



Disociación clínica, ecográfica, quirúrgica y anatomopatológica de la colecistitis aguda: implicancias médicas

Christian Guillermo Janikow.

Tesis (Doctor en Medicina y Cirugía)--Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias
Médicas, 2020

Aprobada: 16 de diciembre de 2020

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>



Disociación clínica, ecográfica, quirúrgica y anatomopatológica de la colecistitis aguda: implicancias médicas por Christian Guillermo Janikow se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**DISOCIACIÓN CLÍNICA, ECOGRÁFICA,
QUIRÚRGICA Y ANATOMOPATOLÓGICA DE LA
COLECISTITIS AGUDA. IMPLICANCIAS MÉDICAS.**

Trabajo de Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía
presentado por

CHRISTIAN G. JANIKOW

Médico Cirujano

DIRECTOR: PROF. DR. PAUL E. LADA

CO-DIRECTOR: PROF. DR. MARIA ELISA DIONISIO de CABALIER

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO: PROF. DR. PABLO SONZINI ASTUDILLO
PROF. DR. RODOLFO BIELOCHERCOVZKY

CÓRDOBA, ARGENTINA

2020

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>>
This work is licensed under a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>>Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa e hijos

A mis mentores Prof. Dr. Paul E. Lada, Prof. Dr. Pablo Sonzini Astudillo
y Prof. Dr. Francisco Florez Nicolini

A mis compañeros Prof. Méd. Martín Sánchez, Prof. Méd. Martín Ale,
Prof. Méd. Martín Massa y Prof. Méd. Fabián Caballero

Al equipo que conforma el servicio de cirugía general "Pablo. L. Mirizzi"
del Hptal. Nac. de Clínicas de la Cdad. de Córdoba

ÍNDICE

Resumen.....	5
Palabras clave.....	6
Capítulo I.....	9
Introducción.....	9
Anatomía de la vesícula biliar.....	13
Etiopatogenia de la litiasis vesicular.....	16
Fisiopatogenia de la colecistitis aguda.....	21
Capítulo II.....	24
Material y Métodos.....	24
Capítulo III.....	29
Resultados.....	29
Capítulo IV.....	39
Discusión.....	39
Capítulo V.....	45
Conclusiones.....	45
Bibliografía.....	46
Nomenclatura.....	55

Artículo 30° del Reglamento de Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía:
**“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS”**

RESUMEN

Introducción: La colecistitis aguda es una de las patologías quirúrgicas que se diagnostica con más frecuencia en una guardia central.

El score diagnóstico más utilizado son las guías de Tokio de 2013 (TG13).

Objetivos Generales: Conocer la relación entre colecistitis aguda diagnosticada con la utilización de las TG13 y el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria.

Objetivos Específicos: A) Verificar la relación existente entre los signos de inflamación local y los signos de inflamación sistémica establecidos por las TG13 con la colecistitis aguda diagnosticada por anatomopatología. B) Verificar la relación existente entre los ítems ecográficos a favor de colecistitis aguda con el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria. C) Verificar la relación existente entre los hallazgos intraoperatorios con el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria.

Material y Métodos: Estudio prospectivo y protocolizado del Servicio de Cirugía General "Pablo L. Mirizzi" del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba-Argentina, que recopila desde el 1ro de noviembre de 2014 hasta el 30 de octubre de 2019 a los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de colecistitis aguda según establecido por TG13. Los pacientes fueron sometidos a 4 fases: en la fase 1 se valoraron signos de inflamación local y de inflamación sistémica según lo establecido por TG13, en la fase 2 son sometidos al estudio ecográfico con la recopilación de ítems a favor de colecistitis aguda, en la fase 3 son sometidos a tratamiento operatorio colecistectomía y a una clasificación intraoperatoria según el grado de inflamación visible, y en la fase 4 se estudia la pieza quirúrgica por anatomía patológica estableciendo cuatro grupos según la presencia de Polimorfonucleares, Monomorfonucleares, edema, microabscesos, focos de necrosis, hipertrofia de la muscular y fibrosis. Los cuatro

grupos anatomopatológicos son Colecistitis aguda (CA), Colecistitis Crónica Reagudizada (CCR), Colecistitis Aguda Evolucionada (CAE) y Colecistitis Crónica (CC).

Resultados: Se estudiaron 493 pacientes, la edad media fue de 48 años, 63% mujeres y 37% varones. CCR fueron el 43%, en menor medida CA, 27% y CAE, 11%. Al comparar los ítems clínicos, los analíticos y los ecográficos con el estudio anatomopatológico para CA se obtiene un Coeficiente de Contingencia de Pearson de 0,29 demostrando una relación baja. Añadiendo los componentes agudos de la CAE y la CCR la relación aumenta a 0,49 siendo ahora moderada.

Conclusiones: Siguiendo las guías de TG13, la relación existente entre los criterios diagnósticos de colecistitis aguda y los criterios anatomopatológicos para colecistitis aguda pura es baja. La relación aumenta a moderada si tenemos presente todas las piezas anatomopatológicas con componente agudo, sin discriminar la CCR y la CAE.

PALABRAS CLAVE

Colecistitis aguda, guías de Tokio 2013 (TG13), diagnóstico anatomopatológico de colecistitis aguda.

SUMMARY

Introduction: Acute cholecystitis is a common disorder in any emergency department reaching an incidence of 11% in our setting. Different diagnostic scores were elaborated but Tokyo Guidelines 2013 (TG13) are widely accepted, which were updated in 2018 without changes in the diagnostic criteria.

General Objectives: To know the relationship between acute cholecystitis diagnosed with TG13 and the pathological study of the surgical specimen.

Specific Objectives: A) Identify the relationship between the signs of local and systemic inflammation established by TG13 with acute cholecystitis diagnosed by pathology. B) Identify the relationship between ultrasound items of acute cholecystitis and the pathological study of the surgical specimen. C) Identify the relationship between the intraoperative findings and the pathological study of the surgical specimen.

Material and Methods: Prospective and protocolized study from the General Surgical Service "Pablo L. Mirizzi" from the National Clinic Hospital in Córdoba-Argentina that collects from November 1st, 2014 to October 30, 2019, patients older than 15 years with a diagnosis of acute cholecystitis established by TG13. The patients underwent 4 phases. Phase 1: patients with local and systemic inflammation signs were assessed as established by TG13. Phase 2: they underwent an ultrasound examination and items in favor of acute cholecystitis were collected. Phase 3: patients received cholecystectomy and were classified according to the degree of visible inflammation. Phase 4: the surgical specimen underwent pathological study and classified into one of four diagnostics: Acute Cholecystitis (AC), Exacerbated Chronic Cholecystitis (ECC), Evolved Acute Cholecystitis (EAC) and Chronic Cholecystitis (CC).

Results: 493 patients were studied, the mean age was 48 years, 63% female and 37% male. ECC was found in 213 cases (43%), AC in 132 cases (27%) and EAC in 56 cases (11%). When comparing the clinical, analytical and ultrasound items with the pathological study for AC, a Pearson Contingency Coefficient of 0,29 was obtained, demonstrating a low relationship. By adding the acute components of the EAC and the ECC the ratio increases to 0,49, being now moderate.

Conclusions: Following the TG13, the relationship between the diagnostic criteria for acute cholecystitis and the pathological criteria for pure acute cholecystitis is low. The

relationship increases to moderate if we consider all the anatomopathological pieces with an acute component, without discriminating between EAC and ECC.

KEY WORDS

Acute cholecystitis, 2013 Tokyo Guidelines (TG13), pathological diagnosis of acute cholecystitis.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La colecistitis aguda (CA) es una de las patologías quirúrgicas más frecuentes en un servicio de guardia alcanzando del 3 al 11 % de las consultas por dolor abdominal (1) (2). La mortalidad global es del 0,8% (3). El diagnóstico de esta enfermedad merece especial atención, ya que se apoya en hallazgos de la historia clínica, el examen físico, los datos de laboratorio y los estudios imagenológicos.

Se define la CA como la inflamación aguda de la vesícula biliar, generalmente debida a litiasis vesicular.

Además pueden intervenir numerosos factores como isquemia, trastornos de la motilidad, injuria química directa, infecciones por microorganismos, parasitosis, trastornos del colágeno y reacciones alérgicas (4) (5). Los hallazgos clínico-quirúrgicos no siempre coinciden con los hallazgos intraoperatorios y el examen histopatológico. Según Strasberg (6), la CA se define como una inflamación aguda de la vesícula biliar, causada en el 90% de las ocasiones por la obstrucción por un cálculo del cuello o del conducto cístico.

Se han elaborado distintos scores diagnósticos para la CA donde se han analizado la sensibilidad y la especificidad.

Rodríguez (7), valorará el uso de la gammagrafía hepatobiliar para el diagnóstico de CA. La importancia de este estudio fue que en una población de 117 pacientes admitidos en emergencia con presunta CA al comparar la ecografía hepatobiliar vs gammagrafía con el resultado anatomopatológico de las piezas

quirúrgicas, obtuvo mayor sensibilidad diagnóstica con la gammagrafía (87% vs 26%) y especificidad similar para ambos (80% para ecografía y 79% para gammagrafía). Schofield (8), en un estudio prospectivo observacional (EPO), donde incluyó 100 pacientes con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen (CSD), encontrando que el 64% presentaba CA si se asociaba a una temperatura superior a 37.5°C, masa en el CSD y vómitos. Eskelinen (9), también en un estudio similar incluyó 1333 pacientes con dolor abdominal agudo menor a 7 días de presentación y encontró que el 7% presentaba CA al tener temperatura mayor a 37,1°C, ictericia, dolor, defensa, peritonismo, masa en CSD y signo de Murphy. Eikman (10), en un estudio similar a los anteriores, incluyó 39 pacientes con sospecha de CA y encontrando 26% de prevalencia cuando se asociaba al aumento de bilirrubina total (BT). En estos cuatro grupos de trabajo el hallazgo de litiasis vesicular en el intraoperatorio confirmó la etiología de CA.

Kendal (11) en otro EPO incluyó 109 pacientes con dolor en el CSD estudiados con una ecografía abdominal. En 54 se encontró signo de Murphy ecográfico con un 75% de sensibilidad para CA al compararlo con el reporte anatomopatológico de la pieza operatoria. Rosen (12), estudió 116 pacientes con sospecha de CA mediante una ecografía en el departamento de guardia encontrando una prevalencia del 46% de CA, corroborada con una ecografía realizada en el servicio de diagnóstico por imágenes. Los elementos tomados como diagnóstico fueron litiasis vesicular y signo de Murphy ecográfico. Summers (13), en un EPO, estudió a 189 pacientes con sospecha de CA mediante una ecografía en el departamento de guardia, en 26 casos se diagnosticó CA indicando la colecistectomía, 23 fueron confirmados por estudio anatomopatológico. La sensibilidad para CA fue del 87% y la especificidad del 82%. Aunque pocos casos fueron positivos, el valor del estudio radica en la evolución de

los casos negativos para CA por ecografía donde registran un valor predictivo negativo (VPN) para CA del 97%.

Noble (14) comparó el valor del signo de Murphy ecográfico en pacientes con dolor en el CSD posterior a la administración de analgesia. Analizó la ecografía abdominal pre y post analgesia en 30 pacientes, lo que permitió encontrar que en un 37% de las CA persistía el signo de Murphy ecográfico post analgesia. Concluye con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de CA post medicación mediante el signo ecográfico de Murphy.

En abril de 2006 un grupo de expertos de todo el mundo se reunió para proponer las guías de Tokio 2007 (TG07) definiendo conceptos y criterios diagnósticos para CA y clasificando su gravedad (Tabla 1) (15).

TABLA 1: Criterios diagnósticos para colecistitis aguda según guías de Tokio 2007 (TG07).

<p>A. Signos locales de inflamación: 1) Signo de Murphy. 2) Dolor, masa o sensibilidad en el CSD del abdomen.</p> <p>B. Signos sistémicos de inflamación: 1) Fiebre. 2) PCR elevada. 3) GB elevados.</p> <p>C. Hallazgos imagenológicos: hallazgos imagenológicos característicos de colecistitis aguda.</p> <p>Definición del diagnóstico: 1) Un ítem de A más uno de B son positivos para CA. 2) C confirma el diagnóstico cuando es sospechado clínicamente.</p> <p>Nota: Hepatitis aguda, otras causas de abdomen agudo y colecistitis crónica deben ser descartados.</p>
--

CSD: cuadrante superior derecho. **PCR:** proteína C reactiva. **GB:** glóbulos blancos. **CA:** colecistitis aguda.

La elevación de proteína C reactiva (PCR) por encima de 3mg/dl con hallazgo ecográfico sugestivo de CA alcanza 97% de sensibilidad, 76% de especificidad y 95% de VPP para su diagnóstico (nivel 1b), deben excluirse otras causas de abdomen agudo. El constante avance en métodos de diagnóstico, las revisiones del uso de los

criterios de TG07, motivaron a una nueva reunión de los expertos en 2012 para actualizar criterios diagnósticos resultando las nuevas guías de Tokio 2013 (TG13) (Tabla 2) (16).

TABLA 2: Criterios diagnósticos para colecistitis aguda según guías de Tokio 2013 (TG13).

<p>A. Signos locales de inflamación: 2) Signo de Murphy. 2) Dolor, masa o sensibilidad en el CSD del abdomen.</p> <p>B. Signos sistémicos de inflamación: 2) Fiebre. 2) PCR elevada. 3) GB elevados.</p> <p>C. Hallazgos imagenológicos: hallazgos imagenológicos característicos de colecistitis aguda.</p> <p>Sospecha diagnóstica: un ítem de A más un ítem de B. Diagnóstico definido: un ítem de A más un ítem de B más un ítem de C. Nota: Hepatitis aguda, otras causas de abdomen agudo y colecistitis crónica deben ser descartados.</p>
--

CSD: cuadrante superior derecho. **PCR:** proteína C reactiva. **GB:** glóbulos blancos. **CA:** colecistitis aguda.

Modificando el criterio diagnóstico donde se requieren tres ítems al menos, se logra 91,2% de sensibilidad y 96,9% de especificidad. De esta manera destacan que las TG07 tiene limitación diagnóstica en aquellos pacientes con poca manifestación de inflamación sistémica. Además confirman que un 16% de casos de CA gangrenosa y un 28% de CA no gangrenosa no presentan fiebre ni elevación de glóbulos blancos (GB) (16). Se repite la importancia de descartar colecistitis crónica y otras causas de abdomen agudo.

En Argentina la cirugía más practicada es la colecistectomía por litiasis vesicular sintomática (17). La presentación más frecuente es el cólico biliar. La colecistitis aguda en cualquiera de sus variantes es la segunda forma de presentación en frecuencia (17) y el principal motivo de indicación operatoria en pacientes ingresados por urgencia. Los gastos anuales en el tratamiento de colecistitis aguda

en países europeos alcanzan los 400 millones de dólares y en Estados Unidos asciende a 5 billones (18). En Argentina no contamos con datos que nos informen los gastos anuales.

El tratamiento operatorio por método laparoscópico presenta un riesgo de conversión de hasta el 5% en cuadros complejos (19) y probabilidad de una injuria de la vía biliar en un 0,3 a 0,6%, que en la actualidad ha descendido a 0,08% (20) (21).

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LA VESÍCULA BILIAR

La vesícula biliar, es un receptáculo membranoso anexo al conducto excretor de la bilis (22). Su forma de pera tiene eje de arriba abajo, de delante atrás y de izquierda a derecha con su extremo dilatado hacia abajo y su extremo estrecho hacia arriba, su longitud alcanza de 8 a 10 cm, su diámetro máximo unos 35 a 40 mm (23) y su volumen unos 50 a 60 cm³. Se le distinguen tres porciones: Fondo (inferior), Cuerpo (parte media) y Cuello (superior) el cual se continúa con el conducto cístico.

El fondo vesicular corresponde al borde hepático al cual rebasa en unos 10 a 15 mm formando con él la escotadura cística o ángulo hepatocístico. El cuerpo vesicular presenta una cara superior, la cual está en relación con la fosilla cística en la cara inferior del hígado, a la derecha del lóbulo cuadrado. No está cubierta de peritoneo si no de una capa de tejido conjuntivo laxo y vasos lo relacionan con el hígado (venas císticas profundas) (22). La cara inferior del cuerpo está cubierta de peritoneo y contacta con la rodilla duodenal superior y a veces con el colon transversal mediante un pliegue peritoneal denominado ligamento cistocólico que no es más que una prolongación del borde derecho del epiplón menor. El cuello vesicular tiene trayecto tortuoso y se curva de manera que se continúa con el conducto cístico sin límite de demarcación. Se puede observar en algunos casos una dilatación justo por

encima del cuello vesicular denominada por Broca como bacinete o pelvis, del lado izquierdo de la misma presenta una escotadura donde se aloja el ganglio linfático denominado ganglio cístico, que a veces es sustituido por vasos linfáticos (22).

Histológicamente la vesícula presenta tres capas, la mucosa, la fibromuscular y la serosa (23). La mucosa es un epitelio cilíndrico simple sobre una lámina basal, se invagina formando criptas mucosas denominadas glándulas de Luschka (abundantes a nivel del cuello). La capa fibromuscular presenta fascículos de músculo liso mezclados con fascículos fibrosos, Lutkens describió la presencia de un grupo muscular a manera de esfínter en la unión del cuello con el conducto cístico, justo frente a la primera válvula de Heister. La serosa es una dependencia peritoneal que cubre toda la vesícula excepto la cara superior del cuerpo que está en relación con la fosilla cística (23).

La arteria cística, rama de la hepática derecha, es responsable de la irrigación vesicular. Nace a derecha o izquierda del cuello vesicular, se divide en dos ramas, la interna y la externa. Ambas ramas caminan por la cara interna y externa respectivamente de la vesícula para anastomosarse a nivel del fondo por medio de ramas en forma de arco. La rama interna presenta ramas que penetran la porción contigua del hígado anastomosándose con ramificaciones de la arteria hepática (ramas cistohepáticas de Cavalé y Paris) (22). Las venas vesiculares forman dos plexos, el superficial y el profundo. El superficial forma la mayoría de las veces un ramo único que va al surco transversal del hígado para abrirse en la rama derecha de la vena porta. El profundo son doce a quince ramos venosos que unen la sustancia hepática con la vesícula en la cara superior del cuerpo, son las venas porta accesorias de Sappey (22).

El drenaje linfático originado en la mucosa vesicular drena al ganglio cístico y en parte a ganglios del surco transversal. La inervación simpática se origina en el eje

celíaco y discurre junto a las ramas de la arteria hepática y la vena porta (22). El dolor visceral es conducido por las fibras simpáticas y es referido a la región subcostal derecha, epigástrica y escapular derecha. La inervación parasimpática la provee ramas de ambos vagos e intervienen en la motilidad vesicular (24).

El conducto cístico continúa a la vesícula y la une con el conducto hepático común para formar el colédoco. Nace generalmente a izquierda del bacinete, con un diámetro de 3 a 4 mm se dirige hacia abajo en una longitud de 33 a 45 mm adosado al hepático común para abrirse en el colédoco. Esta clásica disposición puede ser muy variable y el cístico puede pasar por delante o por detrás del hepático común y abrirse a corto tramo de su camino o muy abajo. La arteria cística nacida de la rama derecha de la hepática camina horizontalmente hacia el cuello vesicular ya por delante o por detrás de la vía biliar, y forma un triángulo denominado biliocístico o de Calot con límite superior la arteria cística, hacia abajo y afuera el conducto cístico, y hacia dentro la vía biliar. La conformación interior del conducto cístico presenta válvulas incompletas en número variable denominadas Válvulas de Heister en honor al anatomista que las describió por vez primera en 1732 (22).

En el estadio embrionario de 16 mm, el conducto cístico y la vesícula biliar proximal son huecos, pero el fondo de esta última está obstruida parcialmente por restos de pliegue epitelial (24). La vesícula biliar es evidente al 3^{er} mes de gestación, el desarrollo ulterior es de crecimiento continuo y hacia el final de la gestación aparecen los pliegues de su capa epitelial. La secreción biliar comienza al inicio del cuarto mes y el sistema biliar contendrá constantemente bilis que es secretada dentro del intestino. El divertículo pancreático ventral a la 6^{ta} semana rota 180° junto a la vía biliar en sentido horario alrededor del duodeno, al completarse se puede apreciar la entrada del conducto biliar en la pared duodenal en la vertiente izquierda de su cara posterior (24) (25) (26) (27).

ETIOPATOGENIA DE LA LITIASIS VESICULAR

La litiasis vesicular es la presencia de cálculos en la vesícula biliar como consecuencia de alteraciones de las propiedades fisicoquímicas de la bilis (28), y los cálculos son precipitados poco solubles de la bilis (colesterol, ácidos biliares y sales de calcio) en una matriz tridimensional de muco-proteínas (29). Básicamente se reconocen cálculos de colesterol que representan el 10%, cálculos pigmentados el 15% y cálculos mixtos el 75% (28).

La bilis producida por los hepatocitos entre los canalículos biliares alcanza 500 ml/día (30) y está compuesta por agua, sales biliares, pigmentos biliares, colesterol, sales inorgánicas, ácidos grasos, lecitina, grasa y fosfatasa alcalina (30). Esta fórmula con alto porcentaje de agua (97%) es la que encontramos en el conducto hepático a poco salir del hígado. Los estímulos coleréticos incluyen las mismas sales biliares, el nervio vago y la hormona secretina (30). El flujo biliar depende en gran medida de la resistencia impuesta por el esfínter de Oddi y por la circulación enterohepática de sales biliares.

La vesícula biliar tiene la capacidad de concentrar la bilis de 2 a 10 veces, para ello absorbe agua y logra una composición de bilis vesicular con alta concentración de colesterol, sales biliares, Cl, Ca, K y Na, todos en una solución con 87% de agua (31). La presencia de ácidos grasos y aminoácidos en el duodeno liberan la hormona Colecistoquinina (CCK) que tiene como función producir la contracción vesicular, a esta capacidad se la denomina colagogo. Esta contracción vesicular logra vencer la resistencia del esfínter de Oddi para permitir el flujo biliar desde la vesícula hasta el duodeno, a su vez la CCK relaja de cierta manera al mismo esfínter permitiendo así que su resistencia sea vencida por la presión ejercida por la vesícula biliar.

Cálculos de colesterol:

Para su formación interactúan tres factores: **a)** la sobresaturación del colesterol, **b)** la nucleación y **c)** la hipo motilidad vesicular (29) (32) (33) (34).

a) Sobresaturación de colesterol: la bilis es una solución isotónica con el plasma (28) que mantiene soluble al colesterol el cual es insoluble en soluciones acuosas. Para este fin las sales biliares y los fosfolípidos (lecitina) forman micelas que contienen en sus polos hidrófobos al colesterol.

La bilis saturada es un fenómeno presente aún en personas sin litiasis (33) y en contrapartida según Miquel JF (35), la saturación del colesterol en la bilis es el factor más importante en la formación de cristales. Es entonces que surge el concepto de fase metastable que permite que aún en bilis saturada de colesterol, los factores de contenido hídrico, pH y iones mantienen al colesterol de forma no precipitada. El hígado puede secretar colesterol no esterificado directamente a la bilis por medio de un mecanismo no bien conocido pero que está relacionada con la secreción de fosfolípidos por medio de una proteína transportadora recientemente denominada ABCB4 también conocida como traslocasa o flipasa (36), también elimina el colesterol del organismo mediante la síntesis de ácidos biliares y su excreción a la bilis. Forma también en su retículo endoplasmático liso colesterol de novo, aproximadamente un 20% del mismo (37) a partir de la acetil-coenzima A (38), intervienen en este proceso una serie de enzimas siendo la limitante de su síntesis la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA). A si mismo capta el colesterol asociado a lipoproteínas del torrente sanguíneo. Es así como el hígado concentra un pool de colesterol en forma de éster de ácidos grasos producido por la acción de la acilCoA colesterol aciltransferasa (ACAT) (39) para la libre formación de ácidos biliares.

Se ha observado que algunos pacientes con litiasis biliar tienen actividad más alta de HMG-CoA reductasa e índices más elevados de síntesis de colesterol que los controles pero no ha podido aclarar completamente la patogenia (40). La esterificación del colesterol influye sobre la litogenicidad dado que fármacos que la reducen como ser progesterona y clofibrato incrementan la secreción de colesterol (41). La actividad disminuida de la ACAT influye en la reserva libre de colesterol y esta en la captación del colesterol, es así como aumenta el pool del mismo y es secretado libremente a la bilis facilitando la formación de litos (42) (43). Los fosfolípidos constituyen el 15 al 25% de los solutos biliares y el 95% es diacilfosfatidilcolina (lecitinas), componente importante para mantener la solubilización del colesterol en la bilis y evitar también el efecto detergente de las sales biliares en el árbol biliar. La forma en que logran mantener solubilizado al colesterol es mediante la formación de micelas, que son agregados de lípidos que tienen grupos polares externos y no polares internos, en su interior se encuentran las moléculas de colesterol. Cuando se sobresatura la bilis de colesterol se forman vesículas que son 10 veces mayores que las micelas y presentan bicapalipídica, pero no contienen sales biliares. Las vesículas tienden a coalescer y ser inestables, formándose cristales de colesterol desde su superficie (44) (45).

El pool de ácidos biliares es también un factor importante en la litogenicidad de la bilis, la secreción de los mismos a los canalículos biliares se realiza en contra gradiente de concentración por proceso activo independiente al de las moléculas de colesterol y fosfolípidos (46), su transportador específico es hermana de la glucoproteína P (SPGP) denominada ABCB11 y se expresa únicamente en el hígado (47). Cuanto más hidrofóbico el ácido biliar mayor capacidad de inducir la secreción de colesterol hacia la bilis y suprimir la síntesis de ácidos biliares (48). El resultado es el aumento del índice de saturación del colesterol (ISC). Pacientes con

litiasis vesicular suelen tener mayores proporciones de ácido desoxicólico, metabolito bacteriano de los ácidos biliares, y este es muy hidrofóbico por lo que aumenta el ISC y a su vez interviene en la producción de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas (49), a su vez éstas estimulan la producción de mucinas, sustancia que interviene en la formación de núcleos en la litogénesis.

b) Nucleación: es el proceso de condensación y agregación mediante el cual se forma un cristal submicroscópico propagable o una partícula amorfa a partir de la bilis sobresaturada (32). Luego de iniciada la nucleación le sucede la cristalización, que es la aposición de cristales de monohidrato de colesterol que se aglomeran para formar cálculos macroscópicos (50). Los individuos con litiasis tienen tiempos de nucleación más acelerados que aquellos que no poseen cálculos (33). Es así como factores inhibidores y favorecedores intervienen en este proceso de nucleación modificando su velocidad. Las glucoproteínas de la mucina son los pronucleadores más importantes (51) (52).

La vesícula secreta normalmente mucina, en los pacientes con bilis litogénica la secreción de mucina esta aumentada (44). Existen otros pronucleadores aislados en modelos de sistemas biliares, como ser las inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) (53), la aminopeptidasa N (54), la hepatoglobina (55) y la alfa1-glucoproteína ácida (56). Las proteínas antinucleadoras identificadas incluyen las apolipoproteínas A-I y A-II (57) y una glucoproteína biliar (58). El calcio facilita la precipitación de bilirrubina en la formación de cálculos vesiculares interviniendo en la fase de cristalización, los individuos con litiasis tienen en general sobresaturación de carbonato de calcio (59).

c) Hipomotilidad vesicular: la colecistoquinina (CCK) es el estimulante más potente de la contracción vesicular, pacientes con litiasis tienen disminuida la respuesta contractil vesicular ante la administración intravenosa de CCK (60), respuesta que

persiste aún luego de la extracción de los litos (61). Las sustancias que estimulan la secreción de CCK incluyen en orden decreciente de potencia los ácidos grasos de cadena larga, los aminoácidos y los carbohidratos, lo que explicaría la incidencia de litiasis vesicular en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática (62).

La mucosa vesicular tiene elevada tasa de absorción pudiendo disminuir a un 80 a 90% el volumen de la bilis acumulada en la vesícula por medio de transporte activo de sodio que asocia el transporte pasivo de agua (63), también absorbe bicarbonato y secreta iones de hidrógeno acidificando la bilis lo que aumenta la solubilidad de las sales de calcio y hace menos favorable la precipitación (64) (65). Este proceso de acidificación de la bilis se ve alterado en pacientes con vesículas inflamadas (66).

El sistema simpático provoca normalmente la relajación vesicular mientras que el sistema parasimpático la contracción, ante trastornos de la motilidad vesicular suelen aparecer aumento en los volúmenes vesiculares de ayuno y residual (44), la administración de atropina, un inhibidor del estímulo colinérgico, puede reducir el vaciamiento vesicular luego de la ingesta de comidas (67), pero no está bien establecido si una vagotomía puede llevar a un mayor riesgo de producir litiasis vesicular. La hipomotilidad vesicular también está asociado al barro biliar, lo que suele aparecer en pacientes con lesión alta de médula espinal, nutrición parenteral total prolongada, tratamiento a largo plazo con octreotide, embarazadas o personas con pérdida de peso acelerada (68). El barro biliar está compuesto principalmente por cristales de monohidrato de colesterol, gránulos de bilirrubinato de calcio y mucus. En general estos pacientes desarrollan en un 8% litiasis asintomática, el 6% litiasis sintomática y el 18% desaparición espontánea del barro biliar a los 38 meses aunque un 60% experimenta reaparición del mismo (69).

Cálculos pigmentados:

Están compuestos por bilirrubinato de calcio, carbonato y fosfato de calcio, un 20% de su peso es glucoproteína de mucina (70). El factor principal para la formación de estos litos es la hipersecreción de conjugados de bilirrubina (monoglucurónidos) (71) que por acción de la β -glucuronidasa endógena se desconjuga y puede precipitar con calcio (72). Otro factor es la alteración de la acidificación de la bilis por parte de la vesícula como resultado de un proceso inflamatorio o de la actividad buffer del ácido siálico y residuos sulfatados del gel mucoso (72). No se ha podido demostrar que un trastorno de la motilidad vesicular intervenga en la formación de cálculos negros (73).

Los cálculos pigmentados pardos se forman también por infección anaerobia de la bilis, que han sido encontrados citoesqueletos bacterianos en ellos (74). Las bacterias entéricas producen β -glucuronidasa, fosfolipasa A e hidrolasa de los ácidos biliares conjugados, es así como la β -glucuronidasa y la hidrolasa producen bilirrubina no conjugada; y la fosfolipasa A cataliza la formación de ácidos palmítico y esteárico a partir de los fosfolípidos. Los productos de estas enzimas forman complejos con calcio obteniéndose sales cálcicas insolubles (70).

FISIOPATOGENIA DE LA COLECISTITIS AGUDA

Colecistitis Aguda litiásica:

Se considera que la colecistitis aguda litiásica sucede cuando un cálculo impacta en el conducto cístico o bacinete vesicular obstruyéndolo de forma permanente lo que provoca ectasia biliar, daño de la mucosa vesicular y liberación de enzimas intracelulares que activan la cascada inflamatoria (75). Mientras que en el cólico biliar la obstrucción del cístico por cálculos es intermitente (76), a diferencia que en la colecistitis aguda el o los cálculos quedan impactados en el cístico o bacinete debido a la contracción vesicular que los ha posicionado en dicha situación.

En modelos animales la ligadura experimental del conducto cístico no es suficiente para el desarrollo de inflamación vesicular (77), se requiere de irritantes de la mucosa vesicular para desarrollar un cuadro inflamatorio en una vesícula biliar obstruida. La lisolecitina se encuentra presente en la vesícula biliar de los pacientes con colecistitis aguda, un potente agente inflamatorio que provoca aumento de la secreción de proteínas dentro de la vesícula, disminución de la absorción de agua, invasión de glóbulos blancos y producción de prostaglandinas E y F1 alfa. La Lisolecitina se obtiene por acción de la fosfolipasa A a partir de lecitina. La fosfolipasa A está presente en las células de la mucosa vesicular y es liberada por el traumatismo de la mucosa generada por los cálculos vesiculares. Se genera un ciclo de daño celular debido a la presencia de la actividad de la prostaglandina sintetasa, secreción de líquido y más daño celular (78) (79).

En aproximadamente el 50 % de los casos de colecistitis aguda puede obtenerse cultivos bacterianos a partir del líquido vesicular (80) pero no está demostrado que su presencia sea causa de inflamación. Durante las primeras 24-72 hs de inflamación vesicular, la vesícula se distiende debido al cálculo impactado y la secreción de líquido y proteínas en el interior vesicular (81), al avanzar el cuadro los pigmentos biliares fueron absorbidos y en el interior vesicular solo se encuentra líquido mucoide diluido, pus o sangre, otras veces al no ser tratada con inhibidores de las prostaglandinas sintetetas la vesícula continúa distendiéndose con líquido mucoide claro (82) lo que se denomina hidropesía vesicular. Histológicamente puede identificarse desde edema leve hasta necrosis y perforación, cambios que no tienen correlación alguna con los síntomas (83).

Colecistitis Aguda Alitiásica:

Representa del 5 al 10% de las colecistitis agudas (84) y suelen estar asociados a períodos prolongados de nutrición parenteral total, enfermedades autoinmunes,

SIDA, parasitosis por áscaris, diabetes, obstrucciones por pólipos vesiculares o tumores de vías biliares, traumatismos y presencia de cuerpos extraños como balas, etc. (85).

Hipótesis: la aplicación del score diagnóstico propuesto por las TG13 para CA no coincide en todos los casos con lo reflejado en el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria. La visión del cuadro inflamatorio de la vesícula biliar en el intraoperatorio puede ayudar a comprender el estado evolutivo del mismo.

En el presente trabajo pretendemos investigar si es posible mediante la utilización del score diagnóstico de las TG13 establecer en el preoperatorio el diagnóstico certero de CA. Para responder a nuestra hipótesis los objetivos establecidos son los que se detallan a continuación.

Objetivos Generales: Conocer si existe asociación positiva entre el diagnóstico de Colecistitis aguda establecida por las TG13 y el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria en los pacientes de 15 años o más sin distinción de sexo.

Objetivos Específicos: A) Verificar la relación existente entre los signos de inflamación local y los signos de inflamación sistémica establecidos por las TG13 con la colecistitis aguda diagnosticada por anatomía patológica. B) Verificar la relación existente entre los ítems ecográficos a favor de colecistitis aguda con el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria. C) Verificar la relación existente entre los hallazgos intraoperatorios con el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo con carácter prospectivo se ha desarrollado en el Hospital Nacional de Clínicas (HNC) de Córdoba, Argentina. Se incluyeron todos los pacientes mayor de 15 años ingresados por Guardia Central con criterios de CA según lo establecido en las TG13, desde el 1ro de noviembre de 2014 hasta el 30 de octubre de 2019 registrándose 493 casos.

Esquemáticamente, todos los pacientes atravesaron 4 pasos (Diagrama 1):

Paso 1: Los pacientes fueron examinados clínicamente en busca de dolor y/o defensa a la palpación del hipocondrio derecho, masa palpable en la misma región y presencia o ausencia del Signo de Murphy. Se valoraron los signos vitales prestando atención a la presencia de fiebre la cual se considera como punto de referencia los 38°C axilar. Recibieron exámenes de laboratorio en busca de elevación de la PCR y del conteo de GB. Todos fueron sometidos a la valoración diagnóstica según las TG13.

Paso 2: Los pacientes con diagnóstico clínico de CA fueron sometidos a un método imagenológico para su confirmación. Según lo recomendado en las GT13 se les practicó una ultrasonografía (recomendación 1, nivel A) con uno de dos equipos: 1) Mindray DC-3, 2) General Electric modelo Logiq F6 (adquirido para su uso en julio del 2018). La ecografía fue realizada por residentes en formación bajo supervisión del especialista en imágenes y en otros casos por el especialista solamente. Con el mismo se buscó valorar el grado de distensión vesicular, el grosor de la pared medida en mm,

la presencia de litiasis vesicular y su movilidad (cálculo enclavado en bacinete que no se moviliza con los cambios de decúbito o cálculo enclavado en el conducto cístico), signo de Murphy ecográfico, presencia de líquido perivesicular, presencia de gas vesicular y en ocasiones el uso de doppler color para valorar la irrigación de la pared vesicular (recomendación 2, nivel C). En 5 oportunidades se practicó tomografía computarizada debido a factores que impedían una correcta valoración ecográfica: exuberante tejido adiposo abdominal o distensión colónica.

Paso 3: Establecido el diagnóstico mediante las TG13 los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico por vía convencional o laparoscópica, sin que esto influya en la valoración comparativa de diagnósticos. La cirugía se practicó en el lapso de tiempo que va desde el día del ingreso hasta no más de 7 días. Las cirugías fueron practicadas por residentes en formación en el área de cirugía general instruidos y supervisados por el Jefe de Guardia o especialistas de planta del servicio de cirugía general “Pablo Luis Mirizzi”. Se consignó como hallazgo quirúrgico el grado de inflamación vesicular según lo propuesto por Torres (86):

Grado A: vesícula biliar sin adherencias o con adherencias laxas fáciles de liberar.

Grado B: vesícula biliar con adherencias firmes pero que se liberan sin gran dificultad, vesícula distendida, paredes engrosadas o edematosas.

Grado C: vesícula biliar con fuertes adherencias que dificultan su liberación, piocolecisto, hidrops vesicular, inflamación en triángulo de Calot que dificulta la disección de sus elementos.

Grado D: vesícula biliar con gangrena, plastrón vesicular, vesícula en porcelana, síndrome de Mirizzi, triángulo de Calot de difícil resolución que puede llegar en ocasiones a no dejar reconocer sus elementos.

En 134 pacientes (27%) se practicó Colangiografía Intraoperatoria (Mirizzigrafía) sin que sea propósito del presente trabajo. También se consignó la toma y resultado de líquido vesicular o de cavidad abdominal para cultivo bacteriológico en 42 casos (8%).

Paso 4: A todos los casos operados se ha practicado el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria de forma diferida en el Departamento de Anatomía Patológica del HNC. Los parámetros valorados se dividieron en macroscópicos y microscópicos. Dentro de los caracteres macroscópicos se consignaron: grosor de la pared vesicular en mm, tamaño vesicular tanto en sus dimensiones longitudinales como transversales, presencia de litiasis vesicular con sus características de número y tamaño, presencia o ausencia del aterciopelado característico de la mucosa vesicular y tamaño del ganglio cístico acompañante. En cuanto a las características microscópicas estudiadas bajo tinción Hematoxilina-Eosina se consignaron: presencia de infiltrado de células polimorfonucleares (PMN), presencia de infiltrado de células monomorfonucleares (MN), fibrosis de la pared, hipertrofia de capa muscular, focos de gangrena y necrosis vesicular, características de los senos de Rokitansky-Aschoff y las glándulas de Lutschka, estado del ganglio cístico y presencia de focos de abscesos. Se establecieron cuatro categorías histopatológicas de colecistitis:

1- Colecistitis Aguda (CA): presencia de PMN con o sin edema de la pared vesicular sin otro factor.

2- Colecistitis Aguda Evolucionada (CAE): presencia de PMN más aparición de microabscesos o focos de gangrena vesicular.

3- Colecistitis Crónica Reagudizada (CCR): presencia de PMN en un trasfondo de inflamación crónica representada por MN, fibrosis e hipertrofia de la capa muscular vesicular.

4- Colecistitis Crónica (CC): representada por la inflamación crónica de la vesícula dada por presencia de MN con o sin focos de fibrosis, hipertrofia muscular o xantogranulomatosis.

Todos los datos fueron recopilados de forma prospectiva y archivada en base de datos Excel. El análisis estadístico fue realizado con el programa informático INFOSTAT (InfoStat versión 2016, Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina). Se aplicó el cálculo estadístico “Coeficiente de Contingencia de Pearson” (CCP):

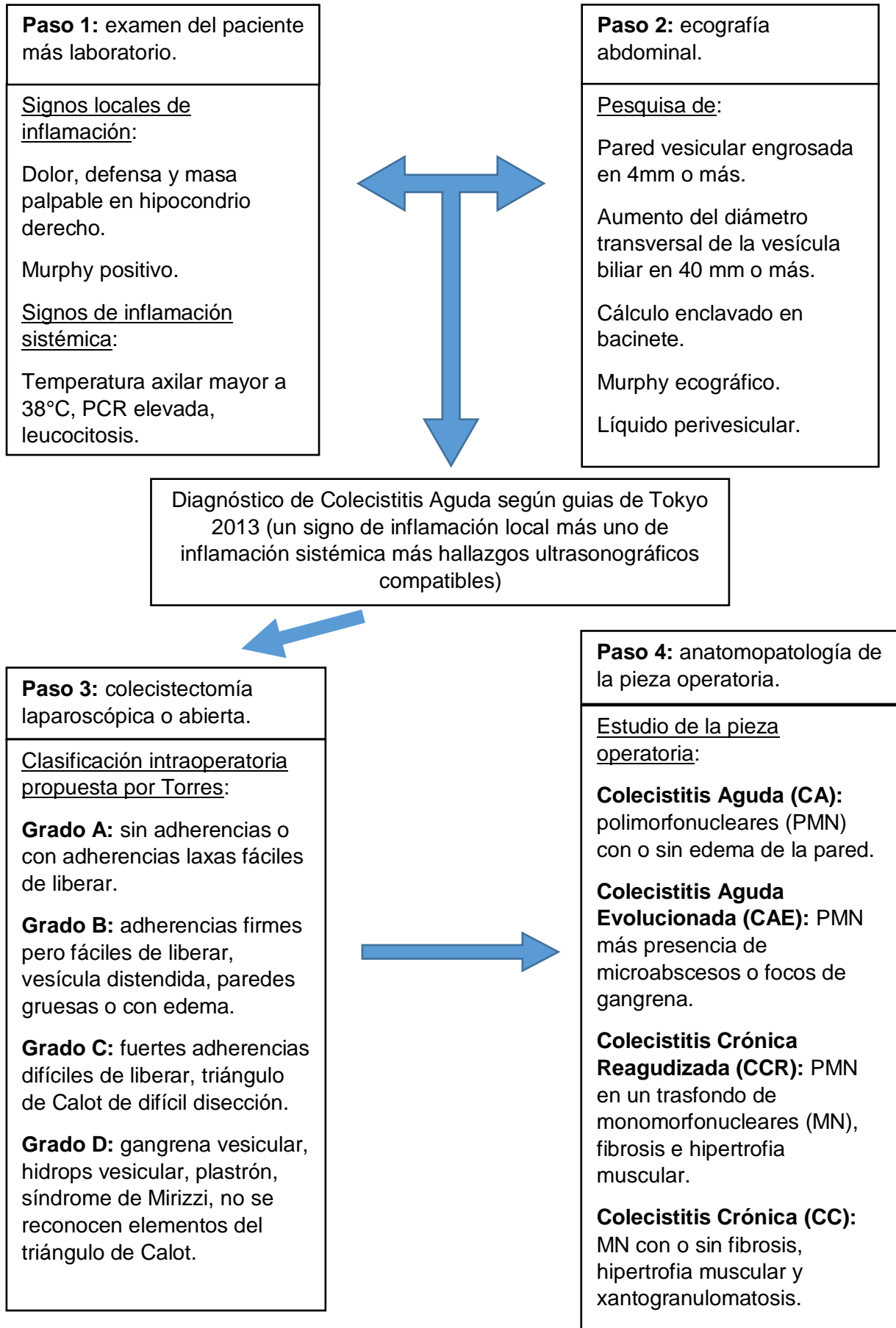
a) Resultado de 0 a 0,10 demuestra que no hay relación entre las variables analizadas.

b) Resultado de 0,10 a 0,30 demuestra baja relación entre las variables.

c) Resultado de 0,30 a 0,50 demuestra que existe relación entre las variables sin significar que ambas estén siempre presentes al mismo tiempo.

d) Resultado de 0,50 a 1 demuestra que hay estrecha relación entre las variables y que la presencia de una estará casi siempre sujeta a la otra a medida que se acerca al valor entero 1.

Diagrama 1. Diagrama de Flujo. Pasos a los que fueron sometidos los pacientes.



CAPÍTULO III

RESULTADOS

El trabajo recopiló 493 pacientes que según los siguientes criterios de inclusión: mayores de 15 años, de ambos sexos, ingresados por el Servicio de Guardia Central con signos de colecistitis aguda según las TG13, operados a su ingreso o de forma diferida durante su internación sin superar el 7º día, obstrucción litiásica de la vesícula documentada por imagen. La pieza operatoria pasó a estudio anatomopatológico.

La edad media fue de 48 años, con un mínimo de 17 y un máximo de 89. La Media y Mediana muestran una distribución simétrica (Tabla 3). La frecuencia según sexo fue de 63% mujeres y 37% varones (Tabla 4).

TABLA 3: Medidas de resumen de la distribución por edad.

VARIABLE	N	MEDIA	D.E.	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
EDAD	493	47,72	16,74	17,00	89,00	47,00

D.E: Desviación Estándar.

TABLA 4: Frecuencia en cuanto a distribución por sexo.

VARIABLE	CATEGORÍA	FA	FR
SEXO	FEMENINO	309	0,63
	MASCULINO	184	0,37

FA: Frecuencia Absoluta. FR: Frecuencia Relativa.

Los 493 pacientes presentaron en el paso 1 del estudio la siguiente frecuencia de datos:

- Defensa, dolor y/o masa palpable en HD, 473 casos (FR= 0,89)
- Signo de Murphy, 439 casos (FR= 0,89)
- Fiebre, 75 casos (FR= 0,15)
- Elevación del recuento de GB, 291 casos (FR= 0,59)
- Elevación de la PCR, 268 casos (FR= 0,54)

En el paso 2 encontramos la siguiente distribución de datos:

- Murphy Ecográfico, 329 casos (FR= 0,67)
- Pared vesicular con engrosamiento igual o mayor a 4mm, 402 casos (FR= 0,82) (Fig. 1)
- Cálculo enclavado en bacinete, 310 casos (FR= 0,63) (Fig. 2)
- Vesícula biliar distendida con un diámetro transversal igual o mayor a 40mm, 366 casos (FR= 0,74) (Fig. 3)
- Colección perivesicular, 54 casos (FR= 0,11) (Fig. 4)

En el paso 3 los hallazgos intraoperatorios se distribuyeron de la siguiente forma:

- Inflamación vesicular Grado A, 54 casos (FR= 0,10) (Fig. 5)
- Inflamación vesicular Grado B, 384 casos (FR= 0,77) (Fig. 6)
- Inflamación vesicular Grado C, 18 casos (FR= 0,03) (Fig. 7)
- Inflamación vesicular Grado D, 37 casos (FR= 0,07) (Fig. 8)

En el paso 4 los hallazgos anátomo patológicos fueron los siguientes:

- Presencia de PMN, 403 piezas quirúrgicas (FR= 0,82)
- Presencia de MN, 305 piezas quirúrgicas (FR= 0,62)
- Presencia de edema en pared vesicular, 352 piezas quirúrgicas (FR= 0,71)

- Presencia de fibrosis, 309 piezas quirúrgicas (FR= 0,63)
- Presencia de microabscesos, 113 piezas quirúrgicas (FR= 0,23)
- Presencia de hipertrofia de capa muscular, 347 piezas quirúrgicas (FR= 0,70)
- Presencia de focos de gangrena, 21 piezas quirúrgicas (FR= 0,04)

Los diagnósticos obtenidos del estudio de las piezas quirúrgicas tuvieron la siguiente distribución (Tabla 5):

- CA, 132 casos (FR= 0,27) (Fig. 9)
- CAE, 56 casos (FR= 0,11) (Fig. 10)
- CCR, 213 casos (FR= 0,43) (Fig. 11)
- CC, 92 casos (FR= 0,19) (Fig. 12)

Tabla 5: Frecuencia de los diagnósticos histopatológicos.

ÍTEM	HALLAZGO	FA	FR
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Colecistitis Aguda	132	0,27
	Colecistitis Aguda Evolucionada	56	0,11
	Colecistitis Crónica	92	0,19
	Colecistitis Crónica Reagudizada	213	0,43

FA: Frecuencia Absoluta. **FR:** Frecuencia Relativa.



Fig. 1) Se observa engrosamiento de la pared vesicular en más de 3 mm, en este caso 6,7 mm.



Fig. 2) Se observa macrolito enclavado en el bacinete vesicular, tras el cambio de decúbito no hubo movimiento del mismo.

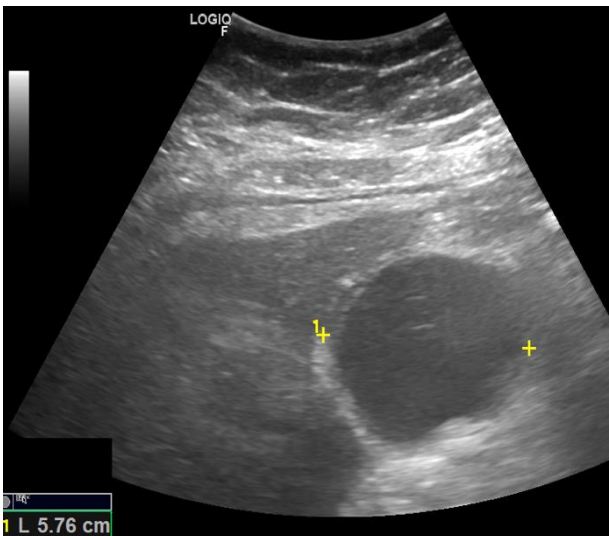


Fig. 3) Se observa aumento del diámetro transversal de la vesícula biliar en más de 40 mm, en este caso de 57,6 mm.



Fig. 4) Se observa colección hipoeoica con finos ecos en su interior compatible con absceso paravesicular vs perforación.

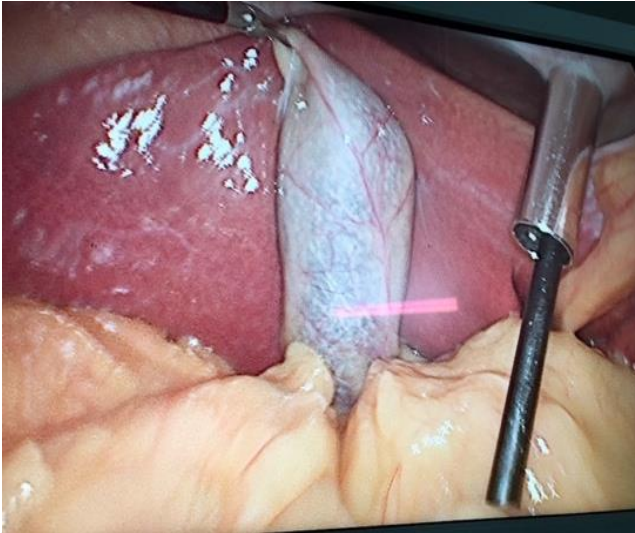


Fig. 5) Inflamación grado A donde puede apreciarse vesícula sin tensión y con algunas adherencias laxas fáciles de liberar.

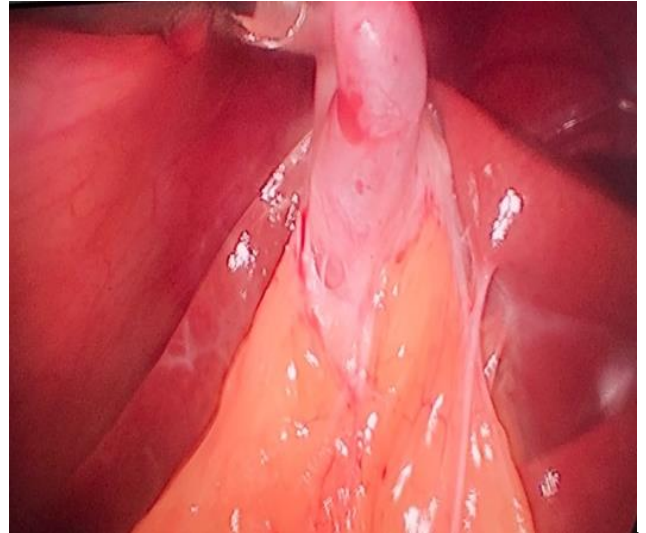


Fig. 6) Inflamación grado B donde hay adherencia firme pero de fácil liberación, se observa pared engrosada a nivel del fondo vesicular.

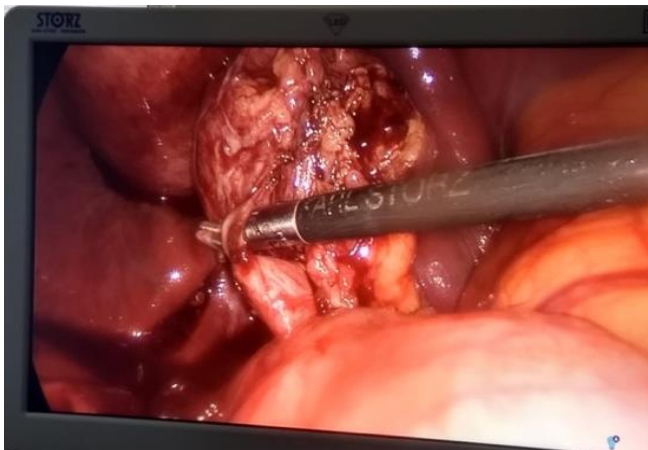


Fig. 7) Inflamación grado C donde se observa proceso inflamatorio en triángulo de Calot que dificulta su disección.



Fig. 8) Inflamación grado D donde se aprecia proceso inflamatorio que impide el reconocimiento de los elementos anatómicos del triángulo de Calot.

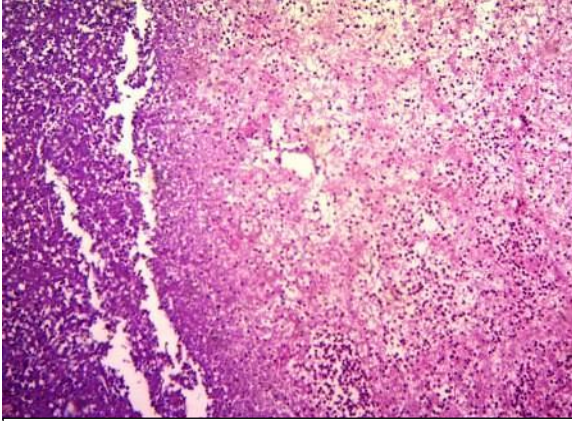


Fig. 9) Histopatología de la pared de una colecistitis aguda supurada. Marcado edema, infiltrado inflamatorio agudo de polimorfonucleares neutrófilos con foco de supuración. HE. 400X.

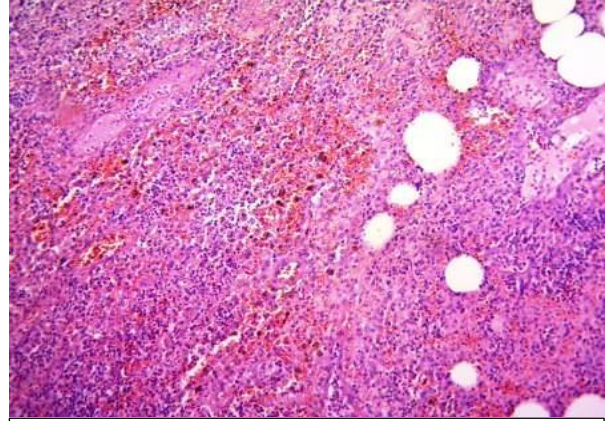


Fig. 10) Pared de colecistitis aguda gangrenosa. Intenso proceso inflamatorio agudo con hemorragia y necrosis que borra la pared de la vesícula. HE. 400X.

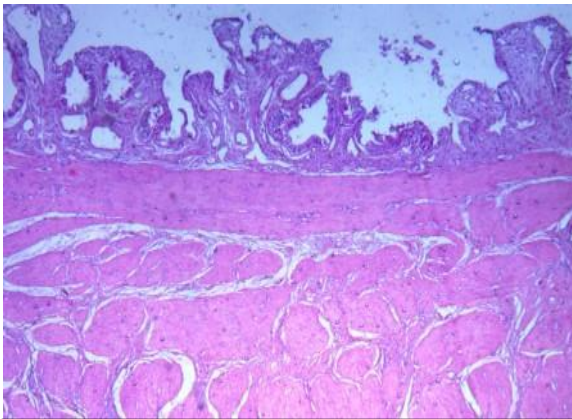


Fig. 11) Histología de una moderada colecistitis crónica. Prolongaciones y anastomosis de sus pliegues mucosos con moderado infiltrado inflamatorio mononuclear y marcada hipertrofia de la capa muscular y focos de reagudización. HE. 400X.

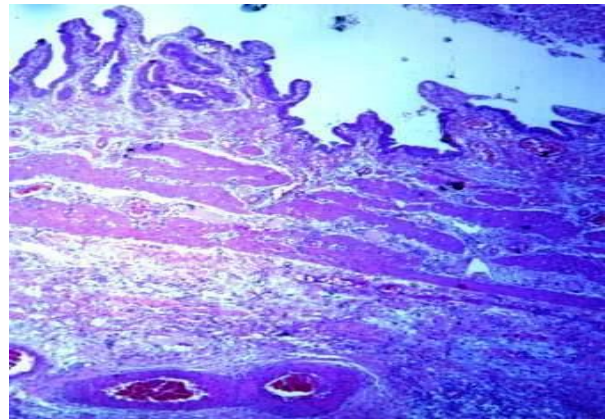


Fig. 12) Histología de una leve colecistitis crónica con moderado infiltrado inflamatorio mononuclear y leve hipertrofia de la capa muscular. HE. 400X.

Comparamos cada ítem clínico y ecográfico de las TG13 con el resultado histopatológico de la pieza operatoria. La histopatología para CA fue confirmada en 132 casos y su relación con cada ítem clínico y ecográfico es la siguiente:

- 437 pacientes con dolor en HD no guarda relación significativa con la CA (CCP de 0,03).
- 439 pacientes con signo de Murphy no tiene relación con la CA (CCP de 0,09).
- 75 pacientes con fiebre no representa relación con la CA (CCP de 0,10).
- 268 casos de PCR elevada no muestra relación directa con la CA (CCP de 0,05).
- 291 casos de elevación de GB no tiene relación directa con la CA (CCP de 0,06).
- 329 pacientes presentaron Murphy ecográfico y no tiene relación directa con la CA (CCP de 0,02).
- 402 casos de grosor de la pared vesicular en 4mm o más no tiene relación directa con la CA (CCP de 0,10).
- 366 casos de distensión vesicular no guarda relación significativa con la CA (CCP de 0,07).
- 310 casos de lito enclavado tiene baja relación con la CA (CCP de 0,15).
- 54 casos de colección perivesicular no tiene relación directa con la CA (CCP de 0,07) (Tabla 6).

Comparando en conjunto los criterios clínicos y de laboratorio con la CA vemos que el coeficiente es de 0,21 mejorando la relación.

Comparando en conjunto los criterios ecográficos la relación mejora con un índice de 0,23.

Si utilizamos todos los ítems en conjunto como indican las TG13 (clínica más ecografía), la relación obtenida es de 0,29 lo que demuestra que el diagnóstico de CA según las TG13 tiene baja correlación con la anatomía patológica (Tabla 7).

Ahora bien, solo hemos comparado la relación del criterio diagnóstico establecido por las TG13 con la CA por anatomía patológica, pero si sumamos los 56 casos de CAE y los 213 casos de CCR, la relación mejora a 0,47.

Como la intención es también conocer la relación con el hallazgo intraoperatorio, utilizando la clasificación diseñada por Torres (86), correlacionamos estos con la anatomía patológica (Tabla 8):

- Inflamación grado A se encontraron en 54 pacientes y su relación con la CA por anatomía patológica presenta un CCP de 0,38.
- Inflamación grado B se encontraron en 384 pacientes y su relación con la CA por anatomía patológica presenta un CCP de 0,41.
- Inflamación grado C se encontraron en 18 pacientes y su relación con la CA por anatomía patológica presenta un CCP de 0,61.
- Inflamación grado D se encontraron en 37 pacientes y su relación con la CA por anatomía patológica presenta un CCP de 0,46.

Tabla 6: Comparación de cada ítem de las TG13 con la anatomía patológica de colecistitis agudas.

CRITERIOS CLÍNICOS DE CA SEGÚN TG13	ANATOMÍA PATOLÓGICA	CCP
Dolor HD	CA	0,03
Signo de Murphy	CA	0,09
Fiebre	CA	0,10
Elevación de PCR	CA	0,05
Elevación de GB	CA	0,06
Murphy ecográfico	CA	0,02
Grosor de pared vesicular a más de 3 mm	CA	0,10
Diámetro transversal vesicular de más de 40 mm	CA	0,07
Lito enclavado en bacinete vesicular	CA	0,15
Líquido o colecciones perivesiculares	CA	0,07

CA: colecistitis aguda. **CCP:** coeficiente de contingencia de Pearson. **HD:** hipocondrio derecho. **PCR:** proteína C reactiva. **GB:** glóbulos blancos.

TABLA 7: Relación entre criterios clínico y ecográfico comparado con CA por anatomía patológica.

CRITERIOS A COMPARAR	ANATOMÍA PATOLÓGICA	CCP
Criterios clínicos más laboratorio	CA	0,21
Criterios ecográficos	CA	0,23
Criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos	CA	0,29

CCP: coeficiente de contingencia de Pearson. **CA:** colecistitis aguda.

TABLA 8: Correlación entre hallazgo intraoperatorio de colecistitis agudas y resultado anátomo patológico.

HALLAZGO INTRAOPERATORIO SEGÚN TORRES.	ANATOMÍA PATOLÓGICA	CCP
Grupo A	CA	0,38
Grupo B	CA	0,41
Grupo C	CA	0,61
Grupo D	CA	0,46

CCP: coeficiente de contingencia de Pearson. **CA:** colecistitis aguda.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

El estudio anatomopatológico de la vesícula de aquellos pacientes colecistectomizados por diagnóstico clínico de CA nos revela cuatro situaciones: CA, CCR, CAE y CC.

La CA presenta únicamente un componente inflamatorio agudo al estudio anatomopatológico. La CAE presenta un componente inflamatorio agudo prolongado y está representado por la aparición de micro abscesos y focos de gangrena vesicular, no hay un tiempo establecido como límite para el paso del cuadro agudo al cuadro agudo evolucionado dado que existen pacientes con menos de 48 hs de sintomatología con CAE y otros con más de 48 hs. Pueden influir factores como inmunosupresión, diabetes, ingesta de inmunomoduladores o glucocorticoides y enfermedades inmunosupresoras no controladas. De todas formas, ambos casos, CA y CAE se presentan en el contexto de colecistitis aguda clínicamente diagnosticable, ya que el CCP alcanza 0,47 al compararlos con los hallazgos histopatológicos.

Las CCR representan aquellos que mantuvieron inflamación crónica por una irritación continua por litiasis vesicular y que en un momento dado agudizaron el cuadro con una CA generando sintomatología que motivó su tratamiento operatorio en urgencias. Por último están aquellos que anatomopatológicamente presentan CC, pero que siguiendo las TG13 fueron consideradas como CA recibiendo tratamiento operatorio.

Según Strasberg y Clavien (87) las manifestaciones clínicas de la litiasis vesicular pueden dividirse en:

- a- Litiasis vesicular asintomática que muchas veces la sola presencia de litiasis genera una inflamación crónica en la vesícula sin síntomas.
- b- Litiasis vesicular sintomática pero no complicada que suele presentarse con cuadros de cólicos biliares típicos que ceden al poco inicio y conllevan también a una colecistitis crónica.
- c- Litiasis vesicular sintomática complicada con una inflamación aguda generando dolor continuo que no cede dado a un lito que obstruye permanentemente el conducto cístico y que suele manifestarse como CA.

Existen también otros cuadros de litiasis vesicular complicada como la obstrucción de la vía biliar principal, el síndrome de Mirizzi, la colangitis, la pancreatitis (88) y el íleo biliar por migración de un lito a través de una fístula biliodigestiva. No está comprobado fehacientemente la relación causa efecto entre litiasis vesicular y carcinoma de vesícula, solo una asociación entre macro litiasis y el cáncer (89).

Las complicaciones de la CA incluyen perforación vesicular, fístula colecisto-digestiva, Síndrome de Mirizzi y los estados de sepsis y absceso hepático por inflamación por contigüidad. Podemos observar que hay un abanico de manifestaciones clínicas de colecistitis influenciadas por distintas condiciones como el tiempo de evolución, presencia de patologías inmunosupresoras, diabetes, sida, enfermedades autoinmunes, tratamientos con glucocorticoides e ingesta previa de analgésicos y/o antibióticos. Las TG13 para el diagnóstico de colecistitis aguda ayuda a identificar el estado de inflamación de la vesícula, brinda también información sobre la gravedad del cuadro basado en condiciones del paciente.

La clasificación de Torres (86) nos da un punto de vista quirúrgico del grado de inflamación de la vesícula biliar, que está en estrecha relación con el grado de dificultad operatoria que puede ser sospechada pero no demostrada en el preoperatorio mediante los hallazgos clínicos y ecográficos.

El examen ecográfico es operador dependiente y algunas condiciones como la colecistitis enfisematosa y gangrenosa es mejor estudiada mediante Tomografía Computada con contraste endovenoso y oral (agua) (90).

La inflamación vesicular tiene un espectro que va desde un cuadro crónico simple hasta cuadros crónicos con reagudizaciones. A veces se presenta como cuadro agudo inicial y que al evolucionar en el tiempo se transforma en CAE, todos con traducción clínica que no siempre se correlaciona con el resultado histopatológico. El hallazgo ecográfico muchas veces ayuda a detectar complicaciones locales de la colecistitis aguda, pero no siempre tiene traducción histopatológica del caso. Valorar la dificultad operatoria no es propósito del presente trabajo, pero puede inferirse: las colecistectomías fáciles y difíciles no pueden ser conocidas previo al acto operatorio. El diagnóstico prequirúrgico de CA mediante las TG13 no siempre traduce el tipo de inflamación detectada en el intraoperatorio.

Por último, la anatomía patológica nos informa desde el punto de vista histológico el grado de inflamación encontrado en la vesícula biliar, que no tiene exacta relación con el cuadro clínico manifestado, con el grado de dificultad operatoria y con lo observado por ecografía, hecho que hemos advertido ya en 2017 (91). Podemos afirmar que en algunos casos existe una disociación clínica-ecográfica-quirúrgica y anatomopatológica en el diagnóstico de las colecistitis agudas que no puede predecirse debido a que algunas colecistitis crónicas son tratadas como agudas. Esto nos lleva a las siguientes interpretaciones:

- a-** La ecografía es herramienta indispensable para la valoración diagnóstica, puede ser bien utilizada por residentes de cirugía general y cirujanos en la sala de emergencias dada la accesibilidad y practicidad, no siendo propósito del presente trabajo comparar su uso con especialistas en imágenes. Puede aportar datos relacionados con el grado inflamatorio, como edema de pared y líquido perivesicular, lo cual por sí mismo no tenga necesariamente relación con la dificultad operatoria ni con el diagnóstico.
- b-** Al diagnosticar una CA no podremos conocer la dificultad en la técnica operatoria del caso, el factor tiempo de evolución no es fiable, existen procesos que en menos de 48 hs constituyen colecistitis gangrenosas y otros con hasta 7 días que anatomopatológicamente sólo son CC de fácil resolución quirúrgica. La condición de colecistectomía difícil es una subjetividad dada por la experiencia del cirujano que opera. Si bien la clasificación intraoperatoria propuesta por Torres (86) demuestra que los grados C y D son de difícil resolución dado que el acceso al triángulo de Calot está limitado por el proceso inflamatorio, que en algunos casos es un componente crónico y no uno agudo.

La disociación existente entre la clínica, ecografía, hallazgo intraoperatorio y el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria puede resumirse así:

- Los cuadros intraoperatorios **A y C** de Torres que se presentan con un componente inflamatorio local y/o sistémico pueden ser considerados colecistitis agudas evolucionadas o no, de difícil resolución operatoria para el **grupo C** y de fácil resolución para el **A**. La diferencia sólo será objetivada durante la operación. Los cuadros intraoperatorios **B y D** de Torres que se presentan con un componente inflamatorio local y/o sistémico pueden ser considerados colecistitis crónicas con un componente agudo añadido, y

serán de fácil resolución quirúrgica en el **grupo B** y difícil resolución en el **grupo D**, sin poder discernir entre ambos en el preoperatorio.

- Si a cada grupo de la clasificación de Torres le añadimos la presencia de signos clínicos o de laboratorio de inflamación, la relación obtenida con el estudio histopatológico de la pieza operatoria es:

- **Grupo A de Torres más algún signo de inflamación local o sistémica:** coeficiente de contingencia de Pearson igual a 0,38.
- **Grupo B de Torres más algún signo de inflamación local o sistémica:** coeficiente de contingencia de Pearson igual a 0,41.
- **Grupo C de Torres más algún signo de inflamación local o sistémica:** coeficiente de contingencia de Pearson igual a 0,61.
- **Grupo D de Torres más algún signo de inflamación local o sistémica:** coeficiente de contingencia de Pearson igual a 0,46.

- Lo anterior nos muestra que los pacientes del grupo A más algún signo de inflamación sistémica o local tendrán en el estudio histopatológico una CA. Los pacientes del grupo C más algún signo de inflamación sistémica o local tendrán en el estudio histopatológico una CAE. Los pacientes del grupo B y del grupo D, más algún signo de inflamación sistémica o local tendrán generalmente en el estudio histopatológico una CCR.

Se propone sumar a esta clasificación de hallazgos intraoperatorios de Torres (86) una correlación con los componentes inflamatorios locales y sistémicos de las guías de Tokio para una mejor comprensión diagnóstica del cuadro (Tabla 9).

TABLA 9: Interpretación del hallazgo intraoperatorio en presencia de componentes inflamatorios locales y/o sistémicos según la TG13.

<i>Tipo de inflamación intraoperatoria de Torres:</i>	A	B	C	D
<i>Clínica de inflamación local (Murphy y dolor HD) y/o sistémica (GB-PCR-Fiebre):</i>	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Interpretación:</i>	CA	CC, CCR	CAE	CCR

HD: hipocondrio derecho. **GB:** glóbulos blancos. **PCR:** proteína C reactiva. **CA:** colecistitis aguda. **CC:** colecistitis crónica. **CCR:** colecistitis crónica reagudizada. **CAE:** colecistitis aguda evolucionada.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

La relación existente entre el diagnóstico de CA mediante las TG13 y el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria es baja.

Esta relación mejora cuando se incluyen las piezas quirúrgicas con inflamación de CAE y CCR.

Los hallazgos ecográficos sin contexto clínico no tienen por sí mismos elevada relación con el diagnóstico de CA por anatomía patológica.

La clasificación de Torres (86) ayuda a separar los procesos agudos evolucionados y crónicos reagudizados de aquellos que son simplemente agudos.

La discrepancia entre los hallazgos clínicos, ecográficos e intraoperatorios de la CA nos permite concluir que para su correcta valoración deben ser analizados en conjunto para luego compararlos con el hallazgo histopatológico.

Las guías de Tokio son de utilidad para diagnosticar colecistitis en pacientes ingresados como abdomen agudo. No son útiles para discriminar entre procesos agudos puros, procesos agudos evolucionados o sobreañadidos a uno crónico.

Por esto, nuestro Servicio de Cirugía General sigue el precepto: “las colecistitis agudas se operan cuando llegan”, sin que su tiempo de evolución condicione la indicación operatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the ED: a 35 years retrospective. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 711-6.
2. Miettinen P, Pasanen P, Lahtinen J, Alhava E. Acute abdominal pain in adults. *Ann Chir Gynaecol* 1996; 85: 5-9.
3. Irvin TT. Abdominal pain: a surgical audit of 1190 emergency admissions. *Br J Surg.* 1989 Nov;76(11): 1121-5.
4. Udekwu PO, Sullivan WG. *Am Surg* 2013; 79: 1253-7.
5. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. Yasutoshi Kimura, Tadahiro Takada, Steven M. Strasberg, Henry A. Pitt, Dirk J. Gouma, O. James Garden, Markus W. Büchler, John A. Windsor, Toshihiko Mayumi, Masahiro Yoshida, Fumihiko Iura, Ryota Higuchi, Toshifumi Gabata, Jiro Hata, Harumi Gomi, Christos Dervenis, Wan-Yee Lau, Giulio Belli, Myung-Hwan Kim, Serafin C. Hilