellos sometidos a colecistectomía temprana y también fueron significativamente superiores en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía temprana. La frecuencia de recurrencia de dolor biliar fue significativamente superior en los pacientes sometidos a colecistectomía diferida que en aquellos sometidos a colecistectomía temprana. La frecuencia de recurrencia de CAL fue significativamente superior en los pacientes no colecistectomizados o sometidos a colecistectomía diferida que en aquellos sometidos a colecistectomía temprana. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recurrencia de coledocolitiasis, colangitis aguda y pancreatitis aguda en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma. (Tabla 155).

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	174	60(34.5)	278	124(44.6)	35	2(5.7)	<0.0001
Recurrencia complicada	174	50(28.7)	278	89(32.0)	35	2(5.7)	0.005
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	174	21(12.1)	278	44(15.8)	35	0(0.0)	0.029
Recurrencia de CAL	174	39(22.4)	278	68(24.5)	35	0(0.0)	0.004
Recurrencia de coledocolitiasis	174	14(8.0)	278	27(9.7)	35	2(5.7)	0.662
Recurrencia de colangitis aguda	174	9(5.2)	278	12(4.3)	35	1(2.9)	0.809
Recurrencia de pancreatitis aguda	174	15(8.6)	278	22(7.9)	35	0(0.0)	0.204

Tabla 155. Análisis de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento) por realización de colecistectomía y momento de la misma.

El tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia y el transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada fueron significativamente superiores en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana que en los no colecistectomizados y en éstos que en los sometidos a colecistectomía diferida. (Tabla 156).

RESULTADOS

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	59	10.3±12.1	120	4.9±7.7	2	30.2±7.2	<0.0001
Primera recurrencia complicada	50	10.5±12.7	89	4.7±7.8	2	30.2±7.2	<0.0001

Tabla 156. Análisis del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, el total de recurrencias postratamiento y el total de recurrencias complicadas postratamiento fueron significativamente superiores en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía tanto temprana como diferida. Además, la frecuencia de recurrencia de dolor biliar, CAL y pancreatitis aguda postratamiento fue significativamente superior en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía diferida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la realización de colecistectomía y el momento de la misma en la frecuencia de recurrencia de coledocolitiasis y colangitis aguda postratamiento. Los pacientes sometidos a colecistectomía diferida y temprana no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia total de recurrencias postratamiento, en la frecuencia de recurrencias complicadas postratamiento ni en la frecuencia de cada tipo de recurrencia individual postratamiento. (Tabla 157).

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	127	32(25.2)	165	3(1.8)	31	0(0.0)	<0.0001
Recurrencia complicada	127	22(17.3)	165	0(0.0)	31	0(0.0)	<0.0001
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	127	13(10.2)	165	3(1.8)	31	0(0.0)	0.002
Recurrencia de CAL	127	18(14.2)	165	0(0.0)	31	0(0.0)	<0.0001
Recurrencia de coledocolitiasis	127	1(0.8)	165	0(0.0)	31	0(0.0)	0.392
Recurrencia de colangitis aguda	127	2(1.6)	165	0(0.0)	31	0(0.0)	0.153
Recurrencia de pancreatitis aguda	127	6(4.7)	165	0(0.0)	31	0(0.0)	0.003

Tabla 157. Análisis de las recurrencias postratamiento por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.6.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana que en aquellos sometidos a colecistectomía diferida, mientras que el tiempo de estancia hospitalaria asociado a recurrencias y total fueron significativamente inferiores en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana que en los no colecistectomizados o sometidos a colecistectomía diferida. (Tabla 158).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	173	11.6±6.3	278	10.8±6.7	35	15.1±20.8	0.016
Recurrencias	174	5.5±11.6	278	5.2±11.2	35	0.4±1.8	0.037
Colecistectomía diferida	173	0	252	5.4±4.5	35	0	NA
Total	172	17.2±17.7	252	21.9±14.2	35	15.7±21.9	0.001

Tabla 158. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por realización de colecistectomía y momento de la misma.

6.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía, tanto diferida como temprana y la mortalidad de origen biliar durante el tiempo de seguimiento fue significativamente superior en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía diferida. (Tabla 159).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO COLECISTECTOMÍA		COLECISTECTOMÍA DIFERIDA		COLECISTECTOMÍA TEMPRANA		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Global	174	52(29.9)	278	11(4.0)	35	0(0.0)	<0.0001
De origen biliar	150	11(7.3)	277	3(1.1)	35	0(0.0)	0.001

Tabla 159. Análisis de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento por realización de colecistectomía y momento de la misma.

7.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA

7.1.-Características demográficas

7.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de edad al diagnóstico del episodio índice entre los pacientes sin recurrencia y con ella, aunque sí una tendencia en el límite de la significación estadística hacia una media de edad superior en los pacientes con recurrencia: no recurrencia: 67.0 ± 16.2 años; recurrencia: 69.8 ± 14.7 años; $p = 0.059$.

7.1.2.-Sexo

No se encontraron diferencias significativas en el sexo de los pacientes en función de la existencia de recurrencia. (Tabla 160).

SEXO	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	301	172(57.1)	186	107(57.5)	1.0
-Mujeres		129(42.9)		79(42.5)	

Tabla 160. Análisis del sexo por la existencia de recurrencia.

7.2-Antecedentes médicos

7.2.1.-Hábitos tóxicos

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco ni en el consumo de alcohol entre los pacientes sin recurrencia y con ella. (Tabla 161).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco	235	125(53.2)	159	89(56.0)	0.526
-No		69(29.4)		49(30.8)	
-Exfumador		41(17.4)		21(13.2)	
Alcohol	235	194(82.6)	159	132(83.0)	0.768
-No		14(6.0)		7(4.4)	
-Exbebedor		27(11.5)		20(12.6)	

Tabla 161. Análisis de los hábitos tóxicos por la existencia de recurrencia.

7.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia de los diferentes antecedentes médicos analizados no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia, excepto la frecuencia de enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca, que fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia. (Tabla 162).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	301	171(56.8)	186	112(60.2)	0.459
<i>Diabetes mellitus</i>	301	61(20.3)	186	51(27.4)	0.068
Dislipemia	301	195(64.8)	186	127(68.3)	0.428
Sobrepeso/obesidad	201	67(33.3)	151	62(41.1)	0.137
Enfermedad cerebrovascular	301	27(9.0)	186	29(15.6)	0.026
Cardiopatía isquémica	301	28(9.3)	186	35(18.8)	0.002
Insuficiencia cardiaca	301	23(7.6)	186	26(14.0)	0.024
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	301	24(8.0)	186	20(10.8)	0.299
Hepatopatía crónica/cirrosis	301	13(4.3)	186	5(2.7)	0.354
Insuficiencia renal crónica	301	27(9.0)	186	22(11.8)	0.308
Tumor maligno	301	59(19.6)	186	30(16.1)	0.335

Tabla 162. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por la existencia de recurrencia.

7.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con recurrencia. (Tabla 163).

RESULTADOS

ASA	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	301	198(65.8)	186	101(54.3)	0.011
-Grado III-IV		103(34.2)		85(45.7)	

Tabla 163. Análisis del grado ASA por la existencia de recurrencia.

7.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin recurrencia y con ella en la frecuencia de antecedentes de patología biliar o de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 164).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	301	137(45.5)	186	94(50.5)	0.281
Antecedentes de patología biliar sintomática	301	114(37.9)	186	74(39.8)	0.674
Antecedentes de colelitiasis	301	105(34.9)	186	62(33.3)	0.726
Antecedentes de dolor biliar	301	80(26.6)	186	58(31.2)	0.273
Antecedentes de CAL	301	14(4.7)	186	7(3.8)	0.639
Antecedentes de coledocolitiasis	301	25(8.3)	186	13(7.0)	0.599
Antecedentes de colangitis aguda	301	6(2.0)	186	5(2.7)	0.755
Antecedentes de pancreatitis aguda	301	31(10.3)	186	12(6.5)	0.146
Antecedentes de colecistostomía percutánea	301	2(0.7)	186	1(0.5)	1.0
Antecedentes de CPRE	301	35(11.6)	186	20(10.8)	0.767

Tabla 164. Análisis de los antecedentes de patología biliar por la existencia de recurrencia.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, ni el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice ni en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice fueron significativamente diferentes entre los pacientes sin recurrencia y con ella en. (Tabla 165).

RESULTADOS

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	130	35.7±65.1	91	28.3±58.0	0.384
Diagnóstico del primer síntoma biliar	95	50.3±83.7	61	41.1±82.2	0.502

Tabla 165. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por la existencia de recurrencia.

7.3.-Episodio índice

7.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas del episodio índice en función de la existencia de recurrencia, excepto en la frecuencia de fiebre, que fue significativamente más frecuente en los pacientes con recurrencia, y de signo de Murphy clínico, que fue significativamente más frecuente en los pacientes sin recurrencia. (Tabla 166).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	301	71(23.6)	186	60(32.3)	0.036
Dolor abdominal típico biliar	301	299(99.3)	186	182(97.8)	0.208
Signo de Murphy clínico	301	207(68.8)	185	109(58.9)	0.027
Náuseas/vómitos	301	216(71.8)	186	130(69.9)	0.659
Ictericia	301	37(12.36)	186	13(7.0)	0.061
Hipotensión al diagnóstico	301	16(5.3)	186	9(4.8)	1.0
SIRS al diagnóstico	301	89(29.6)	185	56(30.3)	0.870
Necesidad de UVI/vasoactivos	301	12(4.0)	186	10(5.4)	0.473

Tabla 166. Análisis de las manifestaciones clínicas por la existencia de recurrencia.

7.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función del desarrollo posterior de recurrencia. (Tabla 167).

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	300	12555.5±4724.5	184	12232.1±4925.7	0.472
PCR (mg/l)	89	94.2±101.7	47	76.0±88.6	0.301
Bilirrubina total (mg/dl)	253	2.1±2.0	161	1.8±1.8	0.151
Bilirrubina directa (mg/dl)	45	2.0±1.9	26	1.3±1.3	0.100
GOT (UI/l)	289	109.1±165.7	176	125.4±252.5	0.401
GPT (UI/l)	271	111.1±166.4	167	109.2±213.2	0.916
GGT (UI/l)	15	393.7±409.7	9	337.8±445.6	0.757
FA (UI/l)	13	201.7±149.1	8	129.9±79.7	0.227
Creatinina (mg/dl)	294	1.0±0.6	182	1.0±0.4	0.701
INR	194	1.2±0.9	113	1.4±1.4	0.326
pH	68	7.4±0.1	56	7.4±0.1	0.862

Tabla 167. Análisis de los datos de laboratorio en el momento de la presentación por la existencia de recurrencia.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos en función de la existencia de recurrencia, excepto en la cifra de GOT, que fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron recurrencia. (Tabla 168).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	224	10520.1±4591.0	149	10583.9±4904.4	0.898
PCR (mg/l)	121	135.2±99.3	83	139.1±97.3	0.780
Bilirrubina total (mg/dl)	195	2.0±2.0	130	2.1±1.9	0.671
Bilirrubina directa (mg/dl)	121	1.1±1.3	76	1.4±1.6	0.099
GOT (UI/l)	203	68.5±85.2	136	110.3±207.5	0.027
GPT (UI/l)	197	108.7±135.5	133	131.5±177.3	0.209
GGT (UI/l)	151	256.3±332.6	102	244.4±251.8	0.758
FA (UI/l)	148	156.2±131.8	101	156.6±146.3	0.980
Creatinina (mg/dl)	213	1.1±0.8	141	1.1±0.5	0.568
INR	168	1.3±0.9	103	1.3±0.8	0.895
pH	43	7.4±0.1	23	7.4±0.1	0.355

Tabla 168. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación por la existencia de recurrencia.

7.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función del desarrollo posterior de recurrencia. (Tabla 169).

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	301	300(99.7)	186	183(98.4)	0.158
Distensión vesicular	299	178(59.5)	186	110(59.1)	1.0
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	299	278(93.0)	186	175(91.4)	0.632
Líquido perivesicular	299	76(25.4)	186	45(24.2)	0.762
Signo de Murphy ecográfico	299	61(20.4)	185	42(22.7)	0.548
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	300	4(1.3)	186	2(1.1)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	300	2(0.7)	186	0(0.0)	0.527
Perforación vesicular	300	5(1.7)	186	2(1.1)	0.713
Dilatación de la vía biliar	299	74(24.7)	186	39(21.0)	0.338
Coledocolitiasis	299	25(8.4)	186	13(7.0)	0.585
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	300	6(2.0)	186	4(2.2)	1.0
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	300	33(11.0)	186	22(11.8)	0.779
Inflamación de estructuras adyacentes	300	3(1.0)	186	4(2.2)	0.436
Absceso intraabdominal	300	25(8.3)	186	20(10.8)	0.371
Líquido libre intraabdominal	300	68(22.7)	186	52(28.0)	0.189
Derrame pleural	300	42(14.0)	186	29(15.6)	0.629
Neumoperitoneo	300	2(0.7)	186	0(0.0)	0.527

Tabla 169. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por la existencia de recurrencia.

7.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia en la frecuencia de patología biliopancreática concurrente con episodio índice. (Tabla 170).

RESULTADOS

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	301	47(15.6)	186	23(12.4)	0.321
Pancreatitis aguda	301	37(12.3)	186	20(10.8)	0.608

Tabla 170. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por la existencia de recurrencia.

7.3.5.-Gravedad

La proporción de los distintos grados de gravedad de la CAL no fue significativamente diferente entre los pacientes con recurrencia y los pacientes sin ella. (Tabla 171).

GRAVEDAD	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	301	224(74.4)	186	137(73.7)	0.982
-Grado II		58(19.3)		37(19.9)	
-Grado III		19(6.3)		12(6.5)	

Tabla 171. Análisis de la gravedad por la existencia de recurrencia.

7.3.6.-Tratamiento

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia con que se emplearon los distintos tipos de tratamiento en función de la existencia de recurrencia, salvo en el caso de la colecistostomía percutánea, que fue llevada a cabo de forma significativamente más frecuente en los pacientes con recurrencia. En los pacientes colecistectomizados, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia con que la cirugía fue de entrada laparoscópica o abierta en función de la existencia de recurrencia, finalmente la cirugía fue laparoscópica de forma significativamente más frecuente entre los que no presentaron recurrencia y abierta entre los que sí la presentaron. La proporción de colecistectomías laparoscópicas que precisó de conversión a la vía abierta no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia y los que la presentaron. (Tabla 172).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	301	76(25.2)	186	36(19.4)	0.133
Colecistostomía percutánea	301	22(7.3)	186	30(16.1)	0.002
CPRE	301	57(18.9)	186	28(15.1)	0.273
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	301	3(1.0)	186	1(0.5)	1.0
Colecistectomía	301	187(62.1)	186	126(67.7)	0.209
-De entrada laparoscópica	187	156(83.4)	126	96(76.2)	0.113
-De entrada abierta		31(16.6)		30(23.8)	
-Finalmente laparoscópica	187	129(69.0)	126	73(57.9)	0.045
-Finalmente abierta		58(31.0)		53(42.1)	
-Laparoscópica convertida a abierta	156	27(17.3)	96	23(24.0)	0.262

Tabla 172. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia.

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, la proporción de pacientes en que fue empleado cada tipo de tratamiento no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia. (Tabla 173).

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Tratamiento conservador		69(29.7)		23(25.3)	0.349
-Colecistostomía percutánea		7(3.0)		4(4.4)	
-CPRE		19(8.2)		4(4.4)	
-Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	232	0(0.0)	91	1(1.1)	
-Colecistectomía laparoscópica		97(41.8)		39(42.9)	
-Colecistectomía abierta		40(17.2)		20(22.0)	

Tabla 173. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia en pacientes sometidos a un solo tratamiento a lo largo de toda su evolución.

La ausencia de colecistectomía no presentó una frecuencia significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia. La colecistectomía diferida fue significativamente más frecuente entre los pacientes con recurrencia, mientras que la colecistectomía temprana y urgente se llevaron a cabo con una frecuencia significativamente superior en los pacientes que no presentaron recurrencia. (Tabla 174).

RESULTADOS

COLECISTECTOMÍA	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No	301	114(37.9)	186	60(32.3)	<0.0001
-Diferida		154(51.2)		124(66.7)	
-Temprana		33(11.0)		2(1.1)	
Urgente	301	22(7.3)	186	4(2.2)	0.014

Tabla 174. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por la existencia de recurrencia.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue significativamente superior en los pacientes con recurrencia: no recurrencia: 128.2 ± 151.8 días; recurrencia: 232.0 ± 281.4 días; $p < 0.0001$.

7.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia: no recurrencia: 55/301 (18.3%); recurrencia: 51/186 (27.4%); $p = 0.017$.

7.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía en función de la existencia de recurrencia. (Tabla 175).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	185	1(0.5)	125	2(1.6)	0.074
-Colecistitis aguda		36(19.5)		11(8.8)	
-Colecistitis aguda y crónica		26(14.1)		15(12.0)	
-Colecistitis crónica		121(65.4)		96(76.8)	
-Neoplasia vesicular		1(0.5)		1(0.8)	

Tabla 175. Análisis de la anatomía patológica vesicular por la existencia de recurrencia.

7.5.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia. En cambio, el tiempo de estancia hospitalaria derivado de la realización de colecistectomía diferida y el tiempo de estancia hospitalaria total fueron significativamente superiores en los pacientes con recurrencia. (Tabla 176).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	300	11.1±7.9	186	11.8±9.2	0.325
Recurrencias	301	0	186	12.9±14.7	NA
Colecistectomía diferida	280	2.5±3.4	180	3.9±5.3	0.002
Total	279	13.7±8.5	180	28.9±17.8	<0.0001

Tabla 176. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por la existencia de recurrencia.

7.6.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad de origen biliar durante el tiempo seguimiento fue significativamente superior en los pacientes con recurrencia, mientras que la mortalidad global durante el tiempo de seguimiento no presentó diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia. (Tabla 177).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO RECURRENCIA		RECURRENCIA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	301	37(12.3)	186	26(14.0)	0.590
De origen biliar	284	5(1.8)	178	9(5.1)	0.044

Tabla 177. Análisis de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento por la existencia de recurrencia.

7.7.-Análisis multivariante

El modelo multivariante para la predicción del desarrollo de recurrencia incluyó 414 pacientes. En la tabla 178 se recogen las variables incluidas en el mismo, junto con su significación estadística y la OR de cada una de sus categorías respecto a la basal, así como la significación

RESULTADOS

estadística global del modelo. El porcentaje de casos en los que el modelo construido fue capaz de predecir correctamente en nuestra muestra la aparición de recurrencia fue del 65.9%.

Las variables que resultaron ser predictoras del riesgo de recurrencia en nuestro modelo fueron la edad, el antecedente personal de cardiopatía isquémica, el tratamiento del episodio índice y la realización de colecistectomía temprana. Los pacientes de 75 ó más años presentaron un riesgo de recurrencia 2.2 (IC 95%: 1.3-3.6) veces superior al de los pacientes menores de 75 años. Los pacientes con cardiopatía isquémica mostraron un riesgo de recurrencia 2.9 (IC 95%: 1.5-5.6) veces superior al de los pacientes sin este antecedente. Los pacientes tratados mediante colecistostomía percutánea, colecistectomía laparoscópica y colecistectomía abierta presentaron, respectivamente, un riesgo de recurrencia 4.1 (IC 95%: 1.5-11.4), 2.3 (IC 95%: 1.3-4.3) y 4.5 (IC 95%: 2.2-9.3) veces superior al de aquellos que recibieron tratamiento conservador. Los pacientes sometidos a colecistectomía temprana mostraron un riesgo de recurrencia 10 veces menor (OR = 0.1, IC 95%: 0.0-0.2) al de aquellos no sometidos a colecistectomía temprana.

VARIABLES PREDICTORAS	OR (IC 95%)	p
Edad (75 ó más años)	2.2(1.3-3.6)	0.004
Sexo (Mujer)	1.2(0.8-1.8)	0.466
Cardiopatía isquémica	2.9(1.5-5.6)	0.001
Gravedad		0.188
-Grado II	0.9(0.5-1.6)	0.751
-Grado III	0.4(0.1-1.1)	0.067
Tratamiento		<0.0001
-Colecistostomía percutánea	4.1(1.5-11.4)	0.007
-CPRE	1.0(0.4-2.6)	0.950
-Colecistectomía laparoscópica	2.3(1.3-4.3)	0.006
-Colecistectomía abierta	4.5(2.2-9.3)	<0.0001
Colecistectomía temprana	0.1(0.0-0.2)	0.001
p	<0.0001	

Tabla 178. Modelo multivariante para la predicción de recurrencia.

7.8.-Análisis de supervivencia

El tiempo medio de supervivencia libre de recurrencia fue de 47.9 meses (IC 95%: 44.9-50.9). El porcentaje de pacientes libres de recurrencia a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años se recoge en la tabla 179 y la función de supervivencia libre de recurrencia se muestra en la figura 14.

TIEMPO DE SEGUIMIENTO (MESES)	N	PORCENTAJE ACUMULADO LIBRE DE RECURRENCIA (%)
6	482	75
12		70
36		63
60		60

Tabla 179. Porcentaje acumulado de pacientes libre de recurrencia a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años.

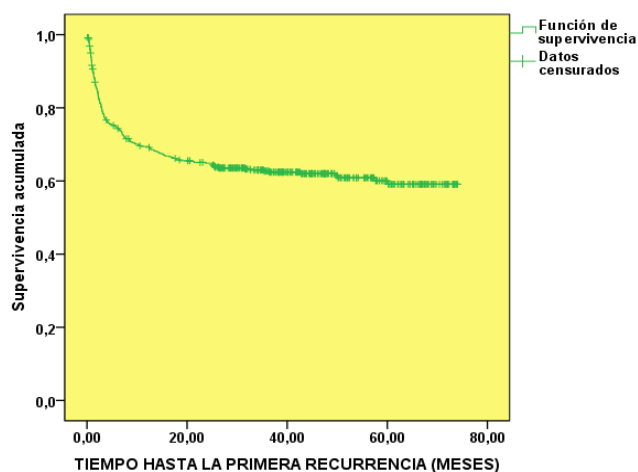


Figura 14. Función de supervivencia libre de recurrencia.

Se comparó la función de supervivencia libre de recurrencia entre las distintas categorías de cada una de las variables incluidas en el análisis multivariante, observándose diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, la existencia de antecedentes personales de cardiopatía isquémica, el tratamiento del episodio índice y la realización de colecistectomía temprana (figura 15). En la tabla 180 se recoge la media restringida del tiempo de supervivencia libre de recurrencia para las distintas categorías de cada una de estas variables (ya que no es posible determinar la mediana para la mayoría de ellas) y la significación del test de comparación de las curvas de supervivencia libre de recurrencia entre las categorías de cada una de estas variables.

RESULTADOS

VARIABLES PREDICTORAS	N	TIEMPO MEDIO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA (MESES) (IC 95%)	p (Log Rank)
Edad			
-Menor de 75 años	277	50.6(46.7-54.5)	0.032
-75 ó más años	205	43.6(38.9-48.3)	
Sexo			
-Mujer	205	47.9(43.9-51.8)	0.904
-Varón	277	47.8(43.2-52.5)	
Cardiopatía isquémica			
-No	420	49.7(46.5-52.8)	0.001
-Sí	62	35.5(27.0-44.1)	
Gravedad			
-Grado I	357	48.3(44.8-51.8)	0.856
-Grado II	94	42.8(36.5-49.2)	
-Grado III	31	45.6(33.9-57.2)	
Tratamiento			
-Tratamiento conservador	111	51.3(45.3-57.3)	0.040
-Colecistostomía percutánea	22	31.3(18.8-43.9)	
-CPRE	32	52.9(42.6-63.2)	
-Colecistectomía abierta	80	43.5(36.0-50.9)	
-Colecistectomía laparoscópica	164	49.7(44.6-54.8)	
Colecistectomía temprana			
-No	447	46.0(42.9-49.2)	<0.0001
-Sí	35	70.0(65.5-74.5)	

Tabla 180. Variables predictoras de la supervivencia libre de recurrencia.

RESULTADOS

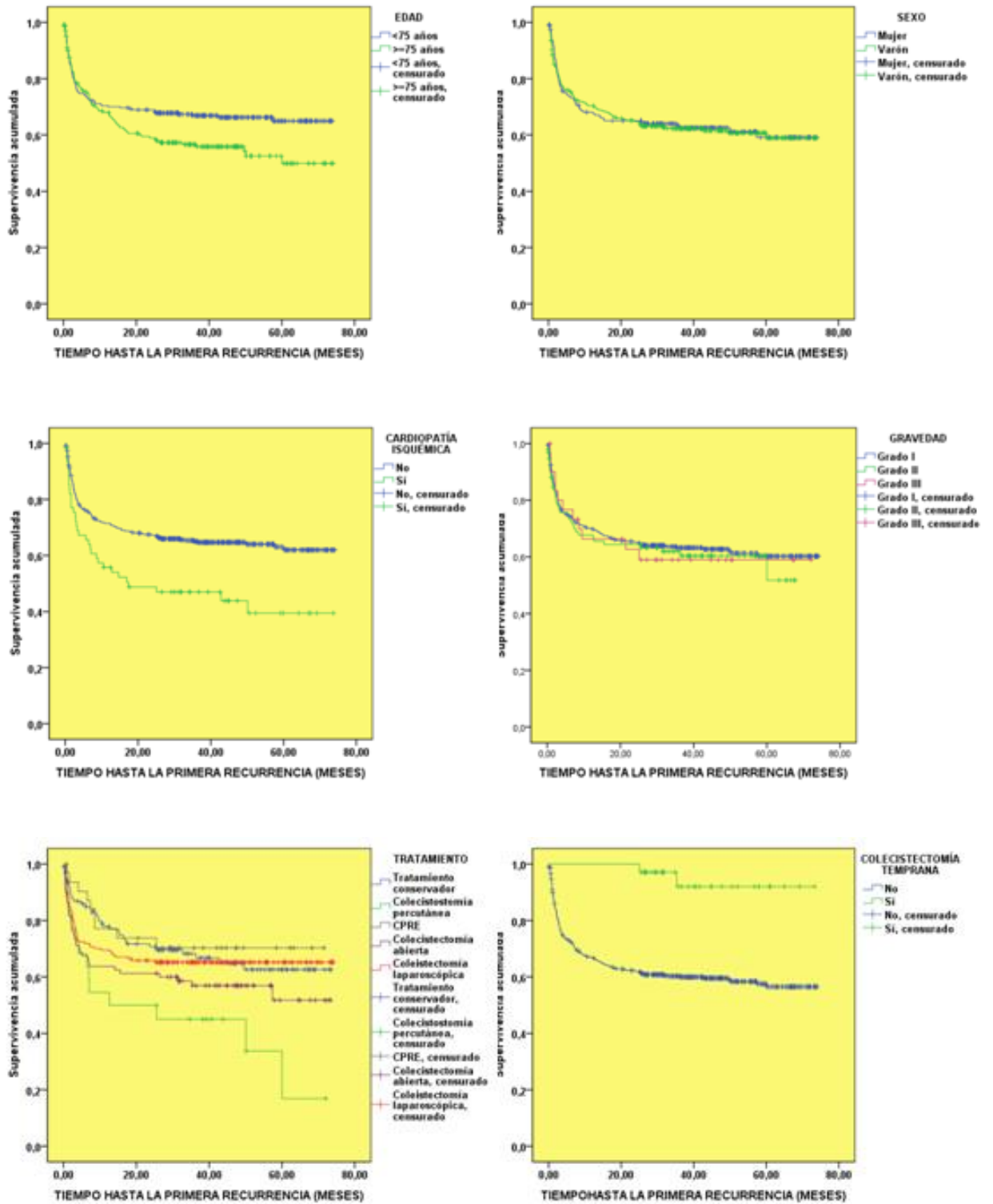


Figura 15. Función de supervivencia libre de recurrencia en función de la edad, el sexo, el antecedente de cardiopatía isquémica, la gravedad de la CAL, el tipo de tratamiento y la realización de colecistectomía temprana.

8.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA COMPLICADA

8.1.-Características demográficas

8.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada: no recurrencia complicada: 66.7 ± 16.1 años; recurrencia complicada: 71.5 ± 14.0 años; $p = 0.001$.

8.1.2.-Sexo

No existieron diferencias significativas en el sexo en función del desarrollo de recurrencia complicada. (Tabla 181).

SEXO	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	346	192(55.5)	141	87(61.7)	0.209
-Mujeres		154(44.5)		54(38.3)	

Tabla 181. Análisis del sexo por la existencia de recurrencia complicada.

8.2.-Antecedentes médicos

8.2.1.-Hábitos tóxicos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco ni en el consumo de alcohol entre los pacientes que no presentaron recurrencia complicada y los que sí la presentaron. (Tabla 182).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco					
-No	275	150(24.5)	119	64(53.8)	0.238
-Exfumador		77(28.0)		41(34.5)	
-Fumador		48(17.5)		14(11.8)	
Alcohol					
-No	275	229(83.3)	119	97(81.5)	0.824
-Exbebedor		15(5.5)		6(5.0)	
-Bebedor		31(11.3)		16(13.4)	

Tabla 182. Análisis de los hábitos tóxicos por la existencia de recurrencia complicada.

8.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los antecedentes médicos analizados en función del desarrollo de recurrencia complicada, salvo en la frecuencia de enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, que fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada. (Tabla 183).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	346	193(55.8)	141	90(63.8)	0.102
<i>Diabetes mellitus</i>	346	72(20.8)	141	40(28.4)	0.072
Dislipemia	346	228(65.9)	141	94(66.7)	0.871
Sobrepeso/obesidad	242	82(33.9)	110	47(42.7)	0.110
Enfermedad cerebrovascular	346	33(9.5)	141	23(16.3)	0.034
Cardiopatía isquémica	346	35(10.1)	141	28(19.9)	0.004
Insuficiencia cardíaca	346	25(7.2)	141	24(17.0)	0.001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	346	26(7.5)	141	18(12.8)	0.067
Hepatopatía crónica/cirrosis	346	13(3.8)	141	5(3.5)	0.911
Insuficiencia renal crónica	346	30(8.7)	141	19(13.5)	0.110
Tumor maligno	346	62(17.9)	141	27(19.1)	0.750

Tabla 183. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por la existencia de recurrencia complicada.

RESULTADOS

8.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron recurrencia complicada.

(Tabla 184).

ASA	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	346	225(65.0)	141	74(52.5)	0.010
-Grado III-IV		121(35.0)		67(47.5)	

Tabla 184. Análisis del grado ASA por la existencia de recurrencia complicada.

8.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que no presentaron recurrencia complicada y los que la presentaron en la frecuencia de antecedentes de patología biliar ni en la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 185).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	346	161(46.5)	141	70(49.6)	0.533
Antecedentes de patología biliar sintomática	346	133(82.6)	141	55(78.6)	0.907
Antecedentes de coledocolitiasis	346	119(34.4)	141	48(34.0)	0.941
Antecedentes de dolor biliar	346	98(28.3)	141	40(28.4)	0.992
Antecedentes de CAL	346	14(4.0)	141	7(5.0)	0.651
Antecedentes de coledocolitiasis	346	26(7.5)	141	12(8.5)	0.710
Antecedentes de colangitis aguda	346	6(1.7)	141	5(3.5)	0.310
Antecedentes de pancreatitis aguda	346	31(9.0)	141	12(8.5)	0.874
Antecedentes de colecistostomía percutánea	346	2(0.6)	141	1(0.7)	1.0
Antecedentes de CPRE	346	38(11.0)	141	17(12.1)	0.734

Tabla 185. Análisis de los antecedentes de patología biliar por la existencia de recurrencia complicada.

RESULTADOS

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia complicada en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice ni en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice. (Tabla 186).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	52	31.6±61.2	69	35.0±65.0	0.708
Diagnóstico del primer síntoma biliar	112	49.9±88.5	44	38.5±67.0	0.442

Tabla 186. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por la existencia de recurrencia complicada.

8.3.-Episodio índice

8.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas del episodio índice en función del desarrollo de recurrencia complicada, salvo en la frecuencia de fiebre, que fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada, y de signo de Murphy clínico, que fue significativamente superior en los pacientes que no presentaron recurrencia complicada. (Tabla 187).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	346	84(23.4)	141	47(33.3)	0.041
Dolor abdominal típico biliar	346	344(99.4)	141	137(97.2)	0.061
Signo de Murphy clínico	346	241(69.7)	140	75(53.6)	0.001
Náuseas/vómitos	346	253(73.1)	141	93(66.0)	0.114
Ictericia	346	40(11.6)	141	10(7.1)	0.141
Hipotensión al diagnóstico	346	17(4.9)	141	8(5.7)	0.730
SIRS al diagnóstico	346	100(28.9)	140	45(32.1)	0.479
Necesidad de UVI/vasoactivos	346	12(3.5)	141	10(7.1)	0.081

Tabla 187. Análisis de las manifestaciones clínicas por la existencia de recurrencia complicada.

RESULTADOS

8.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función del desarrollo de recurrencia complicada. (Tabla 188).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	MENOS DE 75 AÑOS		75 Ó MÁS AÑOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	345	12457.2±4680.7	139	12371.2±5099.5	0.859
PCR (mg/l)	96	89.3±99.9	40	84.4±92.4	0.789
Bilirrubina total (mg/dl)	290	2.0±1.9	124	2.0±1.9	0.784
Bilirrubina directa (mg/dl)	52	1.9±1.9	19	1.4±1.3	0.327
GOT (UI/l)	330	108.1±167.3	135	132.8±270.8	0.325
GPT (UI/l)	310	113.6±190.9	128	102.4±171.7	0.564
GGT (UI/l)	19	395.7±448.6	5	285.4±267.0	0.608
FA (UI/l)	16	183.4±140.7	5	145.4±92.8	0.581
Creatinina (mg/dl)	337	1.0±0.6	139	1.0±0.4	0.170
INR	224	1.2±0.9	83	1.4±1.5	0.274
pH	79	7.4±0.1	45	7.4±0.1	0.618

Tabla 188. Análisis de los datos de laboratorio en la presentación por recurrencia complicada.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la analítica en función de la existencia de recurrencia complicada. (Tabla 189).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	264	10367.1±4509.0	109	10978.0±5167.9	0.255
PCR (mg/l)	139	132.3±96.8	65	146.4±101.4	0.340
Bilirrubina total (mg/dl)	227	2.0±1.9	98	2.2±2.0	0.413
Bilirrubina directa (mg/dl)	138	1.1±1.3	59	1.4±1.6	0.205
GOT (UI/l)	240	77.1±107.8	99	105.2±216.4	0.221
GPT (UI/l)	232	116.9±152.4	98	120.2±158.0	0.860
GGT (UI/l)	173	256.2±322.7	80	241.4±253.7	0.718
FA (UI/l)	171	156.0±139.4	78	157.3±134.6	0.943
Creatinina (mg/dl)	252	1.1±0.7	102	1.2±0.5	0.381
INR	195	1.3±0.8	76	1.4±0.9	0.559
pH	48	7.4±0.1	18	7.4±0.1	0.091

Tabla 189. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas por recurrencia complicada.

RESULTADOS

8.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función del desarrollo de recurrencia complicada. (Tabla 190).

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	346	345(99.7)	141	138(97.9)	0.075
Distensión vesicular	344	201(58.4)	141	87(61.7)	0.505
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	344	321(93.3)	141	132(93.6)	0.903
Líquido perivesicular	344	84(24.4)	141	37(26.2)	0.674
Signo de Murphy ecográfico	344	73(21.2)	140	30(21.4)	0.960
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	345	4(1.2)	141	2(1.4)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	345	2(0.6)	141	0(0.0)	1.0
Perforación vesicular	345	5(1.4)	141	2(1.4)	1.0
Dilatación de la vía biliar	344	87(25.3)	141	26(18.4)	0.105
Coledocolitiasis	344	29(8.4)	141	9(6.4)	0.446
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	345	8(2.3)	141	2(1.4)	0.731
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	345	38(11.0)	141	17(12.1)	0.742
Inflamación de estructuras adyacentes	345	4(1.2)	141	3(2.1)	0.419
Absceso intraabdominal	345	30(8.7)	141	15(10.6)	0.503
Líquido libre intraabdominal	345	78(22.6)	141	42(29.8)	0.096
Derrame pleural	345	46(13.3)	141	25(17.7)	0.213
Neumoperitoneo	345	2(0.6)	141	0(0.0)	1.0

Tabla 190. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por la existencia de recurrencia complicada.

8.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia complicada en la frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice de CAL. (Tabla 191).

RESULTADOS

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTES	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	346	55(15.9)	141	15(10.6)	0.134
Pancreatitis aguda	346	40(11.6)	141	17(12.1)	0.877

Tabla 191. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por la existencia de recurrencia complicada.

8.3.5.-Gravedad

La proporción de los distintos grados de gravedad de la CAL no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia complicada y los que sí la presentaron. (Tabla 192).

GRAVEDAD	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	346	261(75.4)	141	100(70.9)	0.402
-Grado II		66(19.1)		29(20.6)	
-Grado III		19(5.5)		12(8.5)	

Tabla 192. Análisis de la gravedad por la existencia de recurrencia complicada.

8.3.6.-Tratamiento

La frecuencia de colecistostomía percutánea fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada, mientras que la frecuencia del resto de tratamientos no fue significativamente diferente en función del desarrollo de recurrencia complicada. En los pacientes colecistectomizados, la frecuencia con que la colecistectomía fue laparoscópica, tanto de entrada como finalmente, fue significativamente superior en los pacientes que no presentaron recurrencia complicada, mientras que la frecuencia con que la colecistectomía fue abierta, tanto de entrada como finalmente, fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada. La proporción de cirugías laparoscópicas que precisó de conversión a la vía abierta fue significativamente superior en los pacientes con recurrencia complicada. (Tabla 193).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	346	83(24.0)	141	29(20.6)	0.416
Colecistostomía percutánea	346	26(7.5)	141	26(18.4)	<0.0001
CPRE	346	66(19.1)	141	19(13.5)	0.140
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	346	3(0.9)	141	1(0.7)	1.0
Colecistectomía	346	222(64.2)	141	91(64.5)	0.937
-De entrada laparoscópica	222	186(83.8)	91	66(72.5)	0.022
-De entrada abierta		36(16.2)		25(27.5)	
-Finalmente laparoscópica	222	157(70.7)	91	45(49.5)	<0.0001
-Finalmente abierta		65(29.3)		46(50.5)	
-Laparoscópica convertida a abierta	186	29(15.6)	66	21(31.8)	0.008

Tabla 193. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia complicada.

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, la proporción de pacientes en que fue empleado cada tipo de tratamiento no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia complicada. (Tabla 194).

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
-Tratamiento conservador		76(28.7)		16(27.6)	0.093
-Colecistostomía percutánea		8(3.0)		3(5.2)	
-CPRE		21(7.9)		2(3.4)	
-Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	265	0(0.0)	58	1(1.7)	
-Colecistectomía laparoscópica		116(43.8)		20(34.5)	
-Colecistectomía abierta		44(16.6)		16(27.6)	

Tabla 194. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia complicada en pacientes sometidos a un solo tratamiento a lo largo de toda su evolución.

La ausencia de colecistectomía y la colecistectomía diferida no presentaron una frecuencia significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia complicada y los que la presentaron, mientras que la colecistectomía temprana fue significativamente más frecuente entre los pacientes que no presentaron recurrencia complicada. La colecistectomía

RESULTADOS

urgente fue también más frecuente en los pacientes que no desarrollaron recurrencia complicada, pero sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 195).

COLECISTECTOMÍA	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
-No	346	124(35.8)	141	50(35.5)	0.005
-Diferida		189(54.6)		89(63.1)	
-Temprana		33(9.5)		2(1.4)	
Urgente	346	22(6.4)	141	4(2.8)	0.117

Tabla 195. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por la existencia de recurrencia complicada.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada: no recurrencia complicada: 146.7 ± 170.4 días; recurrencia complicada: 227.0 ± 301.1 días; $p = 0.018$.

8.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada: no recurrencia complicada: 64/346 (18.5%); recurrencia complicada: 42/141 (29.8%); $p = 0.006$.

8.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía en función del desarrollo de recurrencia complicada. (Tabla 196).

RESULTADOS

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		P
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	220	2(0.9)	90	1(1.1)	0.717
-Colecistitis aguda		37(16.8)		10(11.1)	
-Colecistitis aguda y crónica		28(12.7)		13(14.4)	
-Colecistitis crónica		152(69.1)		65(72.2)	
-Neoplasia vesicular		1(0.5)		1(1.1)	

Tabla 196. Análisis de la anatomía patológica vesicular por la existencia de recurrencia complicada.

8.5.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice no fue significativamente superior en función de la existencia de recurrencia complicada. En cambio, el tiempo de estancia hospitalaria asociado a recurrencias, el derivado de la realización de colecistectomía diferida y el total fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron recurrencia complicada. (Tabla 197).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	345	11.0±7.7	141	12.3±10.1	0.127
Recurrencias	346	0.4±2.3	141	16.2±15.2	<0.0001
Colecistectomía diferida	322	2.6±3.3	138	3.9±5.9	0.017
Total	321	14.2±8.6	138	32.4±18.4	<0.0001

Tabla 197. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por la existencia de recurrencia complicada.

8.6.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad durante el tiempo de seguimiento, tanto global como de origen biliar, fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia complicada. (Tabla 198).

RESULTADOS

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO RECURRENCIA COMPLICADA		RECURRENCIA COMPLICADA		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	346	38(11.0)	141	25(17.7)	0.044
De origen biliar	328	5(1.5)	134	9(6.7)	0.006

Tabla 198. Análisis de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento por la existencia de recurrencia complicada.

8.7.-Análisis multivariante

El modelo multivariante para la predicción del desarrollo de recurrencia complicada incluyó 414 pacientes. En la tabla 199 se recogen las variables incluidas en el mismo, junto con su significación estadística y la OR de cada una de sus categorías respecto a la basal, así como la significación estadística global del modelo. El porcentaje de casos en los que el modelo construido fue capaz de predecir correctamente en nuestra muestra la aparición de recurrencia complicada fue del 74.6%.

Las variables que resultaron ser predictoras del riesgo de recurrencia complicada en el modelo fueron la edad, el antecedente personal de cardiopatía isquémica, el tratamiento del episodio índice y la realización de colecistectomía temprana. Los pacientes de 75 ó más años presentaron un riesgo de recurrencia complicada 2.8 (IC 95%: 1.1-4.9) veces superior al de los pacientes menores de 75 años. Los pacientes con cardiopatía isquémica mostraron un riesgo de recurrencia complicada 2.7 (IC 95%: 1.4-5.1) veces superior al de los pacientes sin este antecedente. Los pacientes tratados mediante colecistostomía percutánea y colecistectomía abierta presentaron, respectivamente, un riesgo de recurrencia complicada 4.3 (IC 95%: 1.6-12.0) y 5.4 (IC 95%: 2.5-11.5) veces superior al de aquellos que recibieron tratamiento conservador. Los pacientes sometidos a colecistectomía temprana mostraron un riesgo de recurrencia complicada 10 veces menor (OR = 0.1, IC 95%: 0.0-0.4) al de aquellos no sometidos a colecistectomía temprana.

RESULTADOS

VARIABLES INDEPENDIENTES	OR (IC 95%)	p
Edad (75 ó más años)	2.8(1.6-4.9)	<0.0001
Sexo (Mujer)	0.9(0.6-1.4)	0.664
Cardiopatía isquémica	2.7(1.4-5.1)	0.003
Gravedad		0.400
-Grado II	0.9(0.5-1.7)	0.736
-Grado III	0.5(0.2-1.4)	0.177
Tratamiento		<0.0001
-Colecistostomía percutánea	4.3(1.6-12.0)	0.005
-CPRE	1.0(0.4-2.6)	0.982
-Colecistectomía laparoscópica	1.8(0.9-3.4)	0.088
-Colecistectomía abierta	5.4(2.5-11.5)	<0.0001
Colecistectomía temprana	0.1(0.0-0.4)	0.001
p	<0.0001	

Tabla 199. Modelo multivariante para la predicción de recurrencia complicada.

8.8.-Análisis de supervivencia

El tiempo medio de supervivencia libre de recurrencia complicada fue de 53.9 meses (IC 95%: 51.1-56.7). El porcentaje de pacientes libres de recurrencia complicada a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años se recoge en la tabla 200 y la función de supervivencia libre de recurrencia complicada se muestra en la figura 16.

TIEMPO DE SEGUIMIENTO (MESES)	N	PORCENTAJE ACUMULADO LIBRE DE RECURRENCIA COMPLICADA (%)
6	487	81
12		76
36		72
60		69

Tabla 200. Porcentaje acumulado de pacientes libre de recurrencia complicada a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años.

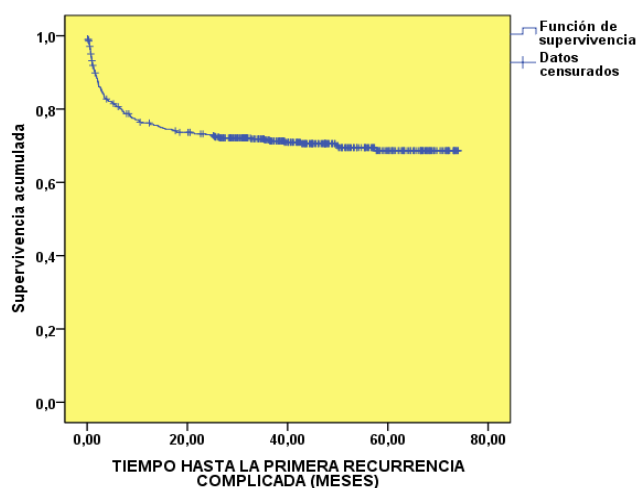


Figura 16. Función de supervivencia libre de recurrencia complicada.

Se comparó la función de supervivencia libre de recurrencia complicada entre las distintas categorías de cada una de las variables incluidas en el análisis multivariante, observándose

RESULTADOS

diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, la existencia de antecedentes personales de cardiopatía isquémica, el tratamiento del episodio índice y la realización de colecistectomía temprana (figura 17). En la tabla 201 se recoge la media restringida del tiempo de supervivencia libre de recurrencia para las distintas categorías de cada una de estas variables (ya que no es posible determinar la mediana para la mayoría de ellas) y la significación del test de comparación de las curvas de supervivencia libre de recurrencia complicada entre dichas categorías.

VARIABLES PREDICTORAS	N	TIEMPO MEDIO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA COMPLICADA (MESES) (IC 95%)	p (Log Rank)
Edad			
-Menor de 75 años	281	57.6(54.2-61.1)	0.001
-75 ó más años	206	48.3(43.6-52.9)	
Sexo			
-Mujer	208	49.0(45.3-52.7)	0.776
-Varón	279	49.9(45.7-54.1)	
Cardiopatía isquémica			
-No	424	55.5(52.6-58.4)	0.002
-Sí	63	43.0(34.5-51.4)	
Gravedad			
-Grado I	391	55.0(51.8-58.2)	0.291
-Grado II	95	50.7(44.2-57.2)	
-Grado III	31	45.6(33.9-57.2)	
Tratamiento			
-Tratamiento conservador	112	52.0(46.3-57.6)	0.021
-Colecistostomía percutánea	22	32.2(19.0-54.5)	
-CPRE	32	53.6(43.8-63.3)	
-Colecistectomía abierta	80	44.9(37.6-52.1)	
-Colecistectomía laparoscópica	168	51.6(47.0-56.1)	
Colecistectomía temprana			
-No	482	47.9(44.9-50.8)	<0.0001
-Sí	35	70.0(65.5-74.5)	

Tabla 201. Variables predictoras de la supervivencia libre de recurrencia complicada.

RESULTADOS

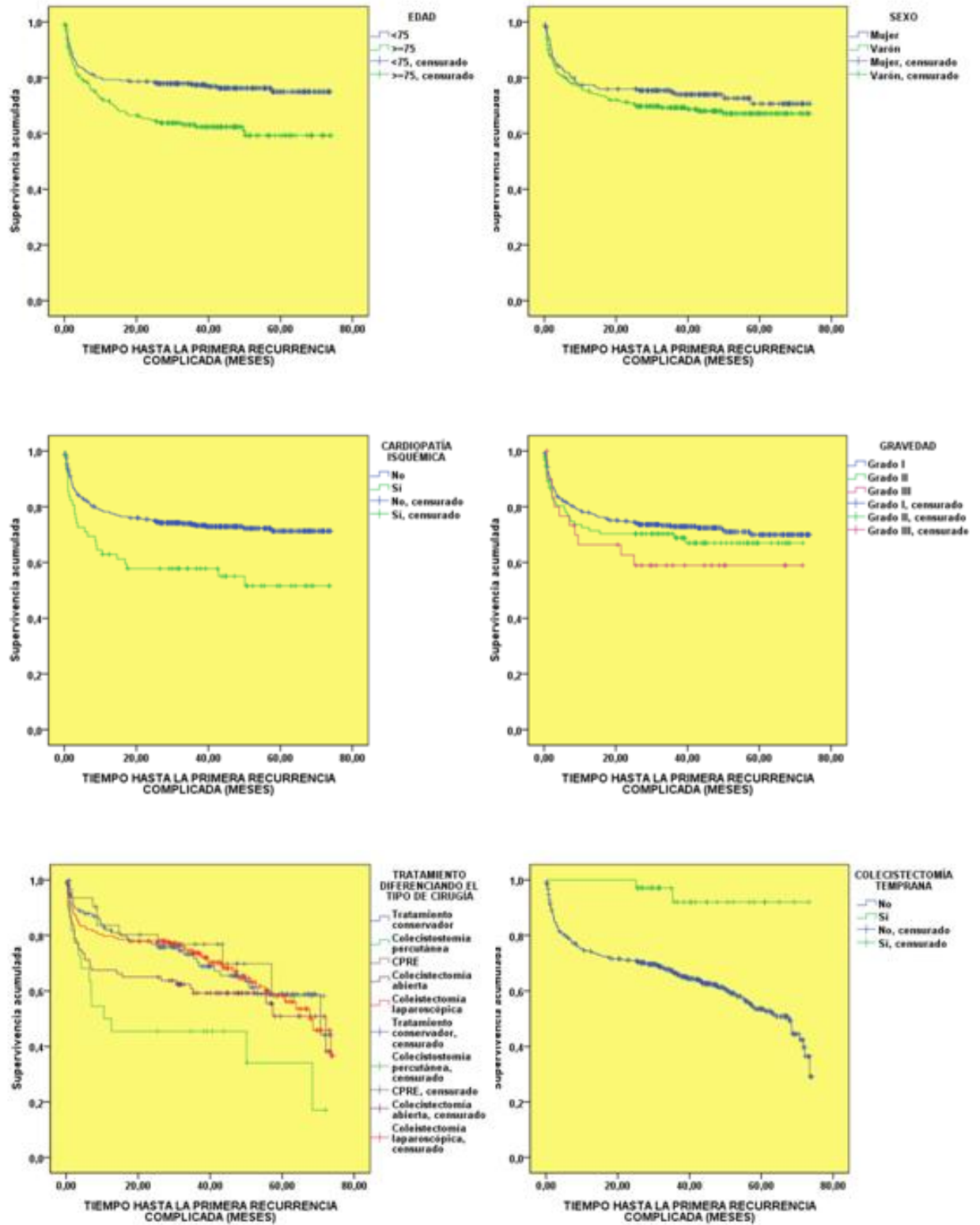


Figura 17. Función de supervivencia libre de recurrencia complicada en función de la edad, el sexo, el antecedente de cardiopatía isquémica, la gravedad de la CAL, el tipo de tratamiento y la realización de colecistectomía temprana.

9.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA DE COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA

9.1.-Características demográficas

9.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL: no recurrencia de CAL: 67.1 ± 15.9 años; recurrencia de CAL: 71.8 ± 14.3 años; $p = 0.006$.

9.1.2.-Sexo

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el sexo en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 202).

SEXO	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	380	216(56.8)	107	63(58.9)	0.707
-Mujeres		164(43.2)		44(41.1)	

Tabla 202. Análisis del sexo por la existencia de recurrencia de CAL.

9.2.-Antecedentes médicos

9.2.1.-Hábitos tóxicos

El consumo de tabaco y de alcohol no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL y los que la presentaron. (Tabla 203).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco	307	162(52.8)	87	52(59.8)	0.158
-No		91(29.6)		27(31.0)	
-Exfumador		54(17.6)		8(9.2)	
Alcohol	307	255(83.1)	87	71(81.6)	0.760
-No		15(4.9)		6(6.9)	
-Exbebedor		37(12.1)		10(11.5)	
-Bebedor					

Tabla 203. Análisis de los hábitos tóxicos por la existencia de recurrencia de CAL.

9.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia de hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, sobrepeso y/u obesidad, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca fue significativamente superior entre los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia del resto de antecedentes médicos analizados en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 204).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	380	207(54.5)	107	76(71.0)	0.002
<i>Diabetes mellitus</i>	380	79(20.8)	107	33(30.8)	0.029
Dislipemia	380	252(66.3)	107	70(65.4)	0.863
Sobrepeso/obesidad	270	91(33.7)	82	38(46.3)	0.038
Enfermedad cerebrovascular	380	37(9.7)	107	19(17.8)	0.022
Cardiopatía isquémica	380	40(10.5)	107	23(21.5)	0.003
Insuficiencia cardiaca	380	27(7.1)	107	22(20.6)	<0.0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	380	31(8.2)	107	13(12.1)	0.203
Hepatopatía crónica/cirrosis	380	14(3.7)	107	4(3.7)	1.0
Insuficiencia renal crónica	380	34(8.9)	107	15(14.0)	0.123
Tumor maligno	380	67(17.6)	107	22(20.6)	0.489

Tabla 204. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por la existencia de recurrencia de CAL.

9.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. (Tabla 205).

ASA	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	380	246(64.7)	107	53(49.5)	0.004
-Grado III-IV		134(35.3)		54(50.5)	

Tabla 205. Análisis del grado ASA por la existencia de recurrencia de CAL.

9.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia de CAL en la frecuencia de antecedentes de patología biliar o de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 206).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	380	181(47.6)	107	50(46.7)	0.869
Antecedentes de patología biliar sintomática	380	149(39.2)	107	39(36.4)	0.604
Antecedentes de colelitiasis	380	129(33.9)	107	38(35.5)	0.763
Antecedentes de dolor biliar	380	112(29.5)	107	26(24.3)	0.294
Antecedentes de CAL	380	14(3.7)	107	7(6.5)	0.278
Antecedentes de coledocolitiasis	380	26(6.8)	107	12(11.2)	0.136
Antecedentes de colangitis aguda	380	7(1.8)	107	4(3.7)	0.268
Antecedentes de pancreatitis aguda	380	33(8.7)	107	10(9.3)	0.831
Antecedentes de colecistostomía percutánea	380	2(0.5)	107	1(0.9)	0.526
Antecedentes de CPRE	380	39(10.3)	107	16(15.0)	0.176

Tabla 206. Análisis de los antecedentes de patología biliar por la existencia de recurrencia de CAL.

RESULTADOS

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice, así como el transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice, no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL y los que la presentaron. (Tabla 207).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	172	30.1±59.2	49	41.8±72.0	0.246
Diagnóstico del primer síntoma biliar	123	47.2±85.2	33	45.0±75.0	0.891

Tabla 207. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por la existencia de recurrencia de CAL.

9.3.-Episodio índice

9.3.1.-Manifestaciones clínicas

Los pacientes que sufrieron recurrencia de CAL presentaron una frecuencia significativamente superior de fiebre y una frecuencia significativamente inferior de dolor abdominal típico biliar, signo de Murphy clínico y náuseas y/o vómitos que aquellos que no la presentaron. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia del resto de manifestaciones clínicas del episodio índice en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 208).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	380	91(23.9)	107	40(37.4)	0.006
Dolor abdominal típico biliar	380	378(99.5)	107	103(96.3)	0.023
Signo de Murphy clínico	379	263(69.4)	107	53(49.5)	<0.0001
Náuseas/vómitos	380	280(73.7)	107	66(61.7)	0.016
Ictericia	380	42(11.1)	107	8(7.5)	0.282
Hipotensión al diagnóstico	380	19(5.0)	107	6(5.6)	0.801
SIRS al diagnóstico	380	112(29.5)	106	33(31.1)	0.741
Necesidad de UVI/vasoactivos	380	16(4.2)	107	6(5.6)	0.598

Tabla 208. Análisis de las manifestaciones clínicas por la existencia de recurrencia de CAL.

RESULTADOS

9.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 209).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		P
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	379	12466.9±4740.4	105	12308.6±5028.7	0.765
PCR (mg/l)	107	91.1±103.0	29	76.2±73.7	0.470
Bilirrubina total (mg/dl)	320	2.0±2.0	94	1.9±1.7	0.480
Bilirrubina directa (mg/dl)	56	1.8±1.8	15	1.6±1.4	0.812
GOT (UI/l)	362	106.8±165.7	103	144.9±298.1	0.216
GPT (UI/l)	341	109.1±184.2	97	114.9±190.4	0.785
GGT (UI/l)	20	376.8±444.8	4	352.5±255.0	0.918
FA (UI/l)	17	176.1±139.5	4	167.0±91.5	0.904
Creatinina (mg/dl)	371	1.0±0.6	105	1.0±0.5	0.120
INR	244	1.3±1.0	63	1.3±1.3	0.639
pH	89	7.4±0.1	35	7.4±0.1	0.295

Tabla 209. Análisis de los datos de laboratorio en la presentación por recurrencia de CAL.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la analítica en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 210).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		P
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	292	10395.6±4498.0	81	11086.4±5411.4	0.295
PCR (mg/l)	155	134.4±98.5	49	144.5±98.2	0.530
Bilirrubina total (mg/dl)	254	2.0±2.0	71	2.1±1.8	0.689
Bilirrubina directa (mg/dl)	152	1.2±1.4	45	1.4±1.5	0.376
GOT (UI/l)	267	76.2±106.2	72	119.0±246.6	0.154
GPT (UI/l)	259	113.3±147.5	71	134.5±175.4	0.305
GGT (UI/l)	194	256.5±320.6	59	235.2±233.1	0.636
FA (UI/l)	191	157.6±136.8	58	152.2±141.4	0.793
Creatinina (mg/dl)	279	1.1±0.7	75	1.2±0.6	0.455
INR	216	1.3±0.9	55	1.3±0.5	0.755
pH	52	7.4±0.1	14	7.4±0.1	0.354

Tabla 210. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas por recurrencia de CAL.

RESULTADOS

9.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice en función de la existencia de recurrencia de CAL, salvo en la frecuencia de colelitiasis identificable y de dilatación de la vía biliar, que fueron significativamente superiores en los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL. (Tabla 211).

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	380	379(99.7)	107	104(97.2)	0.035
Distensión vesicular	378	225(59.5)	107	63(58.9)	0.904
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	378	352(93.1)	107	101(94.4)	0.640
Líquido perivesicular	378	95(25.1)	107	26(24.3)	0.860
Signo de Murphy ecográfico	378	81(21.4)	106	22(20.8)	0.881
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	379	4(1.1)	107	2(1.9)	0.617
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	379	2(0.5)	107	0(0.0)	1.0
Perforación vesicular	379	5(1.3)	107	2(1.9)	0.652
Dilatación de la vía biliar	378	96(25.4)	107	17(15.9)	0.040
Coledocolitiasis	378	30(7.9)	107	8(7.5)	0.876
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	379	9(2.4)	107	1(0.9)	0.699
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	379	43(11.3)	107	12(11.2)	0.970
Inflamación de estructuras adyacentes	379	4(1.1)	107	3(2.8)	0.183
Absceso intraabdominal	379	33(8.7)	107	12(11.2)	0.429
Líquido libre intraabdominal	379	90(23.7)	107	30(28.0)	0.363
Derrame pleural	379	51(13.5)	107	20(18.7)	0.176
Neumoperitoneo	379	2(0.5)	107	0(0.0)	1.0

Tabla 211. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por la existencia de recurrencia de CAL.

9.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

La frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice de CAL no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL y los que sí la presentaron. (Tabla 212).

RESULTADOS

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTES	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	380	60(15.8)	107	10(9.3)	0.093
Pancreatitis aguda	380	45(11.8)	107	12(11.2)	1.0

Tabla 212. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por la existencia de recurrencia de CAL.

9.3.5.-Gravedad

La proporción de los distintos grados de gravedad de la CAL no fue significativamente diferente en función de existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 213).

GRAVEDAD	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	380	284(74.7)	107	77(72.0)	0.831
-Grado II		72(18.9)		23(21.5)	
-Grado III		24(6.3)		7(6.5)	

Tabla 213. Análisis de la gravedad por la existencia de recurrencia de CAL.

9.3.6.-Tratamiento

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia de CAL en la proporción de pacientes que fueron tratados conservadoramente o mediante CPRE, drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia o colecistectomía. La realización de colecistostomía percutánea fue significativamente más frecuente en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. En los pacientes intervenidos, la frecuencia con que la cirugía fue, tanto de entrada como finalmente, laparoscópica fue significativamente superior en los que no presentaron recurrencia de CAL, mientras que la frecuencia con que fue abierta, tanto de entrada como finalmente, lo fue en los que presentaron recurrencia de CAL. La proporción de cirugías laparoscópicas que precisaron de conversión a cirugía abierta fue significativamente superior entre los pacientes con recurrencia de CAL. (Tabla 214).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	380	90(23.7)	107	22(20.6)	0.498
Colecistostomía percutánea	380	32(8.4)	107	20(18.7)	0.002
CPRE	380	73(19.2)	107	12(11.2)	0.054
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	380	3(0.8)	107	1(0.9)	1.0
Colecistectomía	380	245(64.5)	107	68(63.6)	0.860
-De entrada laparoscópica	245	206(84.1)	68	46(67.6)	0.003
-De entrada abierta		39(15.9)		22(32.4)	
-Finalmente laparoscópica	245	171(69.8)	68	31(45.6)	<0.0001
-Finalmente abierta		74(30.2)		37(54.4)	
-Laparoscópica convertida a abierta	206	35(17.0)	46	15(32.6)	0.028

Tabla 214. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia de CAL.

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, la proporción de pacientes en que fue empleado cada tipo de tratamiento no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 215).

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Tratamiento conservador	274	80(29.2)	49	12(24.5)	0.088
-Colecistostomía percutánea		8(2.9)		3(6.1)	
-CPRE		21(7.7)		2(4.1)	
-Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia		0(0.0)		1(2.0)	
-Colecistectomía laparoscópica		119(43.4)		17(34.7)	
-Colecistectomía abierta		46(16.8)		14(28.6)	

Tabla 215. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia de CAL en pacientes sometidos a un solo tratamiento a lo largo de toda su evolución.

La ausencia de colecistectomía y la colecistectomía diferida no presentaron una frecuencia significativamente diferente entre los pacientes sin recurrencia de CAL y con ella, mientras que la colecistectomía temprana fue significativamente más frecuente en los pacientes sin recurrencia de CAL. La cirugía urgente fue también más frecuente en los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL, aunque sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 216).

RESULTADOS

COLECISTECTOMÍA	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No	380	135(35.5)	107	39(36.4)	0.004
-Diferida		210(55.3)		68(63.6)	
-Temprana		35(9.2)		0(0.0)	
Urgente	380	22(5.8)	107	4(3.7)	0.404

Tabla 216. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por la existencia de recurrencia de CAL.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue superior en los que presentaron recurrencia de CAL que en los que no la presentaron, pero sin alcanzar la significación estadística: no recurrencia de CAL: 153.2 ± 175.2 días; recurrencia de CAL: 230.6 ± 327.5 días; $p = 0.064$.

9.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL: no recurrencia de CAL: 70/380 (18.4%); recurrencia de CAL: 36/107 (33.6%); $p = 0.001$.

9.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía entre los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL y los que la presentaron. (Tabla 217).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	243	2(0.8)	67	1(1.5)	0.560
-Colecistitis aguda		40(16.5)		7(10.4)	
-Colecistitis aguda y crónica		30(12.3)		11(16.4)	
-Colecistitis crónica		170(70.0)		47(70.1)	
-Neoplasia vesicular		1(0.4)		1(1.5)	

Tabla 217. Análisis de la anatomía patológica vesicular por la existencia de recurrencia de CAL.

9.5.-Recurrencias

9.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

Tanto el total de recurrencias, como el conjunto de recurrencias complicadas, como cada tipo de recurrencia por separado fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL, excepto la recurrencia de dolor biliar, cuya frecuencia no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia de CAL. (Tabla 218).

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	380	79(20.8)	107	107(100.0)	<0.0001
Recurrencia complicada	380	34(8.9)	107	107(100.0)	<0.0001
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	380	52(13.7)	107	13(12.1)	0.680
Recurrencia de coledocolitiasis	380	18(4.7)	107	25(23.4)	<0.0001
Recurrencia de colangitis aguda	380	10(2.6)	107	12(11.2)	0.001
Recurrencia de pancreatitis aguda	380	18(4.7)	107	19(17.8)	<0.0001

Tabla 218. Análisis de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento) por la existencia de recurrencia de CAL.

El tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia y el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada fueron significativamente menores en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. (Tabla 219).

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	75	9.1±10.5	106	5.3±9.3	0.013
Primera recurrencia complicada	34	12.7±12.2	107	5.4±9.3	0.003

Tabla 219. Análisis del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada por la existencia de recurrencia de CAL.

9.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, el total de recurrencias postratamiento, el conjunto de recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de CAL y colangitis aguda postratamiento fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. En cambio, la frecuencia de recurrencia de dolor biliar, coledocolitiasis y pancreatitis aguda postratamiento no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia de CAL y los que la presentaron. (Tabla 220).

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	274	17(6.2)	49	18(36.7)	<0.0001
Recurrencia complicada	274	4(1.5)	49	18(36.7)	<0.0001
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	274	13(4.7)	49	3(6.1)	0.719
Recurrencia de CAL	274	0(0.0)	49	18(36.7)	<0.0001
Recurrencia de coledocolitiasis	274	0(0.0)	49	1(2.0)	0.152
Recurrencia de colangitis aguda	274	0(0.0)	49	2(4.1)	0.023
Recurrencia de pancreatitis aguda	274	4(1.5)	49	2(4.1)	0.227

Tabla 220. Análisis de las recurrencias postratamiento por la existencia de recurrencia de CAL.

9.6.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia de CAL. En cambio, el tiempo de estancia hospitalaria asociado a recurrencias, el tiempo de estancia hospitalaria derivado de la realización de colecistectomía diferida y el tiempo de estancia hospitalaria total fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. (Tabla 221).

RESULTADOS

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	379	11.2±8.5	107	11.9±8.5	0.487
Recurrencias	380	1.2±4.0	107	18.4±16.3	<0.0001
Colecistectomía diferida	353	2.7±3.4	107	4.1±6.4	0.032
Total	352	15.3±10.2	107	34.3±18.3	<0.0001

Tabla 221. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por la existencia de recurrencia de CAL.

9.7.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL. La mortalidad de origen biliar durante el tiempo de seguimiento fue también superior en los pacientes que presentaron recurrencia de CAL, pero sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 222).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO RECURRENCIA DE CAL		RECURRENCIA DE CAL		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	380	43(11.3)	107	20(18.7)	0.045
De origen biliar	361	8(2.2)	101	6(5.9)	0.091

Tabla 222. Análisis de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento por la existencia de recurrencia de CAL.

9.8.-Análisis multivariante

El modelo multivariante para la predicción del desarrollo de recurrencia de CAL incluyó 290 pacientes. En la tabla 223 se recogen las variables incluidas en el mismo, junto con su significación estadística y la OR de cada una de sus categorías respecto a la basal, así como la significación estadística global del modelo. El porcentaje de casos en los que el modelo construido fue capaz de predecir correctamente en nuestra muestra la aparición de recurrencia de CAL fue del 78.3%.

Las variables que resultaron ser predictoras del riesgo de recurrencia de CAL en nuestro modelo fueron la edad, el antecedente personal de sobrepeso y/u obesidad, el antecedente

RESULTADOS

personal de cardiopatía isquémica y el tratamiento del episodio índice. Los pacientes de 75 ó más años presentaron un riesgo de recurrencia de CAL 3.1 (IC 95%: 1.5-6.0) veces superior al de los pacientes menores de 75 años. Los pacientes con sobrepeso y/u obesidad mostraron un riesgo de recurrencia de CAL 2.0 (IC 95%: 1.1-3.8) veces superior al de los pacientes sin este antecedente. Los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron un riesgo de recurrencia de CAL 2.5 (IC 95%: 1.1-5.7) veces superior al de los pacientes sin este antecedente. Los pacientes tratados mediante colecistostomía percutánea y colecistectomía abierta presentaron, respectivamente, un riesgo de recurrencia de CAL 7.1 (IC 95%: 1.4-37.3) y 4.1 (IC 95%: 1.6-10.8) veces superior al de aquellos que recibieron tratamiento conservador.

VARIABLES INDEPENDIENTES	OR (IC 95%)	p
Edad (75 ó más años)	2.9(1.5-5.7)	0.002
Sexo (Mujer)	1.0(0.5-1.9)	1.0
Sobrepeso/obesidad	2.1(1.1-3.9)	0.022
Cardiopatía isquémica	2.3(1.0-5.4)	0.045
Tratamiento		0.005
-Colecistostomía percutánea	5.6(1.2-26.5)	0.029
-CPRE	0.8(0.2-3.2)	0.714
-Colecistectomía laparoscópica	1.3(0.6-3.2)	0.504
-Colecistectomía abierta	3.9(1.5-10.1)	0.005
Colecistectomía temprana	0.0(0.0-∞)	0.998
p	<0.0001	

Tabla 223. Modelo multivariante para la predicción de recurrencia de CAL.

9.9.-Análisis de supervivencia

El tiempo medio de supervivencia libre de recurrencia de CAL fue de 58.5 meses (IC 95%: 55.9-61.1). El porcentaje de pacientes libres de recurrencia de CAL a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años se recoge en la tabla 224 y la función de supervivencia libre de recurrencia de CAL se muestra en la figura 18.

TIEMPO DE SEGUIMIENTO (MESES)	N	PORCENTAJE ACUMULADO LIBRE DE RECURRENCIA DE CAL (%)
6	487	84
12		81
36		78
60		76

Tabla 224. Porcentaje acumulado de pacientes libre de recurrencia de CAL a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años.

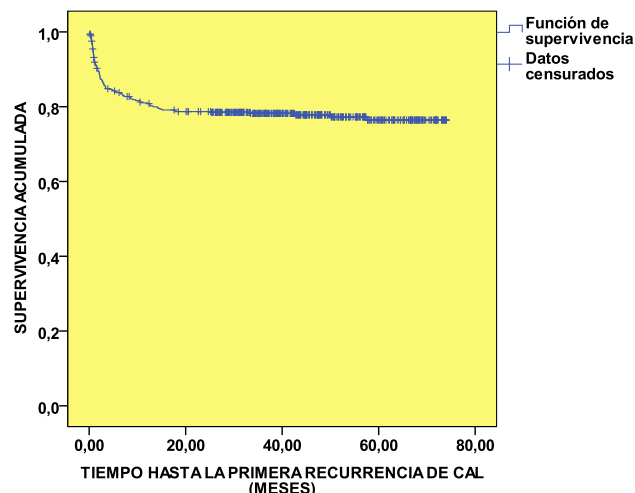


Figura 18. Función de supervivencia libre de recurrencia de CAL.

Se comparó la función de supervivencia libre de recurrencia de CAL entre las distintas categorías de cada una de las variables incluidas en el análisis multivariante, observándose diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, la existencia de antecedentes personales de sobrepeso y/u obesidad y de cardiopatía isquémica, el tratamiento del episodio índice y la realización de colecistectomía temprana (figura 19). En la tabla 225 se recoge la media restringida del tiempo de supervivencia libre de recurrencia para las distintas categorías de cada una de estas variables (ya que no es posible determinar la mediana para la mayoría de ellas) y la significación del test de comparación de las curvas de supervivencia libre de recurrencia de CAL entre dichas categorías.

RESULTADOS

VARIABLES PREDICTORAS	N	TIEMPO MEDIO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA DE CAL (MESES) (IC 95%)	p (Log Rank)
Edad			
-Menor de 75 años	281	61.3(58.2-64.5)	0.006
-75 ó más años	206	54.2(49.8-58.5)	
Sexo			
-Mujer	208	58.1(54.7-61.6)	0.691
-Varón	279	58.9(55.0-62.9)	
Sobrepeso/obesidad			
-No	223	59.7(56.0-63.3)	0.045
-Sí	129	53.6(48.2-59.0)	
Cardiopatía isquémica			
-No	424	60.0(57.3-62.7)	0.002
-Sí	63	48.2(39.9-56.4)	
Tratamiento			
-Tratamiento conservador	112	59.4(54.1-64.6)	<0.0001
-Colecistostomía percutánea	22	36.5(22.9-50.2)	
-CPRE	32	63.0(55.2-70.8)	
-Colecistectomía abierta	80	50.7(43.5-57.8)	
-Colecistectomía laparoscópica	168	62.7(58.7-66.6)	
Colecistectomía temprana			
-No	452	57.2(54.5-60.0)	0.002
-Sí	35	NA	

Tabla 225. Variables predictoras de la supervivencia libre de recurrencia de CAL.

RESULTADOS

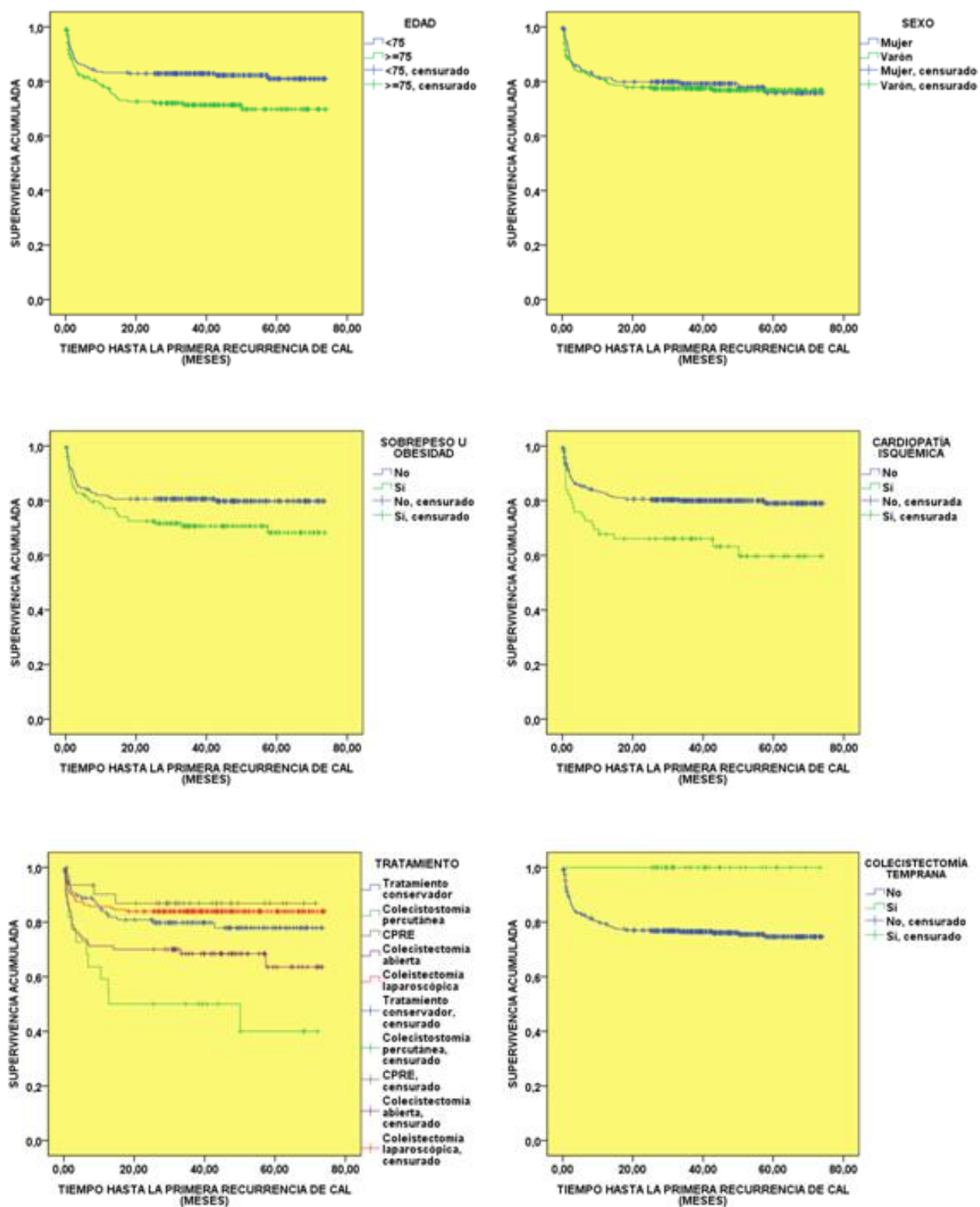


Figura 19. Función de supervivencia libre de recurrencia de CAL en función de la edad, el sexo, el antecedente de sobrepeso y/u obesidad, el antecedente de cardiopatía isquémica, la gravedad de la CAL, el tipo de tratamiento y la realización de colecistectomía temprana.

10.-ANÁLISIS POR LA EXISTENCIA DE RECURRENCIA POSTRATAMIENTO

Este análisis se llevó a cabo con aquellos pacientes que cumplieron tres condiciones: haber sido sometidos a un solo tipo de tratamiento con motivo del episodio índice, no tener antecedentes de tratamiento invasivo por patología biliar previa y no haber recibido ningún tratamiento invasivo por recurrencia de problemas biliares. Es decir, se realizó con los pacientes que fueron sometidos a un único tratamiento a lo largo de toda su evolución, con el objetivo de poder determinar la frecuencia de recurrencia tras cada tipo de tratamiento. De los 487 pacientes de la muestra, 323 (66.3%) cumplieron las condiciones mencionadas.

10.1.-Características demográficas

10.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento: no recurrencia postratamiento: 65.4 ± 16.3 años; recurrencia postratamiento: 75.0 ± 16.0 años; p = **0.001**.

10.1.2.-Sexo

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el sexo entre los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento y los que la presentaron. (Tabla 226).

SEXO	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	288	159(55.2)	35	19(54.3)	0.917
-Mujeres		129(44.8)		16(45.7)	

Tabla 226. Análisis del sexo por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.2-Antecedentes médicos

10.2.1.-Hábitos tóxicos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco ni en el consumo de alcohol en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 227).

HÁBITOS TÓXICOS	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco					
-No	227	114(50.2)	22	13(59.1)	0.570
-Exfumador		65(28.6)		4(18.2)	
-Fumador		48(21.1)		5(22.7)	
Alcohol					
-No	227	194(85.5)	22	18(81.8)	0.904
-Exbebedor		8(3.5)		1(4.5)	
-Bebedor		25(11.0)		3(13.6)	

Tabla 227. Análisis de los hábitos tóxicos por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

La frecuencia de sobrepeso y/u obesidad, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal crónica fue significativamente más frecuente en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia postratamiento en la frecuencia del resto de antecedentes médicos analizados. (Tabla 228).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	288	151(52.4)	35	22(62.9)	0.243
<i>Diabetes mellitus</i>	288	58(20.1)	35	11(31.4)	0.124
Dislipemia	288	189(65.6)	35	23(65.7)	0.992
Sobrepeso/obesidad	202	70(34.7)	23	14(60.9)	0.014
Enfermedad cerebrovascular	288	24(8.3)	35	8(22.9)	0.013
Cardiopatía isquémica	288	30(10.4)	35	12(34.3)	<0.0001
Insuficiencia cardíaca	288	20(6.9)	35	8(22.9)	0.005
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	288	20(6.9)	35	6(17.1)	0.048
Hepatopatía crónica/cirrosis	288	12(4.2)	35	0(0.0)	0.376
Insuficiencia renal crónica	288	20(6.9)	35	8(22.9)	0.005
Tumor maligno	288	52(18.1)	35	7(20.0)	0.779

Tabla 228. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento. (Tabla 229).

ASA	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	288	192(66.7)	35	11(31.4)	<0.0001
-Grado III-IV		96(33.3)		24(68.6)	

Tabla 229. Análisis del grado ASA por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.2.4.-Antecedentes de patología biliar

La frecuencia de pacientes con antecedentes de patología biliar no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 230).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	288	115(39.9)	35	12(34.3)	0.519
Antecedentes de patología biliar sintomática	288	88(30.6)	35	9(25.7)	0.555
Antecedentes de coledocolitiasis	288	72(25.0)	35	8(22.9)	0.782
Antecedentes de dolor biliar	288	79(27.4)	35	8(22.9)	0.565
Antecedentes de CAL	288	5(1.7)	35	2(5.7)	0.169
Antecedentes de coledocolitiasis	288	1(0.3)	35	0(0.0)	1.0
Antecedentes de colangitis aguda	288	2(0.7)	35	0(0.0)	1.0
Antecedentes de pancreatitis aguda	288	12(4.2)	35	1(2.9)	1.0
Antecedentes de colecistostomía percutánea	288	0(0.0)	35	0(0.0)	NA
Antecedentes de CPRE	288	0(0.0)	35	0(0.0)	NA

Tabla 230. Análisis de los antecedentes de patología biliar por la existencia de recurrencia postratamiento.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de coledocolitiasis y el episodio índice y el transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice no fueron significativamente diferentes en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 231).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de coledocolitiasis	109	24.7±57.6	11	19.1±44.0	0.752
Diagnóstico del primer síntoma biliar	66	46.1±92.0	7	33.7±55.8	0.728

Tabla 231. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.3.-Episodio índice

10.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas del episodio índice en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 232).

RESULTADOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	288	64(22.2)	35	11(31.4)	0.223
Dolor abdominal típico biliar	288	286(99.3)	35	33(94.3)	0.060
Signo de Murphy clínico	288	200(69.4)	35	25(71.4)	0.809
Náuseas/vómitos	288	211(73.3)	35	25(71.4)	0.817
Ictericia	288	26(9.0)	35	2(5.7)	0.752
Hipotensión al diagnóstico	288	15(5.2)	35	4(11.4)	0.137
SIRS al diagnóstico	287	84(29.3)	35	8(22.9)	0.428
Necesidad de UVI/vasoactivos	288	13(4.5)	35	0(0.0)	0.375

Tabla 232. Análisis de las manifestaciones clínicas por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia postratamiento, salvo en la cifra de PCR, que fue significativamente superior en los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento. (Tabla 233).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	287	12558.0±4604.2	35	12034.3±4950.9	0.529
PCR (mg/l)	90	92.2±98.2	5	8.8±4.8	<0.0001
Bilirrubina total (mg/dl)	241	1.8±1.7	28	1.7±1.2	0.774
Bilirrubina directa (mg/dl)	39	1.1±1.2	6	1.4±1.1	0.658
GOT (UI/l)	275	96.6±160.9	33	170.6±311.2	0.188
GPT (UI/l)	258	92.6±152.8	31	120.5±216.7	0.361
GGT (UI/l)	17	306.5±363.4	0		NA
FA (UI/l)	14	152.6±130.8	0		NA
Creatinina (mg/dl)	281	0.9±0.6	34	1.0±0.4	0.432
INR	185	1.3±1.1	23	1.2±0.7	0.547
pH	67	7.4±0.1	15	7.4±0.1	0.625

Tabla 233. Análisis de los datos de laboratorio en el momento de la presentación por la existencia de recurrencia postratamiento.

RESULTADOS

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 234).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	208	10512.5±4683.3	28	10410.7±5028.4	0.915
PCR (mg/l)	110	123.0±94.2	17	116.7±79.0	0.795
Bilirrubina total (mg/dl)	180	1.8±1.6	23	1.8±1.3	0.955
Bilirrubina directa (mg/dl)	106	0.9±1.1	11	0.9±1.0	0.984
GOT (UI/l)	189	69.5±108.6	25	109.7±116.4	0.086
GPT (UI/l)	181	104.4±142.5	25	124.3±141.6	0.514
GGT (UI/l)	136	228.3±293.1	18	260.4±306.5	0.665
FA (UI/l)	133	149.4±127.9	17	194.4±225.8	0.220
Creatinina (mg/dl)	197	1.1±0.7	26	1.1±0.3	0.806
INR	154	1.3±0.6	18	1.2±0.2	0.565
pH	34	7.4±0.1	4	7.3±0.1	0.271

Tabla 234. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

Las características radiológicas del episodio índice no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento y los que la presentaron. (Tabla 235).

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	288	287(99.7)	35	34(97.1)	0.205
Distensión vesicular	286	165(57.7)	35	22(62.9)	0.559
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	286	265(92.7)	35	32(91.4)	0.735
Líquido perivesicular	286	71(24.8)	35	5(14.3)	0.166
Signo de Murphy ecográfico	286	63(22.0)	35	11(31.4)	0.213
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	287	3(1.0)	35	0(0.0)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	287	2(0.7)	35	0(0.0)	1.0
Perforación vesicular	287	5(1.7)	35	0(0.0)	1.0
Dilatación de la vía biliar	287	49(17.1)	35	3(8.6)	0.197
Coledocolitiasis	287	12(4.2)	35	1(2.9)	1.0
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	287	8(2.8)	35	0(0.0)	1.0
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	287	24(8.4)	35	1(2.9)	0.498
Inflamación de estructuras adyacentes	287	3(1.0)	35	0(0.0)	1.0
Absceso intraabdominal	287	16(5.6)	35	3(8.6)	0.446
Líquido libre intraabdominal	287	60(20.9)	35	4(11.4)	0.185
Derrame pleural	287	34(11.8)	35	2(5.7)	0.398
Neumoperitoneo	278	1(0.3)	35	0(0.0)	1.0

Tabla 235. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 236).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	288	20(6.9)	35	2(5.7)	1.0
Pancreatitis aguda	288	31(10.8)	35	6(17.1)	0.263

Tabla 236. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.3.5.-Gravedad

La proporción de los distintos grados de gravedad de la CAL no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento y los que la presentaron.

(Tabla 237).

GRAVEDAD	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	288	224(77.8)	35	29(82.9)	0.336
-Grado II		47(16.3)		6(17.1)	
-Grado III		17(5.9)		0(0.0)	

Tabla 237. Análisis de la gravedad por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.3.6.-Tratamiento

El tratamiento conservador y la colecistostomía percutánea se emplearon de forma significativamente más frecuente en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento, mientras que la colecistectomía se realizó con una frecuencia significativamente superior en los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de realización de CPRE o drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia en función de la existencia de recurrencia postratamiento. En los pacientes colecistectomizados, la frecuencia con que la cirugía fue laparoscópica y abierta, tanto de entrada como finalmente, no fue significativamente diferente entre aquellos que no presentaron recurrencia postratamiento y aquellos que la presentaron, como tampoco lo fue la proporción de colecistectomías laparoscópicas que precisaron de conversión a la vía abierta. (Tabla 238).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	288	69(24.0)	35	23(56.7)	<0.0001
Colecistostomía percutánea	288	7(2.4)	35	4(11.4)	0.022
CPRE	288	19(6.6)	35	4(11.4)	0.294
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	288	0(0.0)	35	1(2.9)	0.108
Colecistectomía	288	193(67.0)	35	3(8.6)	<0.0001
-De entrada laparoscópica	193	162(83.9)	3	3(100.0)	0.511
-De entrada abierta		31(16.1)		0(0.0)	
-Finalmente laparoscópica	193	133(68.9)	3	3(100.0)	0.554
-Finalmente abierta		60(31.1)		0(0.0)	
-Laparoscópica convertida a abierta	162	29(17.9)	3	0(0.0)	0.967

Tabla 238. Análisis del tratamiento por la existencia de recurrencia postratamiento.

La ausencia de colecistectomía fue significativamente más frecuente en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento, mientras que la colecistectomía diferida lo fue en los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento. La frecuencia de colecistectomía temprana y urgente fue superior en los pacientes que no desarrollaron recurrencia postratamiento, aunque sin alcanzar la significación estadística. (Tabla 239).

COLECISTECTOMÍA	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No		95(33.0)		32(91.4)	
-Diferida	288	162(56.3)	35	3(8.6)	<0.0001
-Temprana		31(10.8)		0(0.0)	
Urgente	288	22(7.6)	35	0(0.0)	0.148

Tabla 239. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por la existencia de recurrencia postratamiento.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia postratamiento: no recurrencia postratamiento: 162.4 ± 234.3 días; recurrencia postratamiento: 117.7 ± 49.4 días; $p = 0.742$.

10.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento no fue significativamente diferente entre los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento y los que la presentaron: no recurrencia postratamiento: 54/288 (18.8%); recurrencia postratamiento: 6/35 (17.1%); p = 0.817.

10.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía en función de la existencia de recurrencia postratamiento. (Tabla 240).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	190	3(1.6)	3	0(0.0)	0.664
-Colecistitis aguda		34(17.9)		0(0.0)	
-Colecistitis aguda y crónica		24(12.6)		0(0.0)	
-Colecistitis crónica		127(66.8)		3(100.0)	
-Neoplasia vesicular		2(1.1)		0(0.0)	

Tabla 240. Análisis de la anatomía patológica vesicular por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.5.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice no fue significativamente diferente en función de la existencia de recurrencia postratamiento. En cambio, el tiempo de estancia hospitalaria asociado a recurrencias y el tiempo de estancia hospitalaria total fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento, mientras que el tiempo de estancia hospitalaria derivado de la realización de colecistectomía diferida fue significativamente superior en los pacientes que no presentaron recurrencia postratamiento. (Tabla 241).

RESULTADOS

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	287	10.1±7.3	35	10.4±5.6	0.767
Recurrencias	288	1.5±4.8	35	9.4±8.5	<0.0001
Colecistectomía diferida	268	2.8±4.0	33	0.4±1.5	<0.0001
Total	267	14.5±10.1	33	21.1±9.9	0.001

Tabla 241. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por la existencia de recurrencia postratamiento.

10.6.-Mortalidad durante el tiempo de seguimiento

La mortalidad durante el tiempo de seguimiento, tanto global como de origen biliar, fue significativamente superior en los pacientes que presentaron recurrencia postratamiento. (Tabla 242).

MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NO RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		RECURRENCIA POSTRATAMIENTO		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Global	288	35(12.2)	35	11(31.4)	0.008
De origen biliar biliar	272	7(2.6)	30	4(13.3)	0.016

Tabla 242. Análisis de la mortalidad durante el tiempo de seguimiento por la existencia de recurrencia postratamiento.

11.-ANÁLISIS POR MORTALIDAD DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO

11.1.-Características demográficas

11.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La media de edad al diagnóstico del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes fallecidos durante el seguimiento: no fallecidos durante el seguimiento: 66.2 ± 15.3 años; fallecidos durante el seguimiento: 80.8 ± 12.2 años; p < **0.0001**.

RESULTADOS

11.1.2.-Sexo

No existieron diferencias significativas en el sexo entre los pacientes no fallecidos y los fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 243).

SEXO	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	424	249(58.7)	63	30(47.6)	0.096
-Mujeres		175(41.3)		33(52.4)	

Tabla 243. Análisis del sexo por mortalidad durante el seguimiento.

11.2-Antecedentes médicos

11.2.1.-Hábitos tóxicos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco ni en el consumo de alcohol entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 244).

HÁBITOS TÓXICOS	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco					0.133
-No	358	198(55.3)	36	16(44.4)	
-Exfumador		102(28.5)		16(44.4)	
-Fumador		58(16.2)		4(11.1)	
Alcohol					0.928
-No	358	297(83.0)	36	29(80.6)	
-Exbebedor		19(5.3)		2(5.6)	
-Bebedor		42(11.7)		5(13.9)	

Tabla 244. Análisis de los hábitos tóxicos por mortalidad durante el seguimiento.

11.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

Los antecedentes médicos analizados fueron significativamente más frecuentes en los pacientes fallecidos durante el seguimiento, excepto la dislipemia, y la hepatopatía crónica y/o cirrosis, para las que no se observaron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 245).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	424	238(56.1)	63	45(71.4)	0.022
<i>Diabetes mellitus</i>	424	89(21.0)	63	23(36.5)	0.006
Dislipemia	424	286(67.5)	63	36(57.1)	0.107
Sobrepeso/obesidad	325	112(34.5)	27	17(63.0)	0.003
Enfermedad cerebrovascular	424	39(9.2)	63	17(27.0)	<0.0001
Cardiopatía isquémica	424	50(11.8)	63	13(20.6)	0.051
Insuficiencia cardíaca	424	31(7.3)	63	18(28.6)	<0.0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	424	32(7.5)	63	12(19.0)	0.003
Hepatopatía crónica/cirrosis	424	15(3.5)	63	3(4.8)	0.717
Insuficiencia renal crónica	424	33(7.8)	63	16(25.4)	<0.0001
Tumor maligno	424	69(16.3)	63	20(31.7)	0.003

Tabla 245. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por mortalidad durante el seguimiento.

11.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 246).

ASA	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	424	279(65.8)	63	20(31.7)	<0.0001
-Grado III-IV		145(34.2)		43(68.3)	

Tabla 246. Análisis del grado ASA por mortalidad durante el seguimiento.

11.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento en la frecuencia de antecedentes de patología biliar, excepto en la del antecedente de pancreatitis aguda, que fue significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. Tampoco la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 247).

RESULTADOS

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		P
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	424	202(47.6)	63	29(46.0)	0.811
Antecedentes de patología biliar sintomática	424	166(39.2)	63	22(34.9)	0.520
Antecedentes de colelitiasis	424	142(33.5)	63	25(39.7)	0.334
Antecedentes de dolor biliar	424	125(29.5)	63	13(20.6)	0.146
Antecedentes de CAL	424	11(2.6)	63	10(15.9)	1.0
Antecedentes de coledocolitiasis	424	32(7.5)	63	6(9.5)	0.613
Antecedentes de colangitis aguda	424	10(2.4)	63	1(1.6)	1.0
Antecedentes de pancreatitis aguda	424	32(7.5)	63	11(17.5)	0.010
Antecedentes de colecistostomía percutánea	424	3(0.7)	63	0(0.0)	1.0
Antecedentes de CPRE	424	46(10.8)	63	9(14.3)	0.421

Tabla 247. Análisis de los antecedentes de patología biliar por mortalidad durante el seguimiento.

En los pacientes con antecedentes de patología biliar, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice. (Tabla 248).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		P
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	192	29.0±59.3	29	57.2±75.5	0.022
Diagnóstico del primer síntoma biliar	137	42.9±81.5	19	74.0±90.5	0.127

Tabla 248. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por mortalidad durante el seguimiento.

11.3.-Episodio índice

11.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas del episodio índice entre los pacientes no fallecidos y fallecidos

RESULTADOS

durante el seguimiento, excepto en la presencia de signo de Murphy clínico, que fue significativamente más frecuente en los pacientes no fallecidos durante el seguimiento, y en la presencia de hipotensión arterial al diagnóstico, que fue significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. La necesidad de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos presentó una tendencia en el límite de la significación estadística hacia una mayor frecuencia en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 249).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	424	109(25.7)	63	22(34.9)	0.124
Dolor abdominal típico biliar	424	420(99.1)	63	61(96.8)	0.175
Signo de Murphy clínico	423	283(66.9)	63	33(52.4)	0.024
Náuseas/vómitos	424	297(70.0)	63	49(77.8)	0.207
Ictericia	424	42(9.9)	63	8(12.7)	0.496
Hipotensión al diagnóstico	424	16(3.8)	63	9(14.3)	0.002
SIRS al diagnóstico	424	125(29.5)	62	20(32.3)	0.655
Necesidad de UVI/vasoactivos	424	16(3.8)	63	6(9.5)	0.051

Tabla 249. Análisis de las manifestaciones clínicas por mortalidad durante el seguimiento.

11.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento, salvo en el caso de la bilirrubina total y la creatinina, que fueron significativamente superiores en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 250).

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	421	12394.6±4852.3	63	12685.7±4458.8	0.654
PCR (mg/l)	118	87.3±98.4	18	91.7±93.7	0.861
Bilirrubina total (mg/dl)	362	1.9±1.8	52	2.7±2.5	0.043
Bilirrubina directa (mg/dl)	61	1.7±1.7	10	2.2±2.0	0.412
GOT (UI/l)	404	106.7±168.9	61	171.9±350.5	0.158
GPT (UI/l)	380	109.9±185.5	58	113.2±186.4	0.899
GGT (UI/l)	22	374.0±421.7	2	359.0±469.5	0.962
FA (UI/l)	20	180.6±129.9	1	50.0	0.339
Creatinina (mg/dl)	414	0.9±0.4	62	1.2±1.1	0.045
INR	261	1.2±0.7	46	1.8±2.2	0.068
pH	97	7.4±0.1	27	7.4±0.1	0.749

Tabla 250. Análisis de los datos de laboratorio en el momento de la presentación por mortalidad durante el seguimiento.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento, excepto en la bilirrubina total y la creatinina, que de nuevo fueron significativamente mayores en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 251).

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	324	10472.5±4757.2	49	11028.6±4419.2	0.442
PCR (mg/l)	169	136.2±96.1	35	139.9±109.7	0.837
Bilirrubina total (mg/dl)	278	1.9±1.7	47	2.8±2.9	0.038
Bilirrubina directa (mg/dl)	169	1.1±1.3	28	1.8±1.9	0.083
GOT (UI/l)	290	77.9±109.3	49	129.1±283.6	0.218
GPT (UI/l)	282	117.0±151.9	48	123.2±166.6	0.796
GGT (UI/l)	215	257.4±291.9	38	218.1±357.2	0.461
FA (UI/l)	212	153.9±132.7	37	170.8±164.4	0.492
Creatinina (mg/dl)	306	1.1±0.4	48	1.5±1.4	0.025
INR	239	1.3±0.9	32	1.3±0.5	0.771
pH	52	7.4±0.1	14	7.4±0.1	0.901

Tabla 251. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación por mortalidad durante el seguimiento.

11.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los distintos hallazgos radiológicos del episodio índice entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 252).

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	424	420(99.1)	63	63(100.0)	1.0
Distensión vesicular	422	252(59.7)	63	36(57.1)	0.698
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	422	392(92.9)	63	61(96.8)	0.411
Líquido perivesicular	422	102(24.2)	63	19(30.2)	0.306
Signo de Murphy ecográfico	421	89(21.1)	63	14(22.2)	0.845
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	423	6(1.4)	63	0(0.0)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	423	2(0.5)	63	0(0.0)	1.0
Perforación vesicular	423	5(1.2)	63	2(3.2)	0.227
Dilatación de la vía biliar	422	101(23.9)	63	12(19.0)	0.392
Coledocolitiasis	422	33(7.8)	63	5(7.9)	1.0
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	423	8(1.9)	63	2(3.2)	0.626
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	423	48(11.3)	63	7(11.1)	1.0
Inflamación de estructuras adyacentes	423	6(1.4)	63	1(1.6)	1.0
Absceso intraabdominal	423	37(8.7)	63	8(12.7)	0.313
Líquido libre intraabdominal	423	100(23.6)	63	20(31.7)	0.164
Derrame pleural	423	57(13.5)	63	14(22.2)	0.067
Neumoperitoneo	423	1(0.2)	63	1(1.6)	0.243

Tabla 252. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por la mortalidad durante el seguimiento.

11.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento en la frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice. (Tabla 253).

RESULTADOS

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	424	59(13.9)	63	11(17.5)	0.454
Pancreatitis aguda	424	46(10.8)	63	11(17.5)	0.128

Tabla 253. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por mortalidad durante el seguimiento.

11.3.5.-Gravedad

La proporción de los distintos grados de gravedad de la CAL no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 254).

GRAVEDAD	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	424	318(75.0)	63	43(68.3)	0.229
-Grado II		82(19.3)		13(20.6)	
-Grado III		24(5.7)		7(11.1)	

Tabla 254. Análisis de la gravedad por mortalidad durante el seguimiento.

11.3.6.-Tratamiento

El tratamiento exclusivamente conservador se empleó de forma significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos durante el seguimiento, mientras que la colecistectomía se realizó con una frecuencia significativamente superior en los pacientes no fallecidos durante el seguimiento. En cambio, la frecuencia de colecistostomía percutánea, CPRE y drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. En los pacientes colecistectomizados, la frecuencia con que la cirugía fue laparoscópica y abierta, tanto de entrada como finalmente, no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento, como tampoco lo fue la proporción de colecistectomías laparoscópicas que precisaron conversión a la vía abierta. (Tabla 255).

RESULTADOS

TRATAMIENTO	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	424	75(17.7)	63	37(58.7)	<0.0001
Colecistostomía percutánea	424	47(11.1)	63	5(7.9)	0.450
CPRE	424	74(17.5)	63	11(17.5)	0.999
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	424	2(0.5)	63	2(3.2)	0.083
Colecistectomía	424	302(71.2)	63	11(17.5)	<0.0001
-De entrada laparoscópica	302	245(81.1)	11	7(63.6)	0.235
-De entrada abierta		57(18.9)		4(36.4)	
-Finalmente laparoscópica	302	197(65.2)	11	5(45.5)	0.206
-Finalmente abierta		105(34.8)		6(54.5)	
-Laparoscópica convertida a abierta	245	48(19.6)	7	2(28.6)	0.915

Tabla 255. Análisis del tratamiento por mortalidad durante el seguimiento.

La ausencia de colecistectomía fue significativamente más frecuente entre los pacientes fallecidos durante el seguimiento, mientras que la colecistectomía, tanto diferida como temprana, lo fue en los pacientes no fallecidos durante el seguimiento. La frecuencia de colecistectomía urgente no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 256).

COLECISTECTOMÍA	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No		122(28.8)		52(82.5)	<0.0001
-Diferida	424	267(63.0)	63	11(17.5)	
-Temprana		35(8.3)		0(0.0)	
Urgente	424	25(5.9)	63	1(1.6)	0.230

Tabla 256. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por mortalidad durante el seguimiento.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue superior en aquellos no fallecidos durante el seguimiento, pero sin alcanzar la significación estadística: no fallecidos durante el seguimiento: 163.4 ± 205.8 días; fallecidos durante el seguimiento: 352.5 ± 431.8 días; p = 0.178.

11.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento: no fallecidos durante el seguimiento: 97/424 (22.9%); fallecidos durante el seguimiento: 9/63 (14.3%); p = 0.123.

11.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 257).

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	301	3(1.0)	9	0(0.0)	0.308
-Colecistitis aguda		43(14.3)		4(44.4)	
-Colecistitis aguda y crónica		40(13.3)		1(11.1)	
-Colecistitis crónica		213(70.8)		4(44.4)	
-Neoplasia vesicular		2(0.7)		0(0.0)	

Tabla 257. Análisis de la anatomía patológica vesicular por mortalidad durante el seguimiento.

11.5.-Recurrencias

11.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento en la frecuencia total de recurrencias, pero sí en la frecuencia del conjunto de recurrencias complicadas y en la frecuencia de recurrencia de CAL, que fueron significativamente superiores en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento en la frecuencia de recurrencia de dolor biliar, coledocolitiasis, colangitis aguda o pancreatitis aguda. (Tabla 258).

RESULTADOS

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	424	160(37.7)	63	26(41.3)	0.590
Recurrencia complicada	424	116(27.4)	63	25(39.7)	0.044
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	424	60(14.2)	63	5(7.9)	0.176
Recurrencia de CAL	424	87(20.5)	63	20(31.7)	0.045
Recurrencia de coledocolitiasis	424	38(9.0)	63	5(7.9)	0.789
Recurrencia de colangitis aguda	424	18(4.2)	63	4(6.3)	0.510
Recurrencia de pancreatitis aguda	424	29(6.8)	63	8(12.7)	0.122

Tabla 258. Análisis de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento) por mortalidad durante el seguimiento.

El tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento, mientras que el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada fue significativamente superior en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 259).

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	155	6.2±9.3	26	11.3±12.6	0.054
Primera recurrencia complicada	116	6.1±9.8	25	11.9±12.6	0.040

Tabla 259. Análisis del tiempo entre el episodio índice y la primera recurrencia o la primera recurrencia complicada por mortalidad durante el seguimiento.

11.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, el total de recurrencias postratamiento, las recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de CAL y pancreatitis aguda postratamiento fueron significativamente más frecuentes en los pacientes fallecidos durante el seguimiento. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recurrencia de dolor biliar, coledocolitiasis o colangitis aguda postratamiento. (Tabla 260).

RESULTADOS

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	277	24(8.7)	46	11(23.9)	0.008
Recurrencia complicada	277	12(4.3)	46	10(21.7)	<0.0001
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	277	14(5.1)	46	2(4.3)	1.0
Recurrencia de CAL	277	11(4.0)	46	7(15.2)	0.007
Recurrencia de coledocolitiasis	277	0(0.0)	46	1(2.2)	0.142
Recurrencia de colangitis aguda	277	1(0.4)	46	1(2.2)	0.265
Recurrencia de pancreatitis aguda	277	2(0.7)	46	4(8.7)	0.004

Tabla 260. Análisis de las recurrencias postratamiento por mortalidad durante el seguimiento.

11.6.-Estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice, el asociado a recurrencias y el total no fueron significativamente diferentes entre los pacientes no fallecidos y fallecidos durante el seguimiento, mientras que el tiempo de estancia hospitalaria derivado de la realización de colecistectomía diferida fue significativamente superior en los pacientes no fallecidos durante el seguimiento. (Tabla 261).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO FALLECIDOS		FALLECIDOS		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	423	11.1±8.3	63	13.3±9.5	0.051
Recurrencias	424	4.6±10.3	63	7.3±15.0	0.179
Colecistectomía diferida	399	3.3±4.1	61	1.0±5.0	0.001
Total	398	19.4±14.2	61	21.8±19.0	0.235

Tabla 261. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por mortalidad durante el seguimiento.

12.-ANÁLISIS POR MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO ATRIBUIBLE A PROBLEMAS BILIARES

12.1.-Características demográficas

12.1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

La edad media al diagnóstico del episodio índice fue significativamente superior en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: 66.6 ± 15.3 años; fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: 82.7 ± 13.2 ; $p < 0.0001$.

12.1.2.-Sexo

No existieron diferencias significativas en cuanto al sexo de los pacientes entre aquellos no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 262).

SEXO	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Hombres	448	261(58.3)	14	6(42.9)	0.251
-Mujeres		187(41.7)		8(57.1)	

Tabla 262. Análisis del sexo por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.2-Antecedentes médicos

12.2.1.-Hábitos tóxicos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco ni en el consumo de alcohol entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 263).

RESULTADOS

HÁBITOS TÓXICOS	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tabaco					
-No	375	204(54.4)	9	6(66.7)	0.759
-Exfumador		111(29.6)		2(22.2)	
-Fumador		60(16.0)		1(11.1)	
Alcohol					
-No	375	308(82.1)	9	9(100.0)	0.174
-Exbebedor		21(5.6)		0(0.0)	
-Bebedor		46(12.3)		0(0.0)	

Tabla 263. Análisis de los hábitos tóxicos por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.2.2.-Antecedentes de patología no biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los antecedentes médicos analizados entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, salvo en la frecuencia de insuficiencia cardiaca y en la de insuficiencia renal crónica, que fueron significativamente superiores en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 264).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NO BILIAR	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Hipertensión arterial	448	256(57.1)	14	9(64.3)	0.595
<i>Diabetes mellitus</i>	448	103(23.0)	14	3(21.4)	1.0
Dislipemia	448	303(67.6)	14	6(42.9)	0.080
Sobrepeso/obesidad	338	121(35.8)	6	4(66.7)	0.195
Enfermedad cerebrovascular	448	46(10.3)	14	3(21.4)	0.177
Cardiopatía isquémica	448	56(12.5)	14	2(14.3)	0.692
Insuficiencia cardiaca	448	40(8.9)	14	4(28.6)	0.035
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	448	37(8.3)	14	1(7.1)	1.0
Hepatopatía crónica/cirrosis	448	18(4.0)	14	0(0.0)	1.0
Insuficiencia renal crónica	448	39(8.7)	14	5(35.7)	0.007
Tumor maligno	448	81(18.1)	14	1(7.1)	0.481

Tabla 264. Análisis de los antecedentes de patología no biliar por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

RESULTADOS

12.2.3.-Clasificación ASA de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice

Los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 265).

ASA	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I-II	448	287(64.1)	14	5(35.7)	0.030
-Grado III-IV		161(35.9)		9(64.3)	

Tabla 265. Análisis del grado ASA por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.2.4.-Antecedentes de patología biliar

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento en la frecuencia de antecedentes de patología biliar ni en la frecuencia de realización de colecistostomía percutánea o CPRE previa al episodio índice. (Tabla 266).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA BILIAR	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedentes de patología biliar	448	213(47.5)	14	8(57.1)	0.479
Antecedentes de patología biliar sintomática	448	175(39.1)	14	5(35.7)	0.800
Antecedentes de colelitiasis	448	152(33.9)	14	5(37.5)	1.0
Antecedentes de dolor biliar	448	131(29.2)	14	3(21.4)	0.776
Antecedentes de CAL	448	15(3.3)	14	2(14.3)	0.089
Antecedentes de coledocolitiasis	448	37(8.3)	14	0(0.0)	0.616
Antecedentes de colangitis aguda	448	10(2.2)	14	0(0.0)	1.0
Antecedentes de pancreatitis aguda	448	36(8.0)	14	1(7.1)	1.0
Antecedentes de colecistostomía percutánea	448	3(0.7)	14	0(0.0)	1.0
Antecedentes de CPRE	448	52(11.6)	14	1(7.1)	1.0

Tabla 266. Análisis de los antecedentes de patología biliar por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

RESULTADOS

En los pacientes con antecedentes de patología biliar no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos no fallecidos por problemas biliares y aquellos fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de colelitiasis y el episodio índice ni en el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma biliar y el episodio índice. (Tabla 267).

TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LOS ANTECEDENTES Y EL EPISODIO ÍNDICE (MESES)	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Diagnóstico de colelitiasis	203	31.5±63.0	8	44.8±66.7	0.559
Primer síntoma biliar	145	45.5±83.9	3	32.5±27.6	0.789

Tabla 267. Análisis del tiempo entre el diagnóstico de los antecedentes de patología biliar y el episodio índice por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.3.-Episodio índice

12.3.1.-Manifestaciones clínicas

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la clínica del episodio índice entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, salvo en el caso de la fiebre, que fue significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 268).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Fiebre	448	112(25.0)	14	8(57.1)	0.012
Dolor abdominal típico biliar	448	443(98.9)	14	13(92.9)	0.169
Signo de Murphy clínico	447	299(66.9)	14	9(64.3)	0.782
Náuseas/vómitos	448	315(70.3)	14	12(85.7)	0.369
Ictericia	448	46(10.3)	14	1(7.1)	1.0
Hipotensión al diagnóstico	448	20(4.5)	14	1(7.1)	0.484
SIRS al diagnóstico	447	130(29.1)	14	6(42.9)	0.371
Necesidad de UVI/vasoactivos	448	17(3.8)	14	1(7.1)	0.431

Tabla 268. Análisis de las manifestaciones clínicas por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.3.2.-Datos de laboratorio

-En el momento de la presentación

La analítica en el momento de la presentación no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, salvo en el caso de la cifra de leucocitos, que fue significativamente mayor en los pacientes de fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 269).

DATOS DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	445	12357.4±4814.9	14	15157.1±5189.4	0.033
PCR (mg/l)	124	84.5±96.9	6	118.2±81.0	0.405
Bilirrubina total (mg/dl)	383	2.0±1.8	13	3.0±3.6	0.329
Bilirrubina directa (mg/dl)	64	1.7±1.7	2	0.8±0.4	0.458
GOT (UI/l)	427	106.6±166.3	14	197.7±445.1	0.458
GPT (UI/l)	402	108.9±181.5	14	137.7±301.1	0.570
GGT (UI/l)	22	374.0±421.7	0		NA
FA (UI/l)	20	180.6±129.9	0		NA
Creatinina (mg/dl)	437	1.0±0.5	14	1.0±0.4	0.981
INR	277	1.2±0.8	13	2.1±2.7	0.287
pH	105	7.4±0.1	5	7.4±0.1	0.310

Tabla 269. Análisis de los datos de laboratorio en el momento de la presentación por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

-A las 12-96 horas de la presentación

A las 12-96 horas de la presentación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, excepto en la cifra de leucocitos, que de nuevo fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 270).

RESULTADOS

DATOS DE LABORATORIO A LAS 12-96 H DE LA PRESENTACIÓN	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Leucocitos (n/μl)	344	10441.9±4714.2	9	14888.9±5129.4	0.006
PCR (mg/l)	184	135.7±97.1	6	183.7±110.4	0.237
Bilirrubina total (mg/dl)	297	2.0±1.9	9	2.9±4.0	0.513
Bilirrubina directa (mg/dl)	179	1.2±1.4	6	2.1±2.8	0.452
GOT (UI/l)	309	77.7±106.9	9	48.9±46.4	0.422
GPT (UI/l)	301	115.4±148.6	9	57.5±66.0	0.245
GGT (UI/l)	229	260.4±311.4	9	108.1±131.8	0.146
FA (UI/l)	226	157.2±141.1	8	101.3±44.1	0.265
Creatinina (mg/dl)	326	1.1±0.7	8	1.2±0.5	0.730
INR	254	1.3±0.9	5	1.2±0.2	0.688
pH	56	7.4±0.1	2	7.4±0.1	0.866

Tabla 270. Análisis de los datos de laboratorio a las 12-96 horas de la presentación por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos radiológicos del episodio índice entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 271).

RESULTADOS

HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Colelitiasis	448	444(99.1)	14	14(100.0)	1.0
Distensión vesicular	446	264(59.2)	14	8(57.1)	0.878
Engrosamiento/edema de la pared vesicular	446	415(93.0)	14	14(100.0)	0.613
Líquido perivesicular	446	111(24.9)	14	2(14.3)	0.533
Signo de Murphy ecográfico	445	95(21.3)	14	3(21.4)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL enfisematosa	447	61.3()	14	0(0.0)	1.0
Hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa	447	2(0.4)	14	0(0.0)	1.0
Perforación vesicular	447	5(1.1)	14	1(7.1)	0.170
Dilatación de la vía biliar	446	107(24.0)	14	2(14.3)	0.535
Coledocolitiasis	446	34(7.6)	14	1(7.1)	1.0
Alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular	447	9(2.0)	14	1(7.1)	0.268
Alteración de la señal de la grasa perivesicular	447	52(11.6)	14	1(7.1)	1.0
Inflamación de estructuras adyacentes	447	6(1.3)	14	1(7.1)	0.195
Absceso intraabdominal	447	40(8.9)	14	3(21.4)	0.133
Líquido libre intraabdominal	447	108(24.2)	14	4(28.6)	0.752
Derrame pleural	447	62(13.9)	14	0(0.0)	0.233
Neumoperitoneo	447	2(0.4)	14	0(0.0)	1.0

Tabla 271. Análisis de los hallazgos en técnicas de imagen por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.3.4.-Patología biliopancreática concurrente

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento en la frecuencia de patología biliopancreática concurrente con el episodio índice. (Tabla 272).

PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA CONCURRENTE	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Coledocolitiasis	448	62(13.8)	14	3(21.4)	0.429
Pancreatitis aguda	448	48(10.7)	14	1(7.1)	1.0

Tabla 272. Análisis de la patología biliopancreática concurrente por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.3.5.-Gravedad

La frecuencia de los distintos grados de gravedad de la CAL fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, existiendo mayor proporción de CAL de grado I entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento y mayor proporción de CAL de grado II entre los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 273).

GRAVEDAD	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Grado I	448	337(75.2)	14	6(42.9)	0.031
-Grado II		85(19.0)		7(50.0)	
-Grado III		26(5.8)		1(7.1)	

Tabla 273. Análisis de la gravedad por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.3.6.-Tratamiento

El tratamiento exclusivamente conservador se empleó de forma significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, mientras que la colecistectomía se realizó con una frecuencia significativamente superior en los pacientes no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento en la frecuencia con que se utilizó colecistectomía percutánea, CPRE o drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia. En los pacientes colecistectomizados, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia con que la colecistectomía fue de entrada laparoscópica o abierta en función de la existencia de muerte por problemas biliares durante el seguimiento, la frecuencia con que la colecistectomía fue finalmente laparoscópica fue significativamente superior en los pacientes no fallecidos por problemas biliares durante el

RESULTADOS

seguimiento, mientras que la frecuencia con que fue abierta fue significativamente superior en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. La proporción de colecistectomías laparoscópicas que precisó conversión a cirugía abierta presentó una tendencia en el límite de la significación estadística hacia una frecuencia superior en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 274).

TRATAMIENTO	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Tratamiento conservador	448	87(19.4)	14	9(64.3)	<0.0001
Colecistostomía percutánea	448	48(10.7)	14	0(0.0)	0.380
CPRE	448	78(17.4)	14	2(14.3)	1.0
Drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia	448	4(0.9)	14	0(0.0)	1.0
Colecistectomía	448	309(69.0)	14	3(21.4)	<0.0001
-De entrada laparoscópica	309	249(80.6)	3	2(66.7)	0.481
-De entrada abierta		60(19.4)		1(33.3)	
-Finalmente laparoscópica	309	201(65.0)	3	0(0.0)	0.044
-Finalmente abierta		108(35.0)		3(100.0)	
-Laparoscópica convertida a abierta	249	48(19.3)	2	2(100.0)	0.050

Tabla 274. Análisis del tratamiento por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

La ausencia de colecistectomía fue significativamente más frecuente entre los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, mientras que la colecistectomía diferida lo fue en los pacientes no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento; la colecistectomía temprana fue más frecuente entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, pero sin alcanzar la significación estadística. La frecuencia de colecistectomía urgente no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 275).

RESULTADOS

COLECISTECTOMÍA	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-No		139(31.0)		11(78.6)	0.001
-Diferida	448	274(61.2)	14	3(21.4)	
-Temprana		35(7.8)		0(0.0)	
Urgente	448	25(5.6)	14	1(7.1)	0.561

Tabla 275. Análisis de la frecuencia de realización de colecistectomía y su momento por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

En los pacientes colecistectomizados, el tiempo transcurrido entre el episodio índice y el momento de la colecistectomía fue superior en los no fallecidos por problemas biliares que en los fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento, pero sin alcanzar la significación estadística: no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: 167.2 ± 212.1 días; fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: 463.7 ± 662.2 días; $p = 0.519$.

12.3.7.-Complicaciones del tratamiento

La frecuencia de complicaciones del tratamiento no fue significativamente diferente entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: no fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: 102/448 (22.8%); fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento: 4/14 (28.6%); $p = 0.536$.

12.4.-Anatomía patológica vesicular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado del análisis histológico de la pieza de colecistectomía entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 276).

RESULTADOS

ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
-Colelitiasis sin inflamación	307	3(1.0)	2	0(0.0)	0.787
-Colecistitis aguda		46(15.0)		1(50.0)	
-Colecistitis aguda y crónica		41(13.4)		0(0.0)	
-Colecistitis crónica		215(70.0)		1(50.0)	
-Neoplasia vesicular		2(0.7)		0(0.0)	

Tabla 276. Análisis de la anatomía patológica vesicular por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.5.-Recurrencias

12.5.1.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

La frecuencia total de recurrencias y la frecuencia del conjunto de recurrencias complicadas fueron significativamente superiores en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de cada tipo individual de recurrencia entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 277).

RECURRENCIAS GLOBALES (PRETRATAMIENTO Y POSTRATAMIENTO)	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	448	169(37.7)	14	9(64.3)	0.044
Recurrencia complicada	448	125(27.9)	14	9(64.3)	0.006
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	448	62(13.8)	14	0(0.0)	0.233
Recurrencia de CAL	448	95(21.2)	14	6(42.9)	0.091
Recurrencia de coledocolitiasis	448	40(8.9)	14	1(7.1)	1.0
Recurrencia de colangitis aguda	448	20(4.5)	14	1(7.1)	0.484
Recurrencia de pancreatitis aguda	448	31(6.9)	14	3(12.4)	0.076

Tabla 277. Análisis de las recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento) por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido entre el episodio índice y la primera recurrencia ni entre el episodio índice y la primera recurrencia complicada según la existencia de muerte por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 278).

RESULTADOS

TIEMPO ENTRE EL EPISODIO ÍNDICE Y LA PRIMERA RECURRENCIA (MESES)	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Primera recurrencia	164	6.4±9.3	9	14.3±18.4	0.241
Primera recurrencia complicada	125	6.5±9.7	9	14.3±18.4	0.245

Tabla 278. Análisis del tiempo entre episodio índice y primera recurrencia o primera recurrencia complicada por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.5.2.-Recurrencias postratamiento

En los pacientes sometidos a un solo tipo de tratamiento, el total de recurrencias postratamiento, el conjunto de recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de coledocolitiasis y pancreatitis aguda postratamiento fueron significativamente más frecuentes en los pacientes fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. No se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento en la frecuencia de recurrencia de dolor biliar, CAL o colangitis aguda postratamiento. (Tabla 279).

RECURRENCIAS POSTRATAMIENTO	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	n (%)	N	n (%)	
Recurrencia	291	26(8.9)	11	4(36.4)	0.016
Recurrencia complicada	291	14(4.8)	11	4(36.4)	0.002
Recurrencia de dolor biliar o síndrome postcolecistectomía	291	14(4.8)	11	0(0.0)	1.0
Recurrencia de CAL	291	13(4.5)	11	2(18.2)	0.098
Recurrencia de coledocolitiasis	291	0(0.0)	11	1(9.1)	0.036
Recurrencia de colangitis aguda	291	1(0.3)	11	1(9.1)	0.072
Recurrencia de pancreatitis aguda	291	2(0.7)	11	2(18.2)	0.007

Tabla 279. Análisis de las recurrencias postratamiento por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

12.6.-Estancia hospitalaria

Ni el tiempo de estancia hospitalaria del episodio índice, ni el asociado a recurrencias, ni el derivado de la realización de colecistectomía diferida ni el tiempo de estancia hospitalaria total

RESULTADOS

fueron significativamente diferentes en los pacientes no fallecidos por problemas biliares y fallecidos por problemas biliares durante el seguimiento. (Tabla 280).

ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	NO FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		FALLECIDOS POR PROBLEMA BILIAR		p
	N	Media±DE	N	Media±DE	
Episodio índice	447	11.1±8.1	14	11.4±5.2	0.896
Recurrencias	448	5.0±11.3	14	7.1±10.1	0.479
Colecistectomía diferida	421	3.2±4.1	14	2.5±9.4	0.550
Total	420	19.7±14.8	14	21.1±18.0	0.737

Tabla 280. Análisis del tiempo de estancia hospitalaria por mortalidad durante el seguimiento atribuible a problemas biliares.

DISCUSIÓN

Pasamos a continuación a comentar los resultados obtenidos en nuestro estudio, centrándonos en los aspectos más relevantes. En primer lugar, nos gustaría llamar la atención sobre el hecho de que, aunque hoy en día los expertos recomiendan la utilización de los criterios de Tokio⁽¹⁰⁵⁾ a la hora de efectuar el diagnóstico de CAL, estos criterios no siempre se aplican en la práctica. En lo que se refiere a nuestro trabajo, el total de casos codificados como “CAL” por nuestro Servicio de Documentación Clínica durante el periodo de estudio y que pudieron ser considerados como “episodio índice de CAL” fue de 508. Sin embargo, 21 (4.1%) de ellos no cumplían los criterios diagnósticos de CAL establecidos por las guías de Tokio, por lo que fueron excluidos del análisis. De este modo, quedaron 487 pacientes que fueron los que finalmente constituyeron nuestra muestra.

Los criterios de Tokio incluyen, para el diagnóstico de sospecha de CAL, la presencia de un síntoma o signo local de CAL (dolor o masa en hipocondrio derecho o signo de Murphy clínico) y de un signo de inflamación sistémica (fiebre, leucocitosis o elevación de PCR), y para el diagnóstico definitivo, además de lo anterior, hallazgos característicos de CAL en una prueba de imagen. De los 21 pacientes que no cumplían los criterios de Tokio, 3 (14.3%) no presentaban ningún signo de inflamación local o sistémica, 6 (28.6%) presentaba algún signo de inflamación local pero ninguno de inflamación sistémica y 12 (57.1%) presentaba algún signo de inflamación sistémica pero ninguno de inflamación local; los 21 pacientes presentaban 1 ó 2 hallazgos radiológicos sugestivos de CAL. Estos datos podrían sugerir que, en un pequeño porcentaje de casos, la CAL tiende a sobrediagnosticarse en base a los hallazgos radiológicos. Así, en estos 21 casos, la presencia de algún hallazgo en técnicas de imagen sugestivo (ni siquiera concluyente) de CAL, a pesar de la ausencia de uno de los dos criterios principales para el diagnóstico (inflamación local y sistémica), probablemente fue lo que determinó que se realizara el diagnóstico.

Es posible que esto se deba a que, aunque los criterios de Tokio fueron publicados por primera vez en 2007⁽¹¹⁸⁾, en la práctica, su aplicación todavía no es rutinaria. No obstante, diferentes trabajos han mostrado que su rendimiento diagnóstico es adecuado^(113, 123, 124), por lo que creemos que deberían emplearse de forma sistemática en los pacientes con sospecha de CAL.

1.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

1.1.-Edad al diagnóstico del episodio índice

Nuestra muestra de 487 pacientes presentó una edad mediana de 71.0 (57-80) años, siendo la franja de edad con mayor número de pacientes la comprendida entre los 70 y los 85 años. Por tanto, considerando que, según datos del Instituto Nacional de Estadística de 2015⁽³⁴⁹⁾, la pirámide de población del municipio de Valladolid sitúa el grueso de población entre los 25 y los 70 años (y no entre los 70 y 85 años), es posible afirmar que en nuestro medio la CAL es una patología que afecta predominantemente a individuos de edad avanzada.

Ello se encuentra en consonancia con lo establecido por numerosos trabajos que indican que el riesgo tanto de colelitiasis como de CAL aumenta con la edad^(6, 54, 65). Incluso existen estudios que sugieren que los cambios que la vía biliar sufre con la edad predisponen al desarrollo de CAL⁽³⁵⁰⁾.

1.2.-Sexo

Nuestra muestra presentó un mayor porcentaje de varones que de mujeres, lo que resulta curioso, dado que la evidencia disponible indica que, debido a la mayor prevalencia de colelitiasis en las mujeres, la CAL es más frecuente en el sexo femenino⁽⁷⁰⁾. Este resultado podría ser debido, al menos en parte, a que en nuestra muestra la mayoría de los pacientes presentaba más de 50 años, edad a partir de la cual la diferencia en la prevalencia de colelitiasis entre ambos sexos se reduce⁽¹³⁾. Además, aunque es un tema controvertido,

algunos autores consideran que el sexo masculino es un factor de riesgo de CAL, de modo que la proporción de hombres con colelitiasis que desarrolla CAL es mayor que la de mujeres ^(65, 70).

2.-ANTECEDENTES PERSONALES

2.1.-Antecedentes de patología no biliar

A las patologías que tradicionalmente se ha considerado como factores de riesgo de CAL en pacientes con colelitiasis como la *diabetes mellitus* o la obesidad, más recientemente se han añadido otras como la dislipemia, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica. En nuestra muestra, el más frecuente de estos factores fue la dislipemia, presente en un 66.1% de los casos, seguido por el sobrepeso y/u obesidad (36.6%), la *diabetes mellitus* (23.0%), la cardiopatía isquémica (12.9%) y la enfermedad cerebrovascular (11.5%).

Se ha postulado que uno de los mecanismos por los que la dislipemia podría incrementar el riesgo de CAL es el efecto lesivo que la bilis supersaturada de colesterol ejerce sobre el epitelio vesicular. Como ya se ha comentado en la introducción, el exceso de colesterol provoca aumento de la secreción celular de agua y mucina y desarrollo de hiperplasia epitelial, cambios que indican lesión del epitelio y que aparecen además ya en fases muy tempranas, lo que demuestra que la mucosa vesicular de estos pacientes está dañada incluso antes de que aparezcan los cálculos de colesterol^(86, 87). Aunque no hemos encontrado estudios clínicos que muestren una clara asociación entre la dislipemia y el riesgo de CAL en pacientes con colelitiasis, existen trabajos recientes que relacionan la CAL con la patología aterosclerótica, de modo que aquellos pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular tendrían un mayor riesgo de CAL⁽⁶⁵⁾. Quizá ello sea debido a una mayor probabilidad de obstrucción ateromatosa de la arteria cística y también al efecto del exceso de colesterol, frecuente en estos pacientes, nocivo tanto para el epitelio vascular (sobre el que se acumula dando lugar a placas de ateroma) como para el epitelio vesicular.

Como cabía esperar, la mayoría de los antecedentes médicos analizados fueron más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años y, de acuerdo con la epidemiología de los mismos, la frecuencia de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica y/o cirrosis, insuficiencia renal crónica y tumores malignos fue significativamente superior en hombres, mientras que la de sobrepeso y/u obesidad fue significativamente mayor en mujeres. En consonancia con lo anterior, los grados ASA III y IV de riesgo anestésico al diagnóstico del episodio índice fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 o más años y en los hombres.

2.2.-Antecedentes de patología biliar

Existieron antecedentes de patología biliar previa en 231 (47.4%) de los pacientes estudiados. Únicamente el 18.6% de ellos había permanecido con colelitiasis asintomática, mientras que el 81.4% había presentado clínica previa al episodio de CAL, en su mayoría episodios de dolor biliar, lo que se encuentra en consonancia con los estudios que afirman que es infrecuente el desarrollo de complicaciones de la colelitiasis como CAL sin haber padecido previamente episodios de dolor biliar^(1, 59, 62, 63).

El antecedente sintomático más frecuente fue el dolor biliar, observándose en un 73.4% de los casos con antecedentes biliares sintomáticos. Cabe destacar que, de los pacientes con antecedentes de patología biliar, casi una tercera parte (27.7%) había presentado sintomatología sugestiva de la misma (episodios de dolor biliar) pero no había sido sometido a ninguna exploración que permitiese confirmar la existencia de colelitiasis. Ello probablemente fue debido, por un lado, a la reticencia de algunos pacientes a consultar por episodios de dolor biliar dada su resolución espontánea, y por otro lado, también a que los médicos, en un porcentaje no desdeñable de casos, no identificamos estos episodios como sugestivos de patología biliar o no les damos la suficiente importancia como para solicitar una prueba de imagen que confirme la presencia de cálculos vesiculares.

No observamos diferencias en los antecedentes biliares de los pacientes en función del sexo, pero sí en función de la edad. De acuerdo con los estudios que sugieren un aumento de la frecuencia de complicaciones de la coledocolitiasis paralelo al aumento de edad^(54, 65, 351), los antecedentes de CAL, coledocolitiasis, colangitis aguda y pancreatitis aguda fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años. Además, también se observó una menor frecuencia de antecedentes de dolor biliar en los pacientes de 75 ó más años que en los de menos de 75 años. El motivo de este hallazgo no es claro, ya que como hemos visto es infrecuente el desarrollo de complicaciones de la coledocolitiasis sin haber presentado previamente episodios de dolor biliar, aunque quizá podría explicarlo el carácter retrospectivo del estudio. Si consideramos que la probabilidad de incorporación a la historia clínica electrónica de datos antiguos (referentes a la época en la que las personas de edad más avanzada podrían haber presentado episodios de dolor biliar) es posiblemente menor que la de datos más recientes (referentes a los años en que los pacientes más jóvenes presentaron episodios de dolor biliar), existe la posibilidad de que se haya infraestimado la frecuencia de antecedentes de dolor biliar en los pacientes de 75 ó más años.

3.-EPISODIO ÍNDICE

3.1.-Manifestaciones clínicas

El síntoma más frecuente en nuestra muestra fue el dolor abdominal, que estuvo presente en la práctica totalidad de los pacientes (99.8%) y fue un dolor “típico biliar” en todos ellos menos en 5 (1.0%). El signo de Murphy clínico estuvo presente en dos terceras partes de los pacientes (65.0%), mientras que la fiebre sólo se produjo en una cuarta parte de los pacientes (26.9%). Estas cifras coinciden con la frecuencia de cada síntoma y signo descrita en la literatura disponible^(109, 352-354).

Según lo descrito en otros trabajos, la mayoría de las CAL son de gravedad leve^(101, 119, 123, 124), de acuerdo con ello en nuestra muestra, aunque hasta el 29.8% de nuestros pacientes cumplieron criterios de SIRS al diagnóstico, sólo el 4.5% precisaron de ingreso en UVI o de administración de drogas vasoactivas. La necesidad de ingreso en UVI o de administración de drogas vasoactivas se asoció, como era esperable, a una edad de 75 ó más años y un grado ASA III-IV de riesgo anestésico, y también al sexo masculino (en este caso probablemente por la mayor comorbilidad observada en los varones de nuestra muestra respecto a la de las mujeres).

3.2.- Datos de laboratorio

En las primeras 96 horas desde la presentación el 66.9% de los pacientes presentó leucocitosis, el 48.7% presentó elevación de PCR, el 66.3% presentó hiperbilirrubinemia, el 51.3% presentó hipertransaminasemia y el 43.5% presentó elevación de enzimas de colestasis, cifras que también rondan los valores descritos en otros estudios⁽¹¹¹⁾. Como ya se ha mencionado, la hiperbilirrubinemia por encima de 4 mg/dl es rara en los pacientes con CAL en ausencia de coledocolitiasis, colangitis aguda o síndrome de Mirizzi concurrentes⁽¹¹⁵⁾. En nuestra muestra se detectó una cifra de bilirrubina superior a 4 mg/dl en el 13.3% de los pacientes, de los cuales el 55.4% presentó coledocolitiasis, cifra algo más baja de lo esperado en base a lo que se describe en la literatura⁽¹¹⁴⁾.

3.3.-Hallazgos en técnicas de imagen

Aunque tradicionalmente e incluso en muchos textos actuales se ha considerado la colescintigrafía como la técnica de confirmación diagnóstica de elección en los casos en los que la ecografía abdominal resulta dudosa⁽⁷⁰⁾, ninguno de los pacientes de nuestra muestra fue sometido a esta exploración, sino que, en la mayoría de los casos dudosos, el modo de descartar o confirmar definitivamente la existencia de CAL fue la repetición de la ecografía abdominal o bien la realización de una RNM abdominal (datos no mostrados), lo que

constituye una tendencia bastante generalizada en nuestro medio quizá debida a una menor disponibilidad de la colescintigrafía.

En nuestros pacientes el engrosamiento y/o edema de la pared vesicular fue el hallazgo radiológico más frecuente (93.4% de los casos), seguido por la distensión vesicular (59.4%), el líquido perivesicular (24.9%) y el signo de Murphy ecográfico (21.3%). Todos ellos son hallazgos “típicos” de CAL y han sido descritos en la mayoría de los trabajos al respecto con una frecuencia de presentación similar^(150, 169, 181). Otros datos sugestivos de inflamación vesicular son la alteración de la señal de la grasa perivesicular, la alteración de la perfusión del parénquima hepático perivesicular o la inflamación de estructuras perivesiculares como el antro gástrico, el duodeno o el ángulo hepático del colon. En nuestro estudio estas alteraciones se describieron en un número reducido de casos (11.3%, 2.1% y 1.4% respectivamente), quizá por presentarse con una menor frecuencia o porque la técnica de imagen más frecuentemente utilizada para el diagnóstico fue la ecografía abdominal, cuya sensibilidad para detectarlas es menor que la de la TC o la RNM; así, por ejemplo, existen estudios en los que mediante TC es posible detectar estriación de la señal de la grasa perivesicular en hasta el 52% de los casos de CAL⁽¹⁶⁹⁾.

La complicación local más frecuentemente detectada en nuestros pacientes fue el absceso intraabdominal, presente en el 9.2% de los casos, mientras que los hallazgos sugestivos de CAL gangrenosa (0.4%), CAL enfisematosa (1.2%), CAL perforada (1.4%) o neumoperitoneo (0.4%) fueron muy infrecuentes. No identificamos factores predictores de la aparición de complicaciones, salvo una edad de 75 ó más años para el desarrollo de absceso intraabdominal.

3.4.-Estudios microbiológicos

En relación a la microbiología del episodio índice cabe decir que se llevó a cabo hemocultivo en el 17.5% de los pacientes y cultivo de bilis en el 14.0% de los pacientes. Aunque tanto las guías

de Tokio como la guía de la SIS-NA/IDSA recomiendan la extracción de hemocultivo únicamente en las CAL adquiridas en la comunidad graves y en las CAL nosocomiales^(210, 211), en nuestra muestra se llevó a cabo hemocultivo en el 11.9% de las CAL de grado I, en el 26.3% de las CAL de grado II y en el 54.8% de las CAL de grado III (datos no mostrados). La extracción de hemocultivo se asoció a una edad de 75 ó más años, el sexo masculino, el grado ASA III-IV y la gravedad de la CAL (datos no mostrados). Los microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivo fueron bacilos gram negativos, con *E. coli* a la cabeza.

En cuanto a la obtención de bilis para cultivo, las guías de Tokio la recomiendan al inicio de cualquier procedimiento invasivo realizado sobre la vía biliar en todas las CAL de grado II y III y, de forma opcional, en las de grado I⁽²¹⁰⁾. En nuestra muestra, se realizó cultivo de bilis en el 98.1% (51/52) de los pacientes sometidos a colecistostomía percutánea, en ninguno de los pacientes sometidos a CPRE o drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia y en el 45.5% de las colecistectomías realizadas durante el episodio índice de CAL (todas las colecistectomías llevadas a cabo durante el episodio índice en las que se realizó cultivo de bilis tuvieron lugar en pacientes con CAL de grado II o III) (datos no mostrados). La realización de cultivo de bilis se asoció, además de a la forma de tratamiento, a la gravedad de la CAL, siendo significativamente más frecuente en la CAL de grado II y III que en la de grado I (datos no mostrados). Al igual que en los hemocultivos, los microorganismos más frecuentemente aislados en los cultivos de bilis fueron bacilos gram negativos (con predominio de *E. coli* y *Klebsiella*) y *Enterococcus*.

3.5.-Patología biliopancreática concurrente

El 26.1% de nuestros pacientes presentó patología biliopancreática concurrente con el episodio índice de CAL, existiendo coledocolitiasis en un 14.4% y pancreatitis aguda en un 11.7%. La coexistencia de pancreatitis aguda se asoció a una edad de 75 ó más años, pero no se encontraron otros factores predictores de patología biliopancreática concurrente.

Dado que muchas de las alteraciones clínicas y analíticas de la CAL y colangitis aguda se superponen, efectuar el diagnóstico de colangitis aguda en un paciente con CAL es difícil, y todavía lo es más si se realiza de forma retrospectiva; por ello en nuestro estudio se ha preferido no determinar cuántos de nuestros pacientes presentaron colangitis aguda durante el episodio índice de CAL. No obstante, se registraron todos los diagnósticos de colangitis aguda llevados a cabo en el momento del episodio índice por los médicos que atendieron a nuestros pacientes en ese momento. Según estos datos, el porcentaje de pacientes con colangitis aguda asociada al episodio índice de CAL fue tan sólo del 1.8%.

Los criterios diagnósticos de colangitis aguda de las guías de Tokio establecen que el diagnóstico es de sospecha en presencia de, al menos, un signo de inflamación sistémica (fiebre, escalofríos o evidencia analítica de respuesta inflamatoria) y datos sugestivos de colestasis (hiperbilirrubinemia superior a 2 mg/dl o elevación de enzimas hepáticas por encima de 1.5 veces el límite superior de la normalidad) o alteraciones sugestivas en pruebas de imagen (dilatación de la vía biliar o evidencia de una causa de obstrucción de la misma) y el diagnóstico es definitivo en presencia de inflamación sistémica, colestasis y alteraciones sugestivas en pruebas de imagen⁽³⁴⁷⁾. En nuestra muestra durante el episodio índice se observó fiebre en el 26.9% de los pacientes, leucocitosis en el 66.9%, elevación de PCR en el 48.7%, hiperbilirrubinemia superior a 2 mg/dl en el 31.6%, elevación de transaminasas o enzimas de colestasis por encima de 1.5 veces el límite superior de la normalidad en el 47.4% (transaminasas en el 30.4% y enzimas de colestasis en el 40.5%) y evidencia radiológica de dilatación de la vía biliar o coledocolitiasis en el 23.3% y 7.8%. Teniendo en cuenta estos datos, la frecuencia esperada de colangitis aguda diagnosticada en base a los criterios de Tokio en nuestra muestra sería claramente superior al 1.8% observado. Sospechamos que ello es debido a que, en la práctica, para diagnosticar colangitis aguda en pacientes con CAL no nos basta con el cumplimiento de los criterios de Tokio, sino que tendemos a “endurecer” dichos criterios y considerar la presencia de colangitis aguda sólo cuando la CAL se acompaña de,

fundamentalmente, hiperbilirrubinemia franca (normalmente por encima de 4 mg/dl) y marcados signos de inflamación sistémica, ya que de otro modo las alteraciones observadas podrían explicarse sólo por la presencia de CAL.

3.6.-Gravedad

La mayoría de los estudios que han analizado la proporción de pacientes con CAL que corresponde a cada uno de los grados de gravedad establecidos por las guías de Tokio coinciden en que la mayoría de los casos son leves. Así, la aplicación por parte del propio comité redactor de las guías de Tokio de sus criterios de severidad en 227 pacientes con CAL mostró que el 48.9% de ellos presentaba CAL de grado I, el 45.8% de grado II y el 5.3% de grado III⁽¹²³⁾ y un trabajo japonés llevado a cabo en 235 pacientes observó un 68.5% de casos de grado I, un 25.5% de casos de grado II y un 6.0% de casos de grado III⁽¹²⁴⁾. La distribución por gravedad en base a los criterios de Tokio observada en nuestra muestra es bastante similar a la descrita en dichos estudios con un 74.1% de pacientes con CAL de grado I, un 19.5% de pacientes con CAL de grado II y un 6.1% de pacientes con CAL de grado III, de modo que puede afirmarse que, también en nuestro medio, la CAL en general suele ser de gravedad leve en la mayoría de los casos.

El desarrollo de CAL de grado II y III se asoció a una edad de 75 ó más años y al grado ASA III-IV. Aunque algunos trabajos han observado una asociación entre el sexo masculino y la probabilidad de CAL complicada^(67, 355), en nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas en el grado de gravedad de la CAL en función del sexo.

Como hemos visto previamente, durante el episodio índice de CAL, los pacientes de 75 ó más años requirieron con más frecuencia ingreso en UVI o administración de drogas vasoactivas, mostraron cifras de creatinina superiores, tanto en el momento de la presentación como a las 12-96 horas, presentaron mayor frecuencia de absceso intraabdominal y de pancreatitis aguda concurrente y tuvieron con más frecuencia CAL de grado III. Estos resultados coinciden con los

de diferentes estudios que muestran que, en pacientes con CAL, la edad se asocia a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones^(67, 68, 356) y sugieren la necesidad de mantener un grado de vigilancia más estrecho sobre los pacientes con CAL de edad avanzada, de modo que seamos capaces de prevenir complicaciones o, si esto no es posible, tratarlas precozmente evitando en lo posible la morbilidad derivada de las mismas.

3.7.-Tratamiento

Como se ha comentado en el apartado de resultados, las posibles formas de tratamiento del episodio índice de CAL fueron el manejo exclusivamente médico (23.0% de los casos), la colecistostomía percutánea (10.7%), la CPRE (17.4%), el drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia (0.8%) y la colecistectomía (64.3%), que pudo ser, desde el punto de vista de la técnica, laparoscópica (41.5%; incluimos bajo este término aquella cirugía laparoscópica tanto de entrada como finalmente), laparoscópica convertida a abierta (10.3%; incluimos bajo este término aquella cirugía laparoscópica de entrada pero convertida a abierta finalmente) o abierta directa (12.5%; incluimos bajo este término aquella cirugía abierta tanto de entrada como finalmente), y desde el punto de vista temporal, temprana (7.2%) o diferida (57.1%). Es preciso puntualizar que, de cara a un mejor análisis del efecto del momento de la colecistectomía sobre el desarrollo de recurrencias, decidimos considerar “colecistectomía diferida” a todas las colecistectomías realizadas tras los primeros 7 días desde el diagnóstico de CAL e incluir bajo el término “colecistectomía temprana” a todas las colecistectomías efectuadas en los primeros 7 días tras el diagnóstico de CAL, independientemente de su carácter urgente. Este último grupo, con un total de 35 colecistectomías, incluyó 26 (74.3%) colecistectomías urgentes y 9 (25.7%) no urgentes, por lo que probablemente, en lo que se refiere a complicaciones, tasa de conversión de cirugía laparoscópica a abierta, etc. resulta más representativo de la cirugía urgente que de la cirugía temprana no urgente.

Se observaron diferencias en el tratamiento del episodio índice en función de la edad y del grado ASA. El manejo exclusivamente conservador y la colecistostomía percutánea fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de 75 ó más años, mientras que la colecistectomía lo fue en los pacientes menores de 75 años; del mismo modo, el tratamiento exclusivamente conservador fue significativamente más frecuente en los pacientes con grado ASA III-IV, mientras que la colecistectomía lo fue en los pacientes con grado ASA I-II. Ello señala la tendencia habitual a evitar la cirugía en ancianos y pacientes con importante comorbilidad, en los que su morbimortalidad es superior. Un ejemplo de ello es un estudio llevado a cabo en el New York Hospital-Cornell Medical Center en el que, de los 93 fallecimientos postoperatorios ocurridos en 2.401 pacientes intervenidos por CAL, el 69.9% se produjo en pacientes mayores de 65 años, quienes constituían solamente el 27.7% del total de pacientes⁽⁶⁹⁾.

Los antecedentes de patología biliar sintomática globalmente considerados fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a colecistectomía que en los no colecistectomizados, lo que sugiere que el hecho de haber presentado síntomas biliares previos inclina la balanza hacia la cirugía. No obstante, a diferencia de lo que ocurrió con los antecedentes de dolor biliar, que fueron significativamente más frecuentes en los pacientes colecistectomizados, los antecedentes biliares complicados fueron en general significativamente más frecuentes en los pacientes no colecistectomizados. Este resultado resulta paradójico, ya que la lógica invita a pensar que la colecistectomía es especialmente necesaria en los pacientes que ya han tenido episodios de patología biliar complicada previos a la CAL índice. Una posible explicación a ello es que precisamente los pacientes no colecistectomizados tras el episodio índice fueran aquellos en los que ya se había descartado la cirugía antes de ocurrir éste y que, por ello fueron presentando complicaciones repetidas de su colelitiasis.

En cuanto a las características del episodio índice, la presencia de ictericia, las alteraciones del perfil hepático, el hallazgo de dilatación de la vía biliar y la existencia de coledocolitiasis o pancreatitis aguda concurrente lógicamente fueron significativamente más frecuentes en los pacientes sometidos a CPRE. Esta exploración se realizó de forma significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado III que aquellos con CAL de grado I y II, probablemente por la mayor frecuencia de coledocolitiasis y pancreatitis aguda observada en los casos de grado III. Por otro lado, los signos sugestivos de afectación inflamatoria importante, como la presencia de hipotensión arterial al diagnóstico, la necesidad de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos, una mayor cifra de leucocitos o creatinina o el desarrollo de absceso intraabdominal (y, en definitiva, la CAL de grado II y III) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes sometidos a tratamientos no quirúrgicos que a colecistectomía (y, en concreto, la cifra de leucocitos y la frecuencia de absceso intraabdominal fueron significativamente superiores en los pacientes sometidos a colecistostomía percutánea). En este caso, la explicación probablemente subyace, por un lado, en el hecho de que, de acuerdo con lo recomendado por las guías de Tokio, el tratamiento de elección de la CAL de grado II con absceso asociado y de grado III durante la fase aguda es la colecistostomía percutánea, y por otro lado, en el hecho de que la edad y riesgo anestésico de los pacientes con CAL graves fueron, como hemos visto, significativamente superiores que aquellos con casos más leves, y dichos factores se relacionan con una tendencia a evitar la cirugía.

La colecistostomía percutánea se llevó a cabo en 52 pacientes, de los cuales 6 (11.5%) tuvieron que ser sometidos a colecistectomía por mala evolución clínica tras el drenaje percutáneo (datos no mostrados), lo que supone un éxito clínico del 88.5%, similar al que se describe en la literatura para este procedimiento⁽²⁴⁷⁾.

Llama la atención el hecho de que el porcentaje de pacientes colecistectomizados fuera sólo del 64.3%. Teniendo en cuenta que el tratamiento definitivo considerado de elección para la CAL a nivel internacional es la colecistectomía, lo esperable hubiera sido una proporción mayor de pacientes colecistectomizados. Sospechamos que las principales causas de ello son dos: por un lado, el estado general y comorbilidad de los pacientes, ya que en nuestra muestra el 42.3% de ellos tenía una edad igual o superior a 75 años y el 38.6% tenía un grado ASA III-IV, factores que pueden elevar el riesgo quirúrgico de la colecistectomía hasta superar su beneficio potencial haciéndola un tratamiento poco aconsejable. Por otro lado, la relativa limitación de los recursos humanos y materiales disponibles en un sistema sanitario público como el nuestro, ante una demanda creciente, puede también inclinar la balanza hacia un tratamiento más conservador.

De todos modos, esta tendencia hacia una frecuencia relativamente baja de colecistectomía en pacientes que han sufrido un episodio de CAL no es exclusiva de nuestro medio, sino que también ha sido descrita en otros trabajos. Así, por ejemplo, el análisis retrospectivo de 25.397 casos de CAL diagnosticados en Ontario (Canadá) entre 2004 y 2011 mostró que sólo el 77.6% de los mismos fue sometido a colecistectomía⁽³⁵⁷⁾.

Cabe comentar que, para algunos autores, tras un episodio de CAL la colecistectomía no debería practicarse de forma rutinaria, dado que menos de un tercio de los pacientes vuelve a presentar nuevos problemas biliares^(130, 358). Sin embargo, las recurrencias pueden ser graves (en nuestra muestra el 29.0% de los pacientes presentó recurrencias complicadas) y, desgraciadamente, aunque se ha intentado dilucidar qué factores aumentan el riesgo de recurrencia de problemas biliares en pacientes con CAL, a día de hoy desconocemos cuáles son esos factores. Por tanto, en nuestra opinión, la colecistectomía está justificada en todos los casos de CAL siempre que el riesgo quirúrgico sea aceptable, máxime cuando la frecuencia de complicaciones graves de la misma no es elevada.

Otro dato que llama también la atención es que tan sólo fueron sometidos a colecistectomía temprana 35 pacientes, lo que supone un 7.2% del total de la muestra y un 11.2% de los pacientes colecistectomizados. Según las guías de Tokio, si no existe contraindicación, la colecistectomía debe realizarse en las primeras 72 horas del episodio de CAL en las CAL de grado I y, si se dispone de cirujanos lo suficientemente expertos, quizá también en las CAL de grado II. El porcentaje de CAL de grado I y II en nuestra muestra fue del 74.1% y el 19.5% respectivamente, por lo que, de acuerdo con las guías de Tokio, el porcentaje de pacientes colecistectomizados que lo fueron de forma temprana debería haber sido bastante más alto del 11.2%.

En cualquier caso, de nuevo, éste no es un problema exclusivo de nuestro medio, sino que se ha descrito también en otros trabajos⁽³⁵⁹⁻³⁶¹⁾. Así, un estudio japonés basado en la cumplimentación de un cuestionario por 211 cirujanos mostró que sólo el 41.7% de ellos (porcentaje más elevado pero todavía bajo) optaba rutinariamente por la colecistectomía temprana en los pacientes con CAL⁽³⁵⁹⁾, y otro estudio británico de metodología similar mostró que sólo el 11% de los 317 cirujanos que respondieron el cuestionario prefería la colecistectomía temprana como forma de tratamiento de la CAL⁽³⁶⁰⁾. Otro trabajo español, basándose en datos del sistema público de salud de Galicia, determinó que en esta comunidad el tiempo medio en lista de espera para colecistectomía era de 331 días⁽³⁶²⁾. Entre las causas de una proporción tan baja de colecistectomías tempranas en los pacientes con CAL se encuentra, probablemente, la escasa disponibilidad de quirófanos para la realización de una cirugía que no puede considerarse urgente pero que tampoco había sido programada previamente (al estar ocupados por cirugías electivas ya programadas), y quizá el tradicional temor a la colecistectomía temprana a pesar de que la evidencia disponible claramente indica que no aumenta las complicaciones respecto a la cirugía diferida^(313, 315).

Cabe mencionar que la proporción de colecistectomizados de forma diferida y temprana no fue significativamente diferente en función de la edad, el sexo o el grado de riesgo anestésico. Sin embargo, la colecistectomía temprana se asoció a la necesidad de ingreso en UVI o de administración de vasoactivos, al hallazgo de signos sugestivos de CAL gangrenosa y perforada, y a la CAL de grado II y III, mientras que la colecistectomía diferida fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado I. Este hallazgo contrasta con lo establecido por las guías de Tokio, que recomiendan la colecistectomía temprana en las CAL leves y la diferida en las de mayor gravedad. Probablemente ello tiene que ver con el hecho de que el 74.3% de colecistectomías tempranas fueron en realidad colecistectomías urgentes, y por tanto, fueron llevadas a cabo en casos de CAL severos.

El tipo de abordaje quirúrgico se asoció al grado de riesgo anestésico, la gravedad de la CAL y el momento de la colecistectomía. Así, la frecuencia de colecistectomía laparoscópica fue significativamente mayor en los pacientes con grado ASA I-II y a menor gravedad de la CAL, mientras que la frecuencia de colecistectomía abierta (laparoscópica convertida a abierta y abierta directa, en conjunto) lo fue en los pacientes con grado ASA III-IV y a mayor gravedad de la CAL. La proporción de colecistectomías laparoscópicas de entrada fue también significativamente superior entre aquellos intervenidos de forma diferida, mientras que la proporción de colecistectomías abiertas de entrada fue significativamente superior entre aquellos intervenidos de forma temprana. Probablemente ello fue debido a que el 74.3% de las colecistectomías tempranas fueron en realidad colecistectomías urgentes y, en este contexto, muchos cirujanos consideran más segura la vía abierta.

En efecto, aunque numerosos trabajos indican que la vía laparoscópica no aumenta la tasa de complicaciones respecto a la abierta cuando la colecistectomía se realiza de forma temprana⁽²⁸⁸⁻²⁹⁰⁾, no todas las CAL suponen la misma dificultad técnica y cabe la posibilidad de que aquellos casos con una inflamación más severa sí se asocien a peores resultados cuando la

cirugía temprana es laparoscópica. Así, un metaanálisis realizado con el objetivo de comparar los resultados de la colecistectomía laparoscópica en la CAL severa (grangrenosa o empiematosas) y no severa identificó 7 estudios al respecto, con un total de 1.408 pacientes. La tasa de complicaciones postoperatorias y la tasa de conversión a cirugía abierta fueron significativamente superiores en los casos de CAL severa, aunque sin diferencias en la tasa de complicaciones postquirúrgicas locales. En este trabajo no se consiguió encontrar ningún estudio en el que se compararan los resultados de la colecistectomía laparoscópica y abierta en CAL severa⁽²⁹⁴⁾.

El tipo de abordaje quirúrgico no se asoció a la edad ni al sexo, lo que contrasta con la tradicional tendencia, mostrada en varios trabajos, a emplear la vía laparoscópica con menor frecuencia en la población de edad avanzada que en los pacientes jóvenes^(363, 364). Sobre todo inicialmente existía la preocupación, por ejemplo, de que las alteraciones ventilatorias debidas al neumoperitoneo y la hipercapnia secundaria a la absorción del dióxido de carbono desencadenasen problemas respiratorios en una población con alta prevalencia de patología broncopulmonar⁽³⁶³⁾. Sin embargo, aunque la evidencia disponible sugiere que, en población de edad avanzada, la colecistectomía laparoscópica presenta mayor tasa de conversión a cirugía abierta, complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria que en pacientes jóvenes^(356, 365, 366), respecto a la colecistectomía abierta no parece aumentar la morbimortalidad en los ancianos y, en cambio, reduce la estancia hospitalaria⁽³⁶⁷⁻³⁶⁹⁾. Es más, un reciente metaanálisis publicado en 2014⁽³⁷⁰⁾ que incluyó 2 ensayos aleatorizados y 11 estudios observacionales con un total de 101.559 pacientes operados tanto por CAL como por colelitiasis sintomática no complicada y que comparó el resultado de la colecistectomía laparoscópica y abierta en sujetos de 65 o más años, mostró que la cirugía laparoscópica se asocia a tasas de morbilidad (11.5% vs 21.3%), mortalidad (1.0% vs 4.4%) y complicaciones cardíacas (0.6% vs 1.2%) y pulmonares (2.8% vs 5.0%) significativamente menores que la abierta. Por tanto, la colecistectomía laparoscópica se considera también de elección en

ancianos⁽³⁶³⁾ y es de destacar que en nuestro centro se realice en estos pacientes en la misma proporción que en pacientes jóvenes.

3.8.-Complicaciones del tratamiento

Se produjeron complicaciones del tratamiento del episodio índice en 106 de los 487 pacientes de la muestra (21.8%). La frecuencia de complicaciones fue, en contra de lo esperado, significativamente mayor en los pacientes de menos de 75 años, lo que quizá sea debido a la mayor frecuencia con que este grupo fue sometido a tratamientos invasivos, especialmente a colecistectomía, que, como veremos, fue el tipo de tratamiento asociado a una mayor frecuencia de complicaciones. En cambio, ni el sexo ni el grado de riesgo anestésico ni los diferentes antecedentes médicos generales o biliares resultaron predictores de la aparición de de complicaciones del tratamiento. Otro factor asociado al desarrollo de complicaciones del tratamiento fue la gravedad de la CAL, existiendo una frecuencia superior de complicaciones en la de grado II y III que en la de grado I. Ello fue debido probablemente a la mayor frecuencia con que los pacientes con CAL de grado II y III fueron sometidos a procedimientos invasivos, pero quizá también a que la existencia de CAL avanzada favorece la aparición de complicaciones derivadas del tratamiento, como ya se ha señalado en otros estudios⁽³⁰¹⁾, lo cual resalta la importancia de la precocidad en el diagnóstico y tratamiento de la CAL de cara a evitar complicaciones.

Por supuesto, el tipo de tratamiento recibido fue otro de los factores asociado al desarrollo de complicaciones. El análisis de las complicaciones del tratamiento en función de cual fue éste se llevó a cabo, en lugar de por paciente, por procedimiento realizado, habiéndose realizado un total de 454 procedimientos invasivos en los 487 pacientes de la muestra. El tratamiento conservador, ya que no presentó complicaciones en ningún caso, fue excluido del análisis, y también lo fue el drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia, ya que sólo se efectuó en 4 casos.

El procedimiento que presentó una menor frecuencia total de complicaciones (5.8%) fue la colecistostomía percutánea, seguida por la CPRE (15.3%), mientras que la colecistectomía fue el procedimiento que presentó una mayor frecuencia (19.3% de complicaciones en el caso de la laparoscópica, 44.0% en el caso de la convertida y 45.9% en el caso de la abierta directa), significativamente superior a la de la colecistostomía percutánea y, en el caso de la colecistectomía convertida y abierta directa, también significativamente superior a la de la CPRE. La colecistectomía convertida y abierta directa presentaron también una frecuencia total de complicaciones significativamente superior a la de la colecistectomía laparoscópica.

El análisis de las distintas posibles complicaciones de la colecistectomía no mostró una frecuencia significativamente diferente en función del tipo de cirugía salvo en el caso del absceso intraabdominal, que fue significativamente más frecuente en la abierta directa que en la laparoscópica, y en el caso de la infección de la herida quirúrgica y la dehiscencia de sutura, que fueron significativamente más frecuentes en la convertida y abierta directa que en la laparoscópica. De todos modos, nos gustaría apuntar que para muchas de las complicaciones de la colecistectomía el número de casos observado fue muy reducido, por lo que nuestro estudio probablemente carece de la potencia estadística necesaria para su análisis.

La frecuencia de complicaciones de la colecistostomía percutánea observada en nuestra muestra fue bastante similar a la descrita en la literatura. Así, la revisión sistemática publicada por Windbladh et al en 2009⁽²⁴⁷⁾ describe una frecuencia de complicaciones del 6.2%, mientras que en nuestra muestra fue del 5.8%, incluyendo un caso de broncoaspiración, uno de absceso intraabdominal y uno de celulitis en el área de punción.

En el caso de la CPRE con esfinterotomía endoscópica la literatura muestra cifras de complicaciones totales del 5-10%⁽³⁷¹⁾, siendo en nuestro estudio esta cifra algo superior, del 15.3%, debido principalmente a la alta frecuencia observada de hemorragia, que en la literatura también se describe como una de las complicaciones más frecuentes de esta técnica.

Como ya se ha mencionado, en nuestra muestra la colecistectomía laparoscópica presentó una frecuencia de complicaciones significativamente inferior que la convertida y la abierta directa, lo que está en consonancia con la evidencia disponible en la literatura. Aunque los diferentes estudios describen porcentajes de complicaciones totales muy variables, los estudios más recientes muestran valores en torno al 15% para la cirugía laparoscópica y en torno al 30% para la abierta⁽²⁹²⁾, por lo que nuestras cifras resultan algo elevadas (19.3% para la laparoscópica, 44.0% para la convertida y 45.9% para la abierta directa). De todos modos, las características de los pacientes y el concepto de complicación son muy heterogéneos entre los diferentes trabajos, por lo que la comparación resulta complicada^(327, 328, 372).

Como ya hemos visto, el tradicional temor a que la presencia de un campo quirúrgico inflamado conllevara una mayor tasa de complicaciones y de conversión a cirugía abierta si la colecistectomía se realizaba de forma temprana redujo durante mucho tiempo la proporción de cirugías tempranas, pero estudios recientes han mostrado que en pacientes con CAL la colecistectomía temprana no se asocia a un mayor porcentaje de complicaciones respecto a la diferida^(64, 313, 315). De acuerdo con ello, en nuestra muestra no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre la colecistectomía temprana y diferida en la frecuencia total de complicaciones (37.1% versus 27.3%) ni en la de cada tipo de complicación por separado, salvo en el caso de la hemorragia, que resultó significativamente más frecuente en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana (11.4% versus 2.5%). Aunque el número de pacientes intervenidos de forma temprana fue reducido, lo cual limita la potencia estadística de la comparación, estos resultados constituyen otro argumento a favor de realizar la cirugía precozmente.

No obstante, conviene recordar que en nuestra muestra el 74.3% de las colecistectomías tempranas tuvieron un carácter urgente, por lo que esta comparación de la frecuencia de complicaciones probablemente es más representativa de las diferencias entre la cirugía

urgente y no urgente que entre la cirugía temprana y diferida. De todos modos, se llevó a cabo también la comparación de la frecuencia de complicaciones entre la cirugía urgente y no urgente (datos no mostrados), sin observar de nuevo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia total (38.5% en la urgente y 27.5% en la no urgente) o en la de cada tipo de complicación. Este resultado es curioso, ya que sugiere que el “exceso de hemorragias” observado en el grupo sometido a colecistectomía temprana fue debido a aquellas cirugías tempranas realizadas de forma programada y no de forma urgente. Ello podría deberse a que, como algunos trabajos señalan, la dificultad técnica de la cirugía es mayor cuanto mayor es el tiempo desde el diagnóstico (superior en la cirugía temprana programada que en la urgente)^(301, 304, 325) y apoya la necesidad de realizar la colecistectomía lo antes posible siempre que el estado general del paciente lo permita.

En cuanto a la necesidad de conversión de colecistectomía laparoscópica a abierta, diferentes estudios la han asociado con la edad, el sexo masculino, la existencia de comorbilidad, el recuento leucocitario, una duración de los síntomas superior a 96 horas, los antecedentes de cirugía previa del abdomen superior, etc^(122, 336, 373). En nuestra muestra, sin embargo, no identificamos ningún factor asociado a la misma. No obstante, como ya hemos visto, un mayor riesgo anestésico, una mayor gravedad de la CAL y la cirugía temprana se asociaron a una mayor frecuencia de colecistectomía abierta de entrada, lo que reduce la posibilidad de conversión en los casos con estas características, y quizá, conduce a una infraestimación de la frecuencia de conversión real en ellos.

4.-ANATOMÍA PATOLÓGICA VESICULAR

El resultado más frecuente del análisis histológico de la pieza quirúrgica los pacientes colecistectomizados fue la colecistitis crónica (44.6% de los casos), por encima de la colecistitis aguda (9.7%), la colecistitis aguda y crónica (8.4%) y la ausencia de inflamación (0.6%), lo cual

no es de extrañar teniendo en cuenta que la mayoría de las colecistectomías se llevaron a cabo de forma diferida. Cabe destacar que la presencia de neoplasia vesicular se observó tan sólo en el 0.4% de las piezas de colecistectomía.

5.-RECURRENCIAS

Tras el episodio índice de CAL se produjeron nuevos eventos biliares en 186 (38.2%) pacientes y nuevos eventos biliares complicados en 141 (29.0%) pacientes. De los pacientes con recurrencias, la gran mayoría (84.9%) sufrió únicamente uno o dos episodios de recurrencia y el 60.2% presentó la primera dentro de los primeros 3 meses tras el episodio índice. El tipo de recurrencia más frecuente fue la CAL, desarrollada por el 57.6% de los pacientes que sufrieron recurrencias, seguida por el dolor biliar (31.4%), la coledocolitiasis (22.5%), la pancreatitis aguda (19.9%) y la colangitis aguda (17.7%). Dado que la frecuencia de estos tres últimos tipos de recurrencia fue baja, nos centraremos principalmente en los datos referentes a las recurrencias totales y a la recurrencia de CAL y de dolor biliar.

5.1.-Relación con las características demográficas

La frecuencia global de recurrencias no fue significativamente diferente en función del sexo; en cuanto a la edad, fue superior en los pacientes de 75 ó más años, aunque sin alcanzar la significación estadística. No obstante, la frecuencia del conjunto de recurrencias complicadas sí fue significativamente superior en los pacientes de 75 ó más años y también lo fue la frecuencia de todos los tipos recurrencia complicada individualmente considerados, salvo la de colangitis aguda (probablemente debido al menor número de casos de la misma). Todo ello parece indicar que la probabilidad de desarrollar complicaciones de la litiasis biliar aumenta de forma paralela a la edad, como señalan algunos estudios^(54, 65, 351). Podría argumentarse, no obstante, que quizá la mayor proporción de recurrencias complicadas observada en los pacientes de 75 ó más años podría deberse a la menor frecuencia con que los mismos fueron

sometidos a colecistectomía. Sin embargo, no parece probable, dado que la colecistectomía fue diferida en la mayoría de los casos y, como veremos, la cirugía diferida no se asoció a una reducción del número de recurrencias respecto a la ausencia de cirugía.

5.2.-Relación con los antecedentes médicos

La frecuencia total de recurrencias, la frecuencia del conjunto de recurrencias complicadas y la frecuencia de recurrencia de CAL fueron significativamente superiores en los pacientes con grado ASA III-IV que en aquellos con grado ASA I-II. De los distintos antecedentes médicos analizados, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron recurrencia, en los que presentaron recurrencia complicada y en los que presentaron recurrencia de CAL. Ello podría indicar, como ya se ha mencionado antes, que la enfermedad vascular confiere una especial predisposición a los problemas biliares basada en la obstrucción ateromatosa de la arteria cística y/o el efecto nocivo que el colesterol ejerce tanto sobre la íntima de las arterias como sobre la mucosa vesicular⁽⁶⁵⁾. Además, la frecuencia de *diabetes mellitus* y de sobrepeso y/u obesidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con recurrencia de CAL, algo esperable ya que son factores de riesgo reconocidos de esta patología.

5.3.-Relación con las características del episodio índice

Respecto a las características del episodio índice, cabe señalar que el signo de Murphy clínico fue significativamente menos frecuente en los pacientes con recurrencia, con recurrencia complicada y con recurrencia de CAL. Quizá sea debido a que su presencia se asoció a una frecuencia significativamente superior de colecistectomía temprana (9.2% en pacientes con signo de Murphy clínico versus 3.5% en pacientes sin signo de Murphy clínico; datos no mostrados), procedimiento que, como veremos, se asoció a su vez a una frecuencia significativamente menor de recurrencias. La explicación podría residir en que la presencia de signo de Murphy clínico, al tratarse de un dato semiológico clásico y utilizado

sistemáticamente en la exploración física de los pacientes con CAL, aumenta la percepción subjetiva del médico en cuanto a la seguridad diagnóstica y quizá a la “gravedad” de la CAL y de ese modo predispone a la realización de colecistectomía temprana. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la CAL en cuanto a la frecuencia de recurrencias, excepto para la recurrencia de colangitis aguda, que fue significativamente más frecuente en los pacientes con CAL de grado III que en los pacientes con CAL de grado I. Es posible que ello se deba a que una mayor inflamación local podría producir secuelas en la vía biliar que favorezcan los episodios de colangitis aguda.

5.4.-Relación con el tratamiento del episodio índice

5.4.1.-Recurrencias postratamiento

Lógicamente, el tratamiento fue uno de los factores determinantes de la aparición de recurrencias. De cara a valorar el efecto del tratamiento del episodio índice de CAL sobre las recurrencias se analizó la frecuencia de éstas en los 323 pacientes que habían sido sometidos a un solo tipo de tratamiento a lo largo de toda su evolución, de los cuales 92 (28.5%) habían recibido tratamiento exclusivamente conservador, 11 (3.4%) colecistostomía percutánea, 23 (7.1%) CPRE, 1 drenaje USE (0.3%), 136 colecistostomía laparoscópica (42.1%) y 60 (18.6%) colecistectomía abierta (laparoscópica convertida a abierta y abierta directa, en conjunto); el paciente sometido a drenaje USE fue excluido del análisis por tratarse de un solo caso.

En primer lugar se analizó la frecuencia de recurrencias postratamiento: el total de recurrencias postratamiento, el total de recurrencias complicadas postratamiento y la recurrencia de CAL postratamiento fueron significativamente menores en los dos grupos sometidos a colecistectomía que en cualquiera de los grupos que recibió un tratamiento no quirúrgico. El resto de tipos de recurrencia postratamiento también fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a tratamiento conservador, colecistostomía percutánea o CPRE que en los pacientes colecistectomizados, aunque en general sin alcanzar la significación estadística

probablemente por el escaso número observado de recurrencias postratamiento de estos tipos. Por tanto, un comentario que puede extraerse a partir de estos datos es que, claramente, en nuestra muestra la colecistectomía fue el tratamiento más eficaz para evitar el desarrollo de nuevos eventos biliares tras un episodio de CAL.

La evidencia disponible en la literatura parece apuntar también en este sentido^(280, 374). Un estudio retrospectivo realizado en una cohorte de 29.818 pacientes hospitalizados por CAL observó que en los pacientes que habían sido colecistectomizados durante el ingreso la frecuencia de reingreso por eventos biliares en los siguientes 2 años fue del 4%, mientras que en aquellos que no habían sido colecistectomizados (independientemente de si se sometieron a algún otro tipo de tratamiento) fue del 38%. Es más, la no colecistectomía durante el episodio índice se asoció a peor supervivencia a los 2 años incluso tras ajustar por factores de comorbilidad⁽²⁸⁰⁾.

Es preciso puntualizar, no obstante, que no existen estudios que comparen la frecuencia de recurrencia entre la colecistostomía percutánea o la CPRE y la colecistectomía y, en cuanto a la comparación entre el tratamiento conservador y la colecistectomía, hasta la fecha se han llevado a cabo únicamente dos estudios al respecto, ambos ensayos aleatorizados. Uno de ellos, publicado en 1997, presentó un alto porcentaje de exclusiones y de traslado de los pacientes asignados a un brazo de tratamiento al otro brazo, por lo que los autores no fueron capaces de extraer conclusiones válidas⁽³⁷⁵⁾. El otro fue un estudio publicado en 2011 en el que se siguió durante 14 años a 64 pacientes que tras presentar un episodio de CAL fueron aleatorizados a observación o colecistectomía; el grupo observado presentó una frecuencia de nuevos eventos biliares del 33.0% mientras que el colecistectomizado presentó una frecuencia del 19.4%, no alcanzando la diferencia la significación estadística, si bien el número de pacientes incluido fue pequeño, lo que limita la potencia estadística del estudio⁽¹³⁰⁾.

Cabe pensar que, quizá, la mayor dificultad técnica que supone la cirugía laparoscópica podría causar pequeñas alteraciones en la vía biliar que, aunque pasaran desapercibidas en el momento de la cirugía, podrían predisponer a una mayor frecuencia de problemas biliares tras la misma. A este respecto, nuestros datos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recurrencia postratamiento entre los pacientes colecistectomizados por vía laparoscópica y por vía abierta (laparoscópica convertida a abierta y abierta directa, en conjunto), pero el número de recurrencias postratamiento en ambos grupos fue tan reducido que, incluso si existieran diferencias, nuestro análisis no tendría potencia suficiente para detectarlas.

En cuanto a la comparación entre los grupos de tratamiento no quirúrgico, destaca que tanto la frecuencia total de recurrencia postratamiento, como la frecuencia de recurrencia complicada postratamiento y la frecuencia de cada una de las formas individuales de recurrencia postratamiento fueron menores en los pacientes sometidos a CPRE que en aquellos sometidos a tratamiento exclusivamente conservador o a colecistostomía percutánea, aunque sin alcanzar la significación estadística. Este hallazgo podría significar que el efecto de disminución de la presión de drenaje biliar que supone la esfinterotomía endoscópica dificulta no sólo el desarrollo de coledocolitiasis, colangitis aguda o pancreatitis aguda, sino también de dolor biliar y de CAL, aunque sería necesario un estudio con mayor tamaño muestral para confirmar esta hipótesis.

Hasta la fecha no existen estudios que hayan comparado de forma prospectiva o retrospectiva, en pacientes que han padecido un episodio de CAL, la frecuencia de recurrencia de problemas biliares entre aquellos sometidos a esfinterotomía endoscópica y aquellos tratados de forma exclusivamente conservadora o mediante colecistostomía percutánea, aunque disponemos de algunos estudios que han valorado la frecuencia de recurrencias en pacientes con CAL sometidos a cada una de estas tres formas de tratamiento por separado. En este sentido, en

cuanto a la historia natural de los pacientes con CAL tratada de forma exclusivamente conservadora, estudios antiguos indicaban que en torno al 30-50%^(129, 305) presentan nuevos episodios de CAL, y según el ensayo⁽¹³⁰⁾ ya mencionado que comparó la evolución de pacientes tratados conservadoramente o mediante colecistectomía, el grupo tratado conservadoramente presentó una frecuencia de nuevos eventos biliares del 33%. Varios trabajos han valorado la frecuencia de nuevos eventos biliares en pacientes con vesícula in situ y colelitiasis sometidos a esfinterotomía endoscópica, aunque en la mayoría de ellos el problema que motivó la esfinterotomía fue la presencia de coledocolitiasis y no de CAL, por lo que sus resultados no serían totalmente aplicables a nuestro escenario. Dichos estudios revelan frecuencias de recurrencia de problemas biliares tras la esfinterotomía de en torno al 10-20%⁽²⁷¹⁻²⁷⁴⁾. Por último, la frecuencia de recurrencia de CAL tras la realización de colecistostomía percutánea en unos trabajos ha sido tan baja como del 4% y otros de hasta el 25%^(251, 252).

5.4.2.-Recurrencias globales (pretratamiento y postratamiento)

El análisis de la frecuencia de recurrencias globales, es decir, incluyendo las recurrencias pretratamiento y postratamiento, reveló unos resultados muy diferentes a los obtenidos para las recurrencias postratamiento: la frecuencia de recurrencias no fue significativamente diferente en función del tratamiento, ni considerando el total de recurrencias, ni el conjunto de recurrencias complicadas ni cada tipo de recurrencia por separado. De hecho, llama la atención que, a diferencia de lo que ocurría considerando sólo las recurrencias postratamiento, al incluir las recurrencias pre y postratamiento la proporción de pacientes con recurrencia fuera similar o mayor en los grupos sometidos a colecistectomía laparoscópica (28.7%) y abierta (laparoscópica convertida a abierta y abierta directa, en conjunto) (33.3%) que en aquellos sometidos a tratamiento conservador (25.0%), colecistostomía percutánea (36.4%) o CPRE (17.4%), aunque no se alcanzase la significación estadística. El motivo de ello fue el

elevado número de recurrencias pretratamiento que presentaron los pacientes sometidos a colecistectomía: de los 196 pacientes sometidos únicamente a colecistectomía a lo largo del tiempo de seguimiento, 59 presentaron recurrencia y, de ellos, únicamente 3 las presentaron después de la cirugía, y fueron 3 casos de síndrome postcolecistectomía, es decir, recurrencias no complicadas, mientras que los otros 56 las sufrieron antes de la cirugía.

La causa de ese elevado número de recurrencias pretratamiento en los pacientes colecistectomizados es sin duda el momento tardío en que se realizó la cirugía en la mayoría de ellos, ya que, como apuntan varios trabajos, las recurrencias tienden a ocurrir al poco tiempo del episodio índice^(274, 358). En nuestra muestra en el 60.2% de los pacientes con recurrencias la primera de ellas ocurrió dentro de los primeros 3 meses tras el episodio índice; en cambio, la mediana del tiempo entre el episodio índice y la cirugía fue de 4.0 meses (rango intercuartílico 1.6-7.1), siendo el 88.8% de las colecistectomías diferidas y sólo el 11.2% tempranas, lo que, obviamente, no constituye una estrategia eficaz para evitar las recurrencias, que es el principal objetivo de la colecistectomía. Como era esperable a la vista de estos datos, la comparación de la frecuencia de recurrencias (pre y postratamiento) entre los pacientes colecistectomizados de forma diferida y temprana en el total de la muestra mostró que tanto la frecuencia total de recurrencias, como la frecuencia de recurrencias complicadas y la de todos los tipos de recurrencia fueron superiores en los pacientes colecistectomizados de forma diferida, alcanzando la significación estadística en el caso del total de recurrencias (44.6% vs 5.7%), del conjunto de recurrencias complicadas (32.0% vs 5.7%) y de la recurrencia de dolor biliar (15.8% vs 0.0%) y de CAL (24.5% vs 0.0%).

Por tanto, nuestros datos sugieren que en los pacientes con CAL la colecistectomía es el tratamiento más eficaz para evitar la recurrencia de problemas biliares pero, para ello, debe de llevarse a cabo de forma temprana, de lo contrario no consigue reducir la frecuencia de recurrencia. Varios estudios previos han obtenido resultados que apoyan esta idea^(64, 305, 321, 357).

Así, la revisión Cochrane publicada en 2013 que comparó los resultados de la colecistectomía temprana y diferida (antes o después de 7 días desde el diagnóstico de CAL, respectivamente) en pacientes con CAL observó que el 18.3% de los que no habían sido colecistectomizados de forma temprana precisó, durante el tiempo en lista de espera para la cirugía, colecistectomía urgente por fracaso del tratamiento médico o recurrencia de la CAL, lo cual se asoció a un aumento de complicaciones y de conversión a cirugía abierta⁽⁶⁴⁾.

Otro estudio dirigido a documentar la morbilidad asociada al tiempo en lista de espera de colecistectomía observó, en una cohorte de 365 pacientes, que el 11.5% de ellos acudió al Servicio de Urgencias por problemas biliares, elevándose este porcentaje hasta el 28.5% en aquellos en los que la indicación de colecistectomía había sido un episodio de CAL⁽³²¹⁾. Existen también estudios que muestran que, cuando la indicación de la colecistectomía no es la CAL, sino otra, como el dolor biliar^(376, 377) o la pancreatitis aguda^(378, 379), el retraso de la colecistectomía también se asocia a un aumento de morbilidad y del gasto sanitario^(380, 381). Además, como se ha mencionado en la introducción, la colecistectomía temprana posee muchas otras ventajas respecto a la diferida, como menor tiempo de estancia hospitalaria, menor tiempo de convalecencia, menor gasto, y mayor satisfacción y calidad de vida de los pacientes sin aumentar la tasa de conversión de cirugía laparoscópica a abierta o las complicaciones^(64, 313, 315). Todo ello la hace preferible sobre la colecistectomía diferida.

Resulta curioso el hecho de que los pacientes colecistectomizados de forma diferida presentaran, respecto a aquellos no colecistectomizados, una frecuencia significativamente superior de recurrencias totales (44.6% versus 34.5%), de recurrencias complicadas (32.0% versus 28.7%) y de recurrencia de CAL (24.5% versus 22.4%). Es posible que ello fuera debido a que, como ya se ha comentado, el hecho de no lograr asumir el total de colecistectomías que estarían indicadas de entrada haga necesaria una selección de los pacientes. De este modo, aquellos pacientes con más recurrencias probablemente tendieron a operarse precisamente

por presentar recurrencias, mientras que aquellos que no recurrieron o que, al menos, no lo hicieron de forma repetida, tendieron a manejarse de forma conservadora. Lo cierto es que, como sugieren algunos autores⁽²⁷²⁾, en la práctica, los criterios por los que los pacientes se seleccionan para la cirugía no son uniformes, y dependen en gran medida de la disponibilidad de recursos, preferencia de los facultativos, etc.

En el análisis multivariante las variables que resultaron ser factores de riesgo para el desarrollo tanto de recurrencia, como de recurrencia complicada y de recurrencia de CAL fueron la edad, el antecedente de cardiopatía isquémica y el tratamiento del episodio índice (en concreto, la realización de colecistostomía percutánea y de colecistectomía, habiendo sido esta última, como hemos visto, diferida en la mayoría de los casos); en el caso de la recurrencia de CAL el sobrepeso y/u obesidad también resultó ser un factor de riesgo. Por tanto, es especialmente importante que en los pacientes con estas características el tratamiento de la CAL sea el óptimo para evitar las recurrencias. En cambio, el único factor identificado como protector del desarrollo tanto de recurrencia como de recurrencia complicada, como de recurrencia de CAL fue la realización de colecistectomía temprana, lo que apoya lo comentado previamente.

Aunque, sin lugar a duda, la colecistectomía realizada de forma temprana es el tratamiento más eficaz para evitar nuevos eventos biliares en pacientes con un episodio de CAL, como hemos visto la edad y comorbilidad y, en ocasiones también problemas logísticos, con frecuencia nos impiden llevarla a cabo en un buen porcentaje de ellos. Aquí es donde el papel de los tratamientos no quirúrgicos, en especial el drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia, en auge en la actualidad, cobra mayor importancia, aunque la evidencia sobre su efecto de cara a la prevención de recurrencias es todavía limitada⁽³⁸²⁾.

6.-ESTANCIA HOSPITALARIA

En nuestro estudio identificamos varios factores asociados a un mayor tiempo de estancia

hospitalaria, tanto durante el episodio índice como debida al desarrollo de recurrencias, entre los que destacan la edad, el grado de riesgo anestésico, la gravedad del episodio índice de CAL, el tipo de tratamiento recibido y el momento de la colecistectomía. Algunos de ellos no son modificables, pero otros sí lo son, fundamentalmente el tipo de tratamiento y el momento de la cirugía. En este sentido cabe destacar que los pacientes sometidos a colecistectomía temprana, aunque lógicamente presentaron un tiempo de ingreso durante el episodio índice mayor que aquellos sometidos a colecistectomía diferida, también presentaron un menor tiempo de ingreso debido al desarrollo de recurrencias y lógicamente no requirieron de ingreso para la realización de colecistectomía diferida, siendo el tiempo total de estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a cirugía temprana significativamente menor (en unos 6 días) que en aquellos sometidos a cirugía diferida. Aunque no hemos llevado a cabo un cálculo del ahorro que supuso ese menor tiempo de ingreso, es razonable pensar que la colecistectomía temprana debió asociarse a un beneficio significativo en términos económicos. Otros estudios también han obtenido resultados en esta línea, señalando que la colecistectomía temprana conlleva un gasto considerablemente menor que la diferida^(280, 315).

7.-MORTALIDAD

Durante el tiempo de seguimiento fallecieron 63 pacientes, lo que supone un 12.9% del total de la muestra. De ellos, 14 (22.2%) fallecieron por problemas biliares, 24 (38.1%) por problemas no biliares y 25 (39.7%) por causas desconocidas. De los 14 pacientes fallecidos por problemas biliares, 9 (64.3%) lo hicieron debido a recurrencias y 5 (35.7%) lo hicieron durante el episodio índice, lo que respecto a los 487 pacientes de la muestra supone una fatalidad de la CAL del 1.0%, similar a la descrita en otros trabajos^(2, 119, 126-128). Entre las causas de muerte de origen biliar la más frecuente fue la CAL (50.0%), seguida por la pancreatitis aguda (28.6%). Entre las de origen no biliar la más frecuente fue la neoplasia maligna (41.8%), seguida por el

accidente cerebrovascular hemorrágico (12.5%) y la infección respiratoria (12.5%).

La muerte durante el tiempo de seguimiento, tanto global como de causa biliar, fue significativamente superior en los pacientes de 75 ó más años y en aquellos con grado ASA III-IV, lo que era esperable dada la mayor comorbilidad de estos grupos y la mayor frecuencia de recurrencias complicadas observada en ellos. Como también resulta lógico, aunque la mortalidad global durante el seguimiento no presentó diferencias estadísticamente significativas en función de la existencia de recurrencia, sí fue significativamente superior en los pacientes con recurrencia complicada, y la mortalidad de origen biliar fue significativamente mayor tanto en los pacientes con recurrencia como con recurrencia complicada. La gravedad del episodio índice de CAL no resultó asociada a la mortalidad global, pero sí a la mortalidad de origen biliar, de modo que ésta fue significativamente superior en los pacientes con CAL de grado II que aquellos con CAL de grado I. No obstante, la mayoría de fallecimientos de origen biliar no se produjeron durante el episodio índice, sino como consecuencia de recurrencias, por lo que la asociación entre la gravedad del episodio índice y la mortalidad de origen biliar probablemente fuera debida a una relación directa entre la gravedad del episodio índice y la gravedad de las recurrencias, aunque esta posible relación no ha sido analizada en nuestro estudio.

La mortalidad global durante el seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía, probablemente porque, como hemos visto, eran pacientes de mayor edad y con peor estado general. Además, la mortalidad de origen biliar durante el seguimiento también fue superior en los pacientes no colecistectomizados que en aquellos sometidos a colecistectomía. Teniendo en cuenta que el 64.3% de las muertes de origen biliar fueron debidas a recurrencias, parece razonable afirmar que la colecistectomía, sobre todo temprana (por ser el tratamiento que más reduce las recurrencias), probablemente reduce la mortalidad de origen biliar en pacientes que han

sufrido un episodio de CAL. Las complicaciones del tratamiento del episodio índice no fueron un factor asociado a la mortalidad global ni de causa biliar.

8.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio es probablemente su carácter retrospectivo, que supone la pérdida de algunos datos y una mayor probabilidad de sesgos. Además, no se ha estudiado la posible influencia que sobre el manejo del episodio índice de CAL y su evolución posterior podría tener el servicio en el que es atendido el paciente (Aparato Digestivo o Cirugía General y Digestiva fundamentalmente), dato que podría ser relevante.

Por último, comentar que quizá el hallazgo más relevante de nuestro estudio sea la importancia de la colecistectomía temprana para evitar las recurrencias de problemas biliares tras un episodio de CAL y el incremento del tiempo total de estancia hospitalaria asociado a las mismas, que lógicamente repercute sobre el coste sanitario de esta patología. Por otro lado, para los pacientes que por algún motivo no pueden ser sometidos a colecistectomía, se abren nuevas vías de tratamiento mediante el drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia, al que ya hemos hecho referencia y que deberá ser objeto de nuevos estudios que comparen sus resultados con los de otras técnicas, fundamentalmente los de la colecistectomía, sobre todo la realizada de forma temprana.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.-La mayoría de casos de colecistitis aguda litiásica en nuestra muestra fueron leves (grado I según la clasificación de Tokio), como se describe en otros estudios. La gravedad de los mismos presentó relación con la edad del paciente y su grado ASA de riesgo anestésico, pero no fue un predictor del desarrollo de recurrencias.

2.-El 38.2% de los pacientes con un episodio de colecistitis aguda litiásica presentó recurrencia de problemas biliares, y en casi tres cuartas partes de ellos alguna de las recurrencias fue complicada. Las recurrencias complicadas se asociaron, además, a una mayor mortalidad de origen biliar. Por tanto, resulta de gran importancia que el tratamiento de la colecistitis aguda litiásica sea el óptimo para minimizar las recurrencias.

3.-Las variables identificadas en el análisis multivariante como factores predictores del desarrollo tanto de recurrencia, como de recurrencia complicada, como de recurrencia de colecistitis aguda litiásica fueron la edad, el antecedente personal de cardiopatía isquémica y el tratamiento del episodio índice. En el caso concreto de la recurrencia de colecistitis aguda litiásica, se añadió también el sobrepeso y/u obesidad como factor predictor.

4.-La única forma de tratamiento que resultó protectora del riesgo de recurrencia y de recurrencia complicada fue la colecistectomía temprana. No existió una asociación significativa entre la realización de colecistectomía temprana y la mortalidad (quizá por el escaso número de fallecimientos observado y la baja frecuencia con que la colecistectomía se realizó de forma temprana). No obstante, ya que el desarrollo de recurrencia complicada se asoció a una mayor mortalidad de origen biliar y que la colecistectomía temprana se asoció a una menor frecuencia de recurrencia complicada, es razonable pensar que la cirugía temprana probablemente sea capaz de disminuir la mortalidad de origen biliar en los pacientes que han sufrido un episodio de colecistitis aguda litiásica.

5.-La colecistectomía temprana evita la necesidad de un nuevo ingreso para realización de colecistectomía diferida y reduce de forma llamativa las hospitalizaciones debidas al desarrollo

CONCLUSIONES

de recurrencias, asociándose así a un menor tiempo de estancia hospitalaria total y, de este modo, suponemos que lógicamente también a un menor gasto hospitalario.

6.-En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes colecistectomizados fue del 64.3% y, de ellos, tan sólo el 11.2% fue colecistectomizado de forma temprana. Dados los beneficios ya comentados inherentes a la colecistectomía temprana, probablemente deberíamos plantearnos cuáles son los factores que determinan su baja frecuencia en nuestro medio (en contra de lo que recomiendan las guías de Tokio) y tratar de convertirla en un procedimiento rutinario.

7.-Por último, sugerimos que el drenaje vesicular guiado por ecoendoscopia podría constituir una alternativa prometedora para el tratamiento (tanto durante el episodio agudo como de cara a la prevención de recurrencias) de los pacientes con colecistitis aguda litiásica que por algún motivo no pueden ser sometidos a colecistectomía. No obstante, la evidencia al respecto es todavía escasa, por lo que serán necesarios nuevos estudios que permitan evaluar esta cuestión en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg*. 1993;165(4):399-404.
2. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):8-23.
3. Kim WR, Brown RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002;36(1):227-42.
4. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):981-96.
5. Acalovschi M, Dumitrascu D, Caluser I, Ban A. Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large Romanian town, a necropsy study. *Dig Dis Sci*. 1987;32(4):354-7.
6. Bateson MC. Gallstones and cholecystectomy in modern Britain. *Postgrad Med J*. 2000;76(901):700-3.
7. Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(1):1-7.
8. Mellström D, Asztély M, Svanvik J. Gallstones and previous cholecystectomy in 77- to 78-year-old women in an urban population in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(10):1241-4.
9. Loria P, Dilengite MA, Bozzoli M, Carubbi F, Messori R, Sassatelli R, et al. Prevalence rates of gallstone disease in Italy. The Chianciano population study. *Eur J Epidemiol*. 1994;10(2):143-50.
10. Martínez de Pancorbo C, Carballo F, Horcajo P, Aldegue M, de la Villa I, Nieto E, et al. Prevalence and associated factors for gallstone disease: results of a population survey in Spain. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(12):1347-55.
11. Devesa F, Borghol A, Femenia J, Ferrando J, Peyró R, Berenguer J. [Prevalence of cholelithiasis in El Real-Gandia]. *Gastroenterol Hepatol*. 1997;20(8):398-406.
12. Prathnadi P, Miki M, Suprasert S. Incidence of cholelithiasis in the northern part of Thailand. *J Med Assoc Thai*. 1992;75(8):462-70.
13. Jensen KH, Jørgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology*. 1991;100(3):790-4.
14. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol*. 2008;14(34):5282-9.
15. Angelico F, Del Ben M, Barbato A, Conti R, Urbinati G. Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy. The Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29(3):249-54.
16. Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chiloiro M, Elba S, Petrucci J, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):585-93.
17. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, Sasan S, Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology*. 1995;22(1):138-41.
18. Buhman KK, Accad M, Novak S, Choi RS, Wong JS, Hamilton RL, et al. Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nat Med*. 2000;6(12):1341-7.
19. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis*. 1966;19(3):273-92.
20. Glambek I, Kvaale G, Arnesjö B, Søreide O. Prevalence of gallstones in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(9):1089-94.

21. Lu SN, Chang WY, Wang LY, Hsieh MY, Chuang WL, Chen SC, et al. Risk factors for gallstones among Chinese in Taiwan. A community sonographic survey. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(5):542-6.
22. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol*. 1988;128(3):598-605.
23. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology*. 1988;8(4):907-13.
24. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Am J Epidemiol*. 1984;119(5):796-805.
25. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol*. 1995;141(2):158-65.
26. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med*. 1970;283(25):1358-64.
27. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology*. 1998;115(4):937-46.
28. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, Johannes RS, Knowler WC, Larson DL, et al. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 1):487-92.
29. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-9.
30. Biss K, Ho KJ, Mikkelsen B, Lewis L, Taylor CB. Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. *N Engl J Med*. 1971;284(13):694-9.
31. LOPIS S. The incidence of cholelithiasis in the Bantu. *Clin Proc*. 1947;6(8):338-47.
32. Kameda H, Ishihara F, Shibata K, Tsukie E. Clinical and nutritional study on gallstone disease in Japan. *Jpn J Med*. 1984;23(2):109-13.
33. Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(59):1271-4.
34. Pitt HA, King W, Mann LL, Roslyn JJ, Berquist WE, Ament ME, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg*. 1983;145(1):106-12.
35. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, Raimondo M, Orlando A, Tinè F, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):116-20.
36. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
37. Shaffer EA, Small DM. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity. *J Clin Invest*. 1977;59(5):828-40.
38. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(3):652-8.
39. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med*. 1995;98(2):115-7.
40. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(8):1000-5.

41. De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, Scafato E, Cantagalli A, De Luca C, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. *Hepatology*. 1997;25(4):787-90.
42. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology*. 1997;26(4):809-18.
43. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7277-85.
44. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med*. 1999;159(1):49-52.
45. Lapidus A, Bångstad M, Aström M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1261-6.
46. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1420-7.
47. Moonka R, Stiens SA, Resnick WJ, McDonald JM, Eubank WB, Dornitz JA, et al. The prevalence and natural history of gallstones in spinal cord injured patients. *J Am Coll Surg*. 1999;189(3):274-81.
48. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg*. 2000;87(12):1658-63.
49. Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(3):401-6.
50. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Ann Intern Med*. 1991;115(9):712-4.
51. Chapman BA, Burt MJ, Chisholm RJ, Allan RB, Yeo KH, Ross AG. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor. *Dig Dis Sci*. 1998;43(2):349-53.
52. Ståhlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *Hepatology*. 1995;21(4):1025-30.
53. The National Patient Registry. 2008. <http://www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Forskerservice.aspx>.
54. Huang J, Chang CH, Wang JL, Kuo HK, Lin JW, Shau WY, et al. Nationwide epidemiological study of severe gallstone disease in Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:63.
55. Urbach DR, Stukel TA. Rate of elective cholecystectomy and the incidence of severe gallstone disease. *CMAJ*. 2005;172(8):1015-9.
56. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):157-69, vii.
57. COMFORT MW, GRAY HK, WILSON JM. The silent gallstone; a 10- to 20 year follow-up study of 112 cases. *Ann Surg*. 1948;128(5):931-7.
58. LUND J. Surgical indications in cholelithiasis: prophylactic cholelithiasis: prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow up on 526 nonoperated cases. *Ann Surg*. 1960;151:153-62.
59. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg*. 1985;202(1):59-63.
60. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med*. 1982;307(13):798-800.
61. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology*. 1995;21(3):655-60.

62. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(4):719-24.
63. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med.* 1984;101(2):171-5.
64. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD005440.
65. Cho JY, Han HS, Yoon YS, Ahn KS. Risk factors for acute cholecystitis and a complicated clinical course in patients with symptomatic cholelithiasis. *Arch Surg.* 2010;145(4):329-33; discussion 33.
66. Lowenfels AB, Domellöf L, Lindström CG, Bergman F, Monk MA, Sternby NH. Cholelithiasis, cholecystectomy, and cancer: a case-control study in Sweden. *Gastroenterology.* 1982;83(3):672-6.
67. Lee HK, Han HS, Min SK, Lee JH. Sex-based analysis of the outcome of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92(4):463-6.
68. Fagan SP, Awad SS, Rahwan K, Hira K, Aoki N, Itani KM, et al. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *Am J Surg.* 2003;186(5):481-5.
69. Glenn F. Surgical management of acute cholecystitis in patients 65 years of age and older. *Ann Surg.* 1981;193(1):56-9.
70. Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2804-11.
71. Torgerson JS, Lindroos AK, Näslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1032-41.
72. Del Favero G, Caroli A, Meggiato T, Volpi A, Scalon P, Puglisi A, et al. Natural history of gallstones in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective 5-year follow-up. *Dig Dis Sci.* 1994;39(8):1704-7.
73. Hickman MS, Schwesinger WH, Page CP. Acute cholecystitis in the diabetic. A case-control study of outcome. *Arch Surg.* 1988;123(4):409-11.
74. Lipman JM, Claridge JA, Haridas M, Martin MD, Yao DC, Grimes KL, et al. Preoperative findings predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surgery.* 2007;142(4):556-63; discussion 63-5.
75. Ransohoff DF, Miller GL, Forsythe SB, Hermann RE. Outcome of acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1987;106(6):829-32.
76. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2013;37(10):2257-64.
77. González-Pérez A, García Rodríguez LA. Gallbladder disease in the general population: association with cardiovascular morbidity and therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(5):524-31.
78. Browning J, Sreenarasimhaiah J. Colelitis. En: Feldman M FL, Brandt LJ, Sleisenger MH, editor. *Sleisenger & Fordtran's: Enfermedades digestivas y hepáticas.* 8ª ed. Madrid: Elsevier; 2008. p. 1387-418.
79. Elwood DR. Cholecystitis. *Surg Clin North Am.* 2008;88(6):1241-52, viii.
80. Dowling R, McIntyre N. Litiasis biliar. En: Rodés J BJ, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, editor. *Tratado de hepatología clínica.* 2ª ed. Barcelona: Masson; 2001. p. 1825-58.
81. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):455-70.
82. Paré P, Shaffer EA, Rosenthal L. Nonvisualization of the gallbladder by 99mTc-HIDA cholescintigraphy as evidence of cholecystitis. *Can Med Assoc J.* 1978;118(4):384-6.

83. Kjaer DW, Mortensen FV, Møller JK, Hamilton-Dutoit SJ, Funch-Jensen P. Internal gallbladder drainage prevents development of acute cholecystitis in a pig model: a randomized study. *Ann Surg Innov Res.* 2010;4:4.
84. Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson JE, Silverman BF. Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Am J Surg.* 1980;140(1):126-30.
85. Trondsen E, Rosseland AR, Clausen OP, Bakka A, Engh E, Rødland EA, et al. An experimental study on effects of occlusion of the cystic duct in mice with or without emptying of the gallbladder. *Eur Surg Res.* 1997;29(2):150-8.
86. Behar J, Mawe GM, Mawe G, Carey MC, Carey M. Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(4):283-90.
87. Scott AJ. Epithelial cell proliferation in diverse models of experimental cholelithiasis. *Gut.* 1978;19(6):558-62.
88. Chen Q, Amaral J, Biancani P, Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity. *Gastroenterology.* 1999;116(3):678-85.
89. Xiao ZL, Biancani P, Behar J. Role of PGE2 on gallbladder muscle cytoprotection of guinea pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(1):G82-8.
90. Cong P, Pricolo V, Biancani P, Behar J. Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(3):G742-50.
91. Xiao ZL, Biancani P, Carey MC, Behar J. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis. *Hepatology.* 2003;37(6):1442-50.
92. Guarino MP, Cong P, Cicala M, Alloni R, Carotti S, Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007;56(6):815-20.
93. Xiao ZL, Rho AK, Biancani P, Behar J. Effects of bile acids on the muscle functions of guinea pig gallbladder. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(1):G87-94.
94. Svanvik J, Pellegrini CA, Allen B, Bernhoft R, Way LW. Transport of fluid and biliary lipids in the canine gallbladder in experimental cholecystitis. *J Surg Res.* 1986;41(4):425-31.
95. Kasprzak A, Szmyt M, Malkowski W, Przybyszewska W, Helak-Łapaj C, Seraszek-Jaros A, et al. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6, and TNF- α) in gallbladder mucosa: comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis. *Folia Morphol (Warsz).* 2015;74(1):65-72.
96. Kaminski DL, Deshpanda YG, Thomas LA. The role of prostaglandins E and F in acalculous gallbladder disease. *Hepatogastroenterology.* 1987;34(2):70-3.
97. Myers SI, Bartula LL, Colvin MP, Parkman HP, Braverman AA, Ruggieri MR. Bile duct ligation induced acute inflammation up-regulates cyclooxygenase-2 content and PGE2 release in guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;72(5):327-33.
98. Thornell E, Nilsson B, Jansson R, Svanvik J. Effect of short-term indomethacin treatment on the clinical course of acute obstructive cholecystitis. *Eur J Surg.* 1991;157(2):127-30.
99. Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci.* 1989;34(6):809-11.
100. EDLUND Y, OLSSON O. Acute cholecystitis; its aetiology and course, with special reference to the timing of cholecystectomy. *Acta Chir Scand.* 1961;120:479-94.
101. Asai K, Watanabe M, Kusachi S, Tanaka H, Matsukiyo H, Osawa A, et al. Bacteriological analysis of bile in acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(4):476-86.
102. Gold-Deutch R, Mashiach R, Boldur I, Ferszt M, Negri M, Halperin Z, et al. How does infected bile affect the postoperative course of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg.* 1996;172(3):272-4.

103. Truedson H, Elmros T, Holm S. The incidence of bacteria in gallbladder bile at acute and elective cholecystectomy. *Acta Chir Scand.* 1983;149(3):307-13.
104. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(1):70-6.
105. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):35-46.
106. Raine PA, Gunn AA. Acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1975;62(9):697-700.
107. Middelfart HV, Jensen P, Højgaard L, Funch-Jensen P. Pain patterns after distension of the gallbladder in patients with acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(9):982-7.
108. Spangler R, Van Pham T, Khoujah D, Martinez JP. Abdominal emergencies in the geriatric patient. *Int J Emerg Med.* 2014;7:43.
109. Adedeji OA, McAdam WA. Murphy's sign, acute cholecystitis and elderly people. *J R Coll Surg Edinb.* 1996;41(2):88-9.
110. JB M. The diagnosis of gall-stones. *Am Med News*1903. p. 825-33.
111. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA.* 2003;289(1):80-6.
112. Verghese A, Dison C, Berk SL. Courvoisier's "law"--an eponym in evolution. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(3):248-50.
113. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Hasegawa H, Norimizu S, et al. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18(2):250-7.
114. Dumont AE. Significance of hyperbilirubinemia in acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;142(6):855-7.
115. Reiss R, Deutsch AA, Nudelman I. Clinical significance of choledochal diameter and hyperbilirubinemia in acute cholecystitis. *Int Surg.* 1985;70(2):129-32.
116. Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the ED: a 35 year retrospective. *Am J Emerg Med.* 2011;29(7):711-6.
117. Nana GR, Gibson M, Speirs A, Ramus JR. Upper gastrointestinal bleeding: A rare complication of acute cholecystitis. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(9):761-4.
118. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):78-82.
119. Lee SW, Yang SS, Chang CS, Yeh HJ. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(12):1857-61.
120. Asai K, Watanabe M, Kusachi S, Matsukiyo H, Saito T, Kodama H, et al. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery associated with the severity characteristics according to the Tokyo guidelines. *Surg Today.* 2014;44(12):2300-4.
121. Hadad SM, Vaidya JS, Baker L, Koh HC, Heron TP, Hussain K, et al. Delay from symptom onset increases the conversion rate in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2007;31(6):1298-01; discussion 302-3.
122. Brodsky A, Matter I, Sabo E, Cohen A, Abrahamson J, Eldar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: can the need for conversion and the probability of complications be predicted? A prospective study. *Surg Endosc.* 2000;14(8):755-60.
123. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(5):578-85.
124. Lee SW, Chang CS, Lee TY, Tung CF, Peng YC. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(6):879-84.

125. Bedirli A, Sakrak O, Sözüer EM, Kerek M, Güler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(41):1275-8.
126. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1448-53.
127. Gagic N, Frey CF, Gaines R. Acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140(6):868-74.
128. Lee AY, Carter JJ, Hochberg MS, Stone AM, Cohen SL, Pachter HL. The timing of surgery for cholecystitis: a review of 202 consecutive patients at a large municipal hospital. *Am J Surg*. 2008;195(4):467-70.
129. Wenckert A, Robertson B. The natural course of gallstone disease: eleven-year review of 781 nonoperated cases. *Gastroenterology*. 1966;50(3):376-81.
130. Schmidt M, Søndena K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(10):1257-62.
131. Vetrhus M, Søreide O, Eide GE, Nesvik I, Søndena K. Quality of life and pain in patients with acute cholecystitis. Results of a randomized clinical trial. *Scand J Surg*. 2005;94(1):34-9.
132. Fitzgibbons RJ, Tseng A, Wang H, Ryberg A, Nguyen N, Sims KL. Acute cholecystitis. Does the clinical diagnosis correlate with the pathological diagnosis? *Surg Endosc*. 1996;10(12):1180-4.
133. Gruber PJ, Silverman RA, Gottesfeld S, Flaster E. Presence of fever and leukocytosis in acute cholecystitis. *Ann Emerg Med*. 1996;28(3):273-7.
134. Teckchandani N, Garg PK, Hadke NS, Jain SK, Kant R, Mandal AK, et al. Predictive factors for successful early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective study. *Int J Surg*. 2010;8(8):623-7.
135. Mok KW, Reddy R, Wood F, Turner P, Ward JB, Pursnani KG, et al. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe/gangrenous cholecystitis? *Int J Surg*. 2014;12(7):649-53.
136. Wevers KP, van Westreenen HL, Patijn GA. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(2):163-6.
137. Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *BMJ*. 2002;325(7365):639-43.
138. Spence SC, Teichgraber D, Chandrasekhar C. Emergent right upper quadrant sonography. *J Ultrasound Med*. 2009;28(4):479-96.
139. Summers SM, Scruggs W, Menchine MD, Lahham S, Anderson C, Amr O, et al. A prospective evaluation of emergency department bedside ultrasonography for the detection of acute cholecystitis. *Ann Emerg Med*. 2010;56(2):114-22.
140. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinosian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med*. 1994;154(22):2573-81.
141. Ralls PW, Halls J, Lapin SA, Quinn MF, Morris UL, Boswell W. Prospective evaluation of the sonographic Murphy sign in suspected acute cholecystitis. *J Clin Ultrasound*. 1982;10(3):113-5.
142. Bree RL. Further observations on the usefulness of the sonographic Murphy sign in the evaluation of suspected acute cholecystitis. *J Clin Ultrasound*. 1995;23(3):169-72.
143. Noble VE, Liteplo AS, Nelson BP, Thomas SH. The impact of analgesia on the diagnostic accuracy of the sonographic Murphy's sign. *Eur J Emerg Med*. 2010;17(2):80-3.
144. Simeone JF, Brink JA, Mueller PR, Compton C, Hahn PF, Saini S, et al. The sonographic diagnosis of acute gangrenous cholecystitis: importance of the Murphy sign. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(2):289-90.
145. Jeffrey RB, Laing FC, Wong W, Callen PW. Gangrenous cholecystitis: diagnosis by ultrasound. *Radiology*. 1983;148(1):219-21.

146. Sood BP, Kalra N, Gupta S, Sidhu R, Gulati M, Khandelwal N, et al. Role of sonography in the diagnosis of gallbladder perforation. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(5):270-4.
147. Uggowitz M, Kugler C, Schramayer G, Kammerhuber F, Gröll R, Hausegger KA, et al. Sonography of acute cholecystitis: comparison of color and power Doppler sonography in detecting a hypervascularized gallbladder wall. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(3):707-12.
148. Rubens DJ. Hepatobiliary imaging and its pitfalls. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(2):257-78.
149. Ralls PW, Colletti PM, Lapin SA, Chandrasoma P, Boswell WD, Ngo C, et al. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology*. 1985;155(3):767-71.
150. Martínez A, Bona X, Velasco M, Martín J. Diagnostic accuracy of ultrasound in acute cholecystitis. *Gastrointest Radiol*. 1986;11(4):334-8.
151. Schiller VL, Turner RR, Sarti DA. Color doppler imaging of the gallbladder wall in acute cholecystitis: sonographic-pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 1996;21(3):233-7.
152. Soyer P, Brouland JP, Boudiaf M, Kardache M, Pelage JP, Panis Y, et al. Color velocity imaging and power Doppler sonography of the gallbladder wall: a new look at sonographic diagnosis of acute cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):183-8.
153. Paulson EK, Kliever MA, Hertzberg BS, Paine SS, Carroll BA. Diagnosis of acute cholecystitis with color Doppler sonography: significance of arterial flow in thickened gallbladder wall. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(5):1105-8.
154. Tessler FN, Tublin ME. Blood flow in healthy gallbladder walls on color and power Doppler sonography: effect of wall thickness and gallbladder volume. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(5):1247-9.
155. Jeffrey RB, Nino-Murcia M, Ralls PW, Jain KA, Davidson HC. Color Doppler sonography of the cystic artery: comparison of normal controls and patients with acute cholecystitis. *J Ultrasound Med*. 1995;14(1):33-6.
156. Tulchinsky M, Ciak BW, Delbeke D, Hilson A, Holes-Lewis KA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for hepatobiliary scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2010;38(4):210-8.
157. Weissmann HS, Badia J, Sugarman LA, Kluger L, Rosenblatt R, Freeman LM. Spectrum of 99m-Tc-IDA cholescintigraphic patterns in acute cholecystitis. *Radiology*. 1981;138(1):167-75.
158. Ziessman HA. Hepatobiliary scintigraphy in 2014. *J Nucl Med*. 2014;55(6):967-75.
159. Hicks RJ, Kelly MJ, Kalff V. Association between false negative hepatobiliary scans and initial gallbladder visualization after 30 min. *Eur J Nucl Med*. 1990;16(8-10):747-53.
160. Smith R, Rosen JM, Gallo LN, Alderson PO. Pericholecystic hepatic activity in cholescintigraphy. *Radiology*. 1985;156(3):797-800.
161. Meekin GK, Ziessman HA, Klappenbach RS. Prognostic value and pathophysiologic significance of the rim sign in cholescintigraphy. *J Nucl Med*. 1987;28(11):1679-82.
162. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology*. 2012;264(3):708-20.
163. Vasquez TE, Rimkus DS, Hass MG, Larosa DI. Efficacy of morphine sulfate-augmented hepatobiliary imaging in acute cholecystitis. *J Nucl Med Technol*. 2000;28(3):153-5.
164. Chatziioannou SN, Moore WH, Ford PV, Dhekne RD. Hepatobiliary scintigraphy is superior to abdominal ultrasonography in suspected acute cholecystitis. *Surgery*. 2000;127(6):609-13.
165. Freitas JE, Mirkes SH, Fink-Bennett DM, Bree RL. Suspected acute cholecystitis. Comparison of hepatobiliary scintigraphy versus ultrasonography. *Clin Nucl Med*. 1982;7(8):364-7.
166. Shakespear JS, Shaaban AM, Rezvani M. CT findings of acute cholecystitis and its complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(6):1523-9.

167. Harvey RT, Miller WT. Acute biliary disease: initial CT and follow-up US versus initial US and follow-up CT. *Radiology*. 1999;213(3):831-6.
168. Charalel RA, Jeffrey RB, Shin LK. Complicated cholecystitis: the complementary roles of sonography and computed tomography. *Ultrasound Q*. 2011;27(3):161-70.
169. Fidler J, Paulson EK, Layfield L. CT evaluation of acute cholecystitis: findings and usefulness in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(5):1085-8.
170. Paulson EK. Acute cholecystitis: CT findings. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21(1):56-63.
171. Chan WC, Joe BN, Coakley FV, Prien EL, Gould RG, Prevrhal S, et al. Gallstone detection at CT in vitro: effect of peak voltage setting. *Radiology*. 2006;241(2):546-53.
172. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Han YM, Jeong TO, Kim IH, et al. CT findings of mild forms or early manifestations of acute cholecystitis. *Clin Imaging*. 2009;33(4):274-80.
173. Grayson DE, Abbott RM, Levy AD, Sherman PM. Emphysematous infections of the abdomen and pelvis: a pictorial review. *Radiographics*. 2002;22(3):543-61.
174. Choi SH, Lee JM, Lee KH, Kim SH, Kim YJ, An SK, et al. Relationship between various patterns of transient increased hepatic attenuation on CT and portal vein thrombosis related to acute cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(2):437-42.
175. Akatsu T, Tanabe M, Shimizu T, Handa K, Kawachi S, Aiura K, et al. Pseudoaneurysm of the cystic artery secondary to cholecystitis as a cause of hemobilia: report of a case. *Surg Today*. 2007;37(5):412-7.
176. Tonolini M, Ravelli A, Villa C, Bianco R. Urgent MRI with MR cholangiopancreatography (MRCP) of acute cholecystitis and related complications: diagnostic role and spectrum of imaging findings. *Emerg Radiol*. 2012;19(4):341-8.
177. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):1-9.
178. Håkansson K, Leander P, Ekberg O, Håkansson HO. MR imaging in clinically suspected acute cholecystitis. A comparison with ultrasonography. *Acta Radiol*. 2000;41(4):322-8.
179. Oh KY, Gilfeather M, Kennedy A, Glastonbury C, Green D, Brant W, et al. Limited abdominal MRI in the evaluation of acute right upper quadrant pain. *Abdom Imaging*. 2003;28(5):643-51.
180. Kaura SH, Haghighi M, Matza BW, Hajdu CH, Rosenkrantz AB. Comparison of CT and MRI findings in the differentiation of acute from chronic cholecystitis. *Clin Imaging*. 2013;37(4):687-91.
181. Altun E, Semelka RC, Elias J, Braga L, Voultzinos V, Patel J, et al. Acute cholecystitis: MR findings and differentiation from chronic cholecystitis. *Radiology*. 2007;244(1):174-83.
182. Adusumilli S, Siegelman ES. MR imaging of the gallbladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2002;10(1):165-84.
183. Park MS, Yu JS, Kim YH, Kim MJ, Kim JH, Lee S, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology*. 1998;209(3):781-5.
184. Jung SE, Lee JM, Lee K, Rha SE, Choi BG, Kim EK, et al. Gallbladder wall thickening: MR imaging and pathologic correlation with emphasis on layered pattern. *Eur Radiol*. 2005;15(4):694-701.
185. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Katakura Y, et al. [The significance of magnetic resonance cholangiopancreatography in acute cholecystitis]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2000;97(12):1472-9.
186. Gore RM, Yaghamai V, Newmark GM, Berlin JW, Miller FH. Imaging benign and malignant disease of the gallbladder. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(6):1307-23, vi.
187. Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(2):275-81.
188. Sood B, Jain M, Khandelwal N, Singh P, Suri S. MRI of perforated gall bladder. *Australas Radiol*. 2002;46(4):438-40.

189. Pedrosa I, Guarise A, Goldsmith J, Procacci C, Rofsky NM. The interrupted rim sign in acute cholecystitis: a method to identify the gangrenous form with MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(3):360-3.
190. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Katsube T, Suga T, et al. MR imaging of acute biliary disorders. *Radiographics*. 2007;27(2):477-95.
191. Gupta RT. Evaluation of the biliary tree and gallbladder with hepatocellular MR contrast agents. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2013;42(2):67-76.
192. Krishnan P, Gupta RT, Boll DT, Brady CM, Husarik DB, Merkle EM. Functional evaluation of cystic duct patency with Gd-EOB-DTPA MR imaging: an alternative to hepatobiliary scintigraphy for diagnosis of acute cholecystitis? *Abdom Imaging*. 2012;37(3):457-64.
193. Akpınar E, Turkbey B, Karcaaltincaba M, Ballı O, Akkapulu N, Balas S, et al. Initial experience on utility of gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) enhanced T1-weighted MR cholangiography in diagnosis of acute cholecystitis. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(3):578-85.
194. Yacoub JH, Yousuf A, Agrawal G, Thomas S, Appelbaum DE, Oto A. Evaluation of the gallbladder and cystic duct patency with gadoxetate disodium enhanced MR cholangiography: prospective comparison of patients with normal gallbladder function and acute cholecystitis. *Acta Radiol*. 2015;56(7):782-9.
195. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):47-54.
196. Longo WE, Panesar N, Mazuski JE, Kaminski D. Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanoids: the role of cyclooxygenase-1 and 2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60(2):77-85.
197. Kaminski DL, Deshpande Y, Thomas L, Qualy J, Blank W. Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandins E and F by human gallbladder muscle and mucosa. *Dig Dis Sci*. 1985;30(10):933-40.
198. Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Thomas S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg*. 2004;74(7):573-6.
199. Al-Waili N, Saloom KY. The analgesic effect of intravenous tenoxicam in symptomatic treatment of biliary colic: a comparison with hyoscine N-butylbromide. *Eur J Med Res*. 1998;3(10):475-9.
200. Mätzsch T, Holmlund D. [Comparison of indomethacin and ketobemidone as analgesics in acute cholecystitis]. *Klin Wochenschr*. 1986;64(8):353-6.
201. Basurto Oña X, Robles Perea L. [Anti-inflammatory drugs for biliary colics: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(1):1-7.
202. Kanafani ZA, Khalifé N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect*. 2005;51(2):128-34.
203. MazeH H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg*. 2012;36(8):1750-9.
204. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(2):145-54.
205. Lau WY, Yuen WK, Chu KW, Chong KK, Li AK. Systemic antibiotic regimens for acute cholecystitis treated by early cholecystectomy. *Aust N Z J Surg*. 1990;60(7):539-43.
206. Maseda E, Maggi G, Gomez-Gil R, Ruiz G, Madero R, Garcia-Perea A, et al. Prevalence of and risk factors for biliary carriage of bacteria showing worrisome and unexpected resistance traits. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):518-21.

207. den Hoed PT, Boelhouwer RU, Veen HF, Hop WC, Bruining HA. Infections and bacteriological data after laparoscopic and open gallbladder surgery. *J Hosp Infect.* 1998;39(1):27-37.
208. Thompson JE, Bennion RS, Doty JE, Muller EL, Pitt HA. Predictive factors for bactibilia in acute cholecystitis. *Arch Surg.* 1990;125(2):261-4.
209. Kuo CH, Changchien CS, Chen JJ, Tai DI, Chiou SS, Lee CM. Septic acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(3):272-5.
210. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):60-70.
211. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
212. Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, et al. A single preoperative dose of cefazolin prevents postoperative sepsis in high-risk biliary surgery. *Can J Surg.* 1984;27(1):44-7.
213. Rodríguez-Caravaca G, Gil-Yonte P, Risco-Risco C, Latasa Zamalloa P, Villar del Campo MC, Fernández-Cebrián JM, et al. Antibiotic prophylaxis in elective cholecystectomy: Protocol adequacy and related outcomes in a retrospective single-centre analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(1):15-9.
214. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
215. Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz.* 1998;6(2 Suppl):S46-52.
216. Claesson BE, Holmlund DE, Mätzsch TW. Microflora of the gallbladder related to duration of acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162(6):531-5.
217. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 2:ii25-31.
218. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(2):134-44.
219. Muller EL, Pitt HA, Thompson JE, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;165(4):285-92.
220. Chacon JP, Criscuolo PD, Kobata CM, Ferraro JR, Saad SS, Reis C. Prospective randomized comparison of pefloxacin and ampicillin plus gentamicin in the treatment of bacteriologically proven biliary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26 Suppl B:167-72.
221. Thompson JE, Bennion RS, Roettger R, Lally KP, Hopkins JA, Wilson SE. Cefepime for infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177 Suppl:30-4; discussion 5-40.
222. Yellin AE, Berne TV, Appleman MD, Heseltine PN, Gill MA, Okamoto MP, et al. A randomized study of cefepime versus the combination of gentamicin and mezlocillin as an adjunct to surgical treatment in patients with acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177 Suppl:23-9; discussion 35-40.
223. Grant MD, Jones RC, Wilson SE, Bombeck CT, Flint LM, Jonasson O, et al. Single dose cephalosporin prophylaxis in high-risk patients undergoing surgical treatment of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(5):347-54.
224. Karachalios GN, Nasiopoulou DD, Bourlinou PK, Reppa A. Treatment of acute biliary tract infections with ofloxacin: a randomized, controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(12):555-7.

225. Peirano G, van der Bij AK, Gregson DB, Pitout JD. Molecular epidemiology over an 11-year period (2000 to 2010) of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing bacteremia in a centralized Canadian region. *J Clin Microbiol.* 2012;50(2):294-9.
226. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2006;34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73.
227. Ishii Y, Ueda C, Kouyama Y, Tateda K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial susceptibility for β -lactams against clinical isolates from 51 medical centers in Japan (2008). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69(4):443-8.
228. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(11):1335-46.
229. Schultsz C, Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy. *Drugs.* 2012;72(1):1-16.
230. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycylicycline antimicrobial agent. *Clin Ther.* 2006;28(8):1079-106.
231. Kelly AM. Clinical impact of blood cultures taken in the emergency department. *J Accid Emerg Med.* 1998;15(4):254-6.
232. Munro PT, Howie N, Gerstenmaier JF. Do peripheral blood cultures taken in the emergency department influence clinical management? *Emerg Med J.* 2007;24(3):211-2.
233. Mountain D, Bailey PM, O'Brien D, Jelinek GA. Blood cultures ordered in the adult emergency department are rarely useful. *Eur J Emerg Med.* 2006;13(2):76-9.
234. Tsuyuguchi T, Itoi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al. TG13 indications and techniques for gallbladder drainage in acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):81-8.
235. Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J.* 2009;11(12):739-43.
236. Venara A, Carretier V, Lebigot J, Lermite E. Technique and indications of percutaneous cholecystostomy in the management of cholecystitis in 2014. *J Visc Surg.* 2014;151(6):435-9.
237. Hatjidakis AA, Karampekios S, Prassopoulos P, Xynos E, Raissaki M, Vasilakis SI, et al. Maturation of the tract after percutaneous cholecystostomy with regard to the access route. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1998;21(1):36-40.
238. van Overhagen H, Meyers H, Tilanus HW, Jeekel J, Laméris JS. Percutaneous cholecystectomy for patients with acute cholecystitis and an increased surgical risk. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1996;19(2):72-6.
239. vanSonnenberg E, D'Agostino HB, Goodacre BW, Sanchez RB, Casola G. Percutaneous gallbladder puncture and cholecystostomy: results, complications, and caveats for safety. *Radiology.* 1992;183(1):167-70.
240. Little MW, Briggs JH, Tapping CR, Bratby MJ, Anthony S, Phillips-Hughes J, et al. Percutaneous cholecystostomy: the radiologist's role in treating acute cholecystitis. *Clin Radiol.* 2013;68(7):654-60.
241. Cope C. Percutaneous subhepatic cholecystostomy with removable anchor. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151(6):1129-32.
242. Warren LP, Kadir S, Dunnick NR. Percutaneous cholecystostomy: anatomic considerations. *Radiology.* 1988;168(3):615-6.
243. Garber SJ, Mathieson JR, Cooperberg PL, MacFarlane JK. Percutaneous cholecystostomy: safety of the transperitoneal route. *J Vasc Interv Radiol.* 1994;5(2):295-8.
244. Akhan O, Akinci D, Ozmen MN. Percutaneous cholecystostomy. *Eur J Radiol.* 2002;43(3):229-36.
245. Picus D, Burns MA, Hicks ME, Darcy MD, Vesely TM. Percutaneous management of persistently immature cholecystostomy tracts. *J Vasc Interv Radiol.* 1993;4(1):97-101; discussion -2.

246. Corbett CR, Fyfe NC, Nicholls RJ, Jackson BT. Bile peritonitis after removal of T-tubes from the common bile duct. *Br J Surg.* 1986;73(8):641-3.
247. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2009;11(3):183-93.
248. Chopra S, Dodd GD, Mumbower AL, Chintapalli KN, Schwesinger WH, Sirinek KR, et al. Treatment of acute cholecystitis in non-critically ill patients at high surgical risk: comparison of clinical outcomes after gallbladder aspiration and after percutaneous cholecystostomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(4):1025-31.
249. Chang L, Moonka R, Stelzner M. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in veteran patients. *Am J Surg.* 2000;180(3):198-202.
250. Patel M, Miedema BW, James MA, Marshall JB. Percutaneous cholecystostomy is an effective treatment for high-risk patients with acute cholecystitis. *Am Surg.* 2000;66(1):33-7.
251. Sanjay P, Mittapalli D, Marioud A, White RD, Ram R, Alijani A. Clinical outcomes of a percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis: a multicentre analysis. *HPB (Oxford).* 2013;15(7):511-6.
252. Li M, Li N, Ji W, Quan Z, Wan X, Wu X, et al. Percutaneous cholecystostomy is a definitive treatment for acute cholecystitis in elderly high-risk patients. *Am Surg.* 2013;79(5):524-7.
253. Tanikawa M, Ichikawa M, Takahara O, Ishihara A, Kojima S, Takeuchi M, et al. [The usefulness of percutaneous transhepatic cholecyst puncture (PTCCP) with ultrasound image control for acute cholecystitis]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1996;93(8):553-9.
254. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):193-6.
255. Kedia P, Sharaiha RZ, Kumta NA, Widmer J, Jamal-Kabani A, Weaver K, et al. Endoscopic gallbladder drainage compared with percutaneous drainage. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(6):1031-6.
256. Widmer J, Singhal S, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic ultrasound-guided endoluminal drainage of the gallbladder. *Dig Endosc.* 2014;26(4):525-31.
257. Hasan MK, Itoi T, Varadarajulu S. Endoscopic management of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2013;23(2):453-9.
258. Itoi T, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(6):1038-45.
259. Kjaer DW, Kruse A, Funch-Jensen P. Endoscopic gallbladder drainage of patients with acute cholecystitis. *Endoscopy.* 2007;39(4):304-8.
260. Kwan V, Eisendrath P, Antaki F, Le Moine O, Devière J. EUS-guided cholecystenterostomy: a new technique (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):582-6.
261. Baron TH, Topazian MD. Endoscopic transduodenal drainage of the gallbladder: implications for endoluminal treatment of gallbladder disease. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(4):735-7.
262. Kamata K, Kitano M, Komaki T, Sakamoto H, Kudo M. Transgastric endoscopic ultrasound (EUS)-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Endoscopy.* 2009;41 Suppl 2:E315-6.
263. Takasawa O, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Horaguchi J, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis following covered metal stent deployment. *Dig Endosc.* 2009;21(1):43-7.
264. Súbtil JC, Betes M, Muñoz-Navas M. Gallbladder drainage guided by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(6):203-9.
265. Jang JW, Lee SS, Park dH, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Feasibility and safety of EUS-guided transgastric/transduodenal gallbladder drainage with single-step placement of a modified covered self-expandable metal stent in patients unsuitable for cholecystectomy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):176-81.

266. Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, et al. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2012;75(4):870-6.
267. de la Serna-Higuera C, Pérez-Miranda M, Gil-Simón P, Ruiz-Zorrilla R, Diez-Redondo P, Alcaide N, et al. EUS-guided transenteric gallbladder drainage with a new fistula-forming, lumen-apposing metal stent. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(2):303-8.
268. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, et al. Endoscopic transpapillary gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis in whom percutaneous transhepatic approach is contraindicated or anatomically impossible (with video). *Gastrointest Endosc.* 2008;68(3):455-60.
269. Fabbri C, Luigiano C, Lisotti A, Cennamo V, Virgilio C, Caletti G, et al. Endoscopic ultrasound-guided treatments: are we getting evidence based--a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8424-48.
270. Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy.* 2005;37(5):439-43.
271. Moreira Vicente VF, Meroño García E, López San Román A, Ledo Barro L, Erdozaín Sosa JC, Pérez Hernández FA, et al. [Choledocholithiasis in non-cholecystectomized patients: endoscopic sphincterotomy and afterwards ... cholecystectomy?]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1989;76(3):215-21.
272. Keulemans YC, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ. Current management of the gallbladder after endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(6):514-9.
273. Yi SY. Recurrence of biliary symptoms after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis in patients with gall bladder stones. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(6):661-4.
274. Hammarstrom LE, Holmin T, Stridbeck H. Endoscopic treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ: long-term outcome and factors. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(3):294-301.
275. Jang JW, Lee SS, Song TJ, Hyun YS, Park dH, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous transhepatic gallbladder drainage are comparable for acute cholecystitis. *Gastroenterology.* 2012;142(4):805-11.
276. Sparkman RS. Bobbs centennial: the first cholecystotomy. *Surgery.* 1967;61(6):965-71.
277. Langenbuch C. Ein fall von extirpation der gallenblase wegen chronischer cholelithiasis. *Berlin Klin Wochenschr.* 1882;48:725-7.
278. Vecchio R, MacFayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. *Panminerva Med.* 2000;42(1):87-90.
279. Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, Pitt HA, Steinberg EP. Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. *N Engl J Med.* 1994;330(6):403-8.
280. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Kuo YF, Goodwin JS. Failure to perform cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients is associated with increased morbidity, mortality, and cost. *J Am Coll Surg.* 2010;210(5):668-77, 77-9.
281. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD006231.
282. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg.* 2014;9:37.
283. Damani AA, Haider S, Bilal H, Perveen S. COMPARISON OF OPERATIVE TIME AND LENGTH OF HOSPITAL STAY IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN ACUTE VERSES CHRONIC CHOLECYSTITIS. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27(1):102-4.

284. Siddiqui K, Khan AF. Comparison of frequency of wound infection: open vs laparoscopic cholecystectomy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18(3):21-4.
285. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EF, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA. Open cholecystectomy. A contemporary analysis of 42,474 patients. *Ann Surg*. 1993;218(2):129-37.
286. McSherry CK. Open cholecystectomy. *Am J Surg*. 1993;165(4):435-9.
287. Kum CK, Eypasch E, Lefering R, Paul A, Neugebauer E, Troidl H. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it really safe? *World J Surg*. 1996;20(1):43-8; discussion 8-9.
288. Ciftci F, Abdurrahman I, Girgin S. The outcome of early laparoscopic surgery to treat acute cholecystitis: a single-center experience. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4563-8.
289. Ozsan I, Yoldas O, Karabuga T, Yıldırım UM, Cetin HY, Alpdoğan O, et al. Early laparoscopic cholecystectomy with continuous pressurized irrigation and dissection in acute cholecystitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:734927.
290. Teixeira J, Ribeiro C, Moreira LM, de Sousa F, Pinho A, Graça L, et al. [Laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy in acute cholecystitis: critical analysis of 520 cases]. *Acta Med Port*. 2014;27(6):685-91.
291. Zucker KA, Flowers JL, Bailey RW, Graham SM, Buell J, Imbembo AL. Laparoscopic management of acute cholecystitis. *Am J Surg*. 1993;165(4):508-14.
292. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;18:196-204.
293. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):89-96.
294. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlato G, Di Pietrantonj C, de Manzoni G, et al. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc*. 2008;22(1):8-15.
295. Girgin S, Gedik E, Taçyıldız IH, Akgün Y, Baç B, Uysal E. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis. *Acta Chir Belg*. 2006;106(5):545-9.
296. Yacoub WN, Petrosyan M, Sehgal I, Ma Y, Chandrasoma P, Mason RJ. Prediction of patients with acute cholecystitis requiring emergent cholecystectomy: a simple score. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:901739.
297. Aydin C, Altaca G, Berber I, Tekin K, Kara M, Titiz I. Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(2):155-9.
298. Nguyen L, Fagan SP, Lee TC, Aoki N, Itani KM, Berger DH, et al. Use of a predictive equation for diagnosis of acute gangrenous cholecystitis. *Am J Surg*. 2004;188(5):463-6.
299. Contini S, Corradi D, Busi N, Alessandri L, Pezzarossa A, Scarpignato C. Can gangrenous cholecystitis be prevented?: a plea against a "wait and see" attitude. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(8):710-6.
300. Young AL, Cockbain AJ, White AW, Hood A, Menon KV, Toogood GJ. Index admission laparoscopic cholecystectomy for patients with acute biliary symptoms: results from a specialist centre. *HPB (Oxford)*. 2010;12(4):270-6.
301. Eldar S, Eitan A, Bickel A, Sabo E, Cohen A, Abrahamson J, et al. The impact of patient delay and physician delay on the outcome of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am J Surg*. 1999;178(4):303-7.
302. du Plessis DJ, Jersky J. The management of acute cholecystitis. *Surg Clin North Am*. 1973;53(5):1071-7.
303. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(5):642-5.
304. Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL. Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg*. 1993;217(3):233-6.

305. Järvinen HJ, Hästbacka J. Early cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Ann Surg.* 1980;191(4):501-5.
306. Van der Linden W, Edlund G. Early versus delayed cholecystectomy: the effect of a change in management. *Br J Surg.* 1981;68(11):753-7.
307. McArthur P, Cuschieri A, Sells RA, Shields R. Controlled clinical trial comparing early with interval cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1975;62(10):850-2.
308. Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute cholecystitis treated by early and delayed surgery. A controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(6):673-8.
309. Gutt CN, Encke J, Köninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmüller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258(3):385-93.
310. González-Rodríguez FJ, Paredes-Cotoré JP, Pontón C, Rojo Y, Flores E, Luis-Calo ES, et al. Early or delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis? Conclusions of a controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(89):11-6.
311. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Impact of choice of therapeutic strategy for acute cholecystitis on patient's health-related quality of life. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dig Surg.* 2004;21(5-6):359-62.
312. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2004;18(9):1323-7.
313. Zhou MW, Gu XD, Xiang JB, Chen ZY. Comparison of clinical safety and outcomes of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:274516.
314. Hartwig W, Büchler MW. Acute cholecystitis: early versus delayed surgery. *Adv Surg.* 2014;48:155-64.
315. Wu XD, Tian X, Liu MM, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2015;102(11):1302-13.
316. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2010;97(2):141-50.
317. Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS, Jenkins JT. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Surg.* 2008;195(1):40-7.
318. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surg Endosc.* 2006;20(1):82-7.
319. Skouras C, Jarral O, Deshpande R, Zografos G, Habib N, Zacharakis E. Is early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis preferable to delayed surgery?: Best evidence topic (BET). *Int J Surg.* 2012;10(5):250-8.
320. Shikata S, Noguchi Y, Fukui T. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Today.* 2005;35(7):553-60.
321. Cheruvu CV, Eyre-Brook IA. Consequences of prolonged wait before gallbladder surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002;84(1):20-2.
322. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, Gili L, Koch M, Grassi GB, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):147-55.
323. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1998;85(6):764-7.
324. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1998;227(4):461-7.
325. Willsher PC, Sanabria JR, Gallinger S, Rossi L, Strasberg S, Litwin DE. Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a safe procedure. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(1):50-3.

326. Yamashita Y, Kimura T, Matsumoto S. A safe laparoscopic cholecystectomy depends upon the establishment of a critical view of safety. *Surg Today*. 2010;40(6):507-13.
327. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Jeans PL, Padbury RT, Toouli J. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. *Ann Surg*. 1993;218(5):630-4.
328. Suter M, Meyer A. A 10-year experience with the use of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it safe? *Surg Endosc*. 2001;15(10):1187-92.
329. Richardson MC, Bell G, Fullarton GM. Incidence and nature of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: an audit of 5913 cases. West of Scotland Laparoscopic Cholecystectomy Audit Group. *Br J Surg*. 1996;83(10):1356-60.
330. Strasberg SM, Gouma DJ. 'Extreme' vasculobiliary injuries: association with fundus-down cholecystectomy in severely inflamed gallbladders. *HPB (Oxford)*. 2012;14(1):1-8.
331. Adamsen S, Hansen OH, Funch-Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a prospective nationwide series. *J Am Coll Surg*. 1997;184(6):571-8.
332. Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989-1993. A statewide experience. Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. *Arch Surg*. 1996;131(4):382-8.
333. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995;180(1):101-25.
334. Keus F, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD008318.
335. Kama NA, Doganay M, Dolapci M, Reis E, Atli M, Kologlu M. Risk factors resulting in conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. *Surg Endosc*. 2001;15(9):965-8.
336. Yang TF, Guo L, Wang Q. Evaluation of Preoperative Risk Factor for Converting Laparoscopic to Open Cholecystectomy: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(132):958-65.
337. Halachmi S, DiCastro N, Matter I, Cohen A, Sabo E, Mogilner JG, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: how do fever and leucocytosis relate to conversion and complications? *Eur J Surg*. 2000;166(2):136-40.
338. Velázquez-Mendoza JD, Villagrán-Murillo FJ, González-Ojeda A. Minilaparotomy vs. laparoscopic cholecystectomy: results of a randomized clinical trial. *Cir Cir*. 2012;80(2):115-21.
339. Purkayastha S, Tilney HS, Georgiou P, Athanasiou T, Tekkis PP, Darzi AW. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a meta-analysis of randomised control trials. *Surg Endosc*. 2007;21(8):1294-300.
340. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD006229.
341. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
342. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
343. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1):1-150.
344. Anesthesiologists ASo. 2015 Relative Value Guide Book: A Guide for Anesthesia Values: American Society of Anesthesiologists; 2014.
345. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.

346. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
347. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):24-34.
348. Millum J, Wendler D, Emanuel EJ. The 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: progress but many remaining challenges. *JAMA*. 2013;310(20):2143-4.
349. Foro-Ciudad.com. 2016. <http://www.foro-ciudad.com/valladolid/valladolid/mensaje-13069813.html>.
350. Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician*. 2006;74(9):1537-44.
351. Wada K, Imamura T. [Natural course of asymptomatic gallstone disease]. *Nihon Rinsho*. 1993;51(7):1737-43.
352. Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, Rudolf LE, Wangenstein SL. Abdominal pain. An analysis of 1,000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg*. 1976;131(2):219-23.
353. Schofield PF, Hulton NR, Baidam AD. Is it acute cholecystitis? *Ann R Coll Surg Engl*. 1986;68(1):14-6.
354. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, Thode HC, Cabahug CJ. Correlation among clinical, laboratory, and hepatobiliary scanning findings in patients with suspected acute cholecystitis. *Ann Emerg Med*. 1996;28(3):267-72.
355. Patiño JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg*. 1998;22(11):1119-24.
356. Nikfarjam M, Yeo D, Perini M, Fink MA, Muralidharan V, Starkey G, et al. Outcomes of cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis in octogenarians. *ANZ J Surg*. 2014;84(12):943-8.
357. de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):26-30; discussion -1.
358. Vethrus M, Sørreide O, Nesvik I, Søndena K. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(9):985-90.
359. Yamashita Y, Takada T, Hirata K. A survey of the timing and approach to the surgical management of patients with acute cholecystitis in Japanese hospitals. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(5):409-15.
360. Cameron IC, Chadwick C, Phillips J, Johnson AG. Management of acute cholecystitis in UK hospitals: time for a change. *Postgrad Med J*. 2004;80(943):292-4.
361. Senapati PS, Bhattarcharya D, Harinath G, Ammori BJ. A survey of the timing and approach to the surgical management of cholelithiasis in patients with acute biliary pancreatitis and acute cholecystitis in the UK. *Ann R Coll Surg Engl*. 2003;85(5):306-12.
362. Abásolo I, Barber P, González López-Valcárcel B, Jiménez O. Real waiting times for surgery. Proposal for an improved system for their management. *Gac Sanit*. 2014;28(3):215-21.
363. Weber DM. Laparoscopic surgery: an excellent approach in elderly patients. *Arch Surg*. 2003;138(10):1083-8.
364. Laycock WS, Siewers AE, Birkmeyer CM, Wennberg DE, Birkmeyer JD. Variation in the use of laparoscopic cholecystectomy for elderly patients with acute cholecystitis. *Arch Surg*. 2000;135(4):457-62.
365. Cui W, Zhang RY, Sun DQ, Gong RH, Han TQ. Early laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease in Chinese elderly. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(99-100):409-13.

366. Kirshtein B, Bayme M, Bolotin A, Mizrahi S, Lantsberg L. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: is it safe? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18(4):334-9.
367. Régo RE, de Campos T, de Moricz A, Silva RA, Pacheco Júnior AM. [Cholecystectomy in the elderly: early results of open versus laparoscopic approach]. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):293-9.
368. Guerriero O, D'Amore E, Di Meo E, Santagata A, Robbio G, De Paola P, et al. [Laparoscopic surgery for acute cholecystitis in the elderly. Our experience]. *Chir Ital*. 2008;60(2):189-97.
369. Moyson J, Thill V, Simoens C, Smets D, Debergh N, Mendes da Costa P. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: a retrospective study of 100 patients. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(88):1975-80.
370. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Grandrath FA. Meta-analysis of laparoscopic vs open cholecystectomy in elderly patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17626-34.
371. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: general overview. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(1):97-106.
372. Scott TR, Zucker KA, Bailey RW. Laparoscopic cholecystectomy: a review of 12,397 patients. *Surg Laparosc Endosc*. 1992;2(3):191-8.
373. Licciardello A, Arena M, Nicosia A, Di Stefano B, Cali G, Arena G, et al. Preoperative risk factors for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(2 Suppl):60-8.
374. Bergman S, Al-Bader M, Sourial N, Vedel I, Hanna WC, Bilek AJ, et al. Recurrence of biliary disease following non-operative management in elderly patients. *Surg Endosc*. 2015;29(12):3485-90.
375. Søndena K, Nesvik I, Solhaug JH, Søreide O. Randomization to surgery or observation in patients with symptomatic gallbladder stone disease. The problem of evidence-based medicine in clinical practice. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):611-6.
376. Sobolev B, Mercer D, Brown P, FitzGerald M, Jalink D, Shaw R. Risk of emergency admission while awaiting elective cholecystectomy. *CMAJ*. 2003;169(7):662-5.
377. Rossi BW, Bassett E, Martin M, Andrews S, Wajed S. Prompt laparoscopic cholecystectomy would reduce morbidity and save hospital resources. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(4):294-6.
378. Cienfuegos J, Rotellar F. Cholecystectomy in mild acute biliary pancreatitis: the sooner, the better. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(3):115-6.
379. Bejarano González N, Romaguera Monzonís A, García Borobia FJ, García Monforte N, Serra Plà S, Rebas Cladera P, et al. Influence of delayed cholecystectomy after acute gallstone pancreatitis on recurrence. Consequences of lack of resources. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(3):117-22.
380. Waqas A, Qasmi SA, Kiani F, Raza A, Khan KI, Manzoor S. Financial cost to institutions on patients waiting for gall bladder disease surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(2):158-61.
381. Palmisano S, Benvenuto C, Casagrande B, Dobrinja C, Piccinni G, de Manzini N. Long waiting lists and health care spending The example of cholecystectomy. *Ann Ital Chir*. 2015;86(4):327-32.
382. Pérez-Miranda Castillo M. Anastomosis guiadas por ultrasonido endoscópico mediante prótesis de aposición luminal en patología biliopancreática. Tesis doctoral. Valladolid, Octubre 2015.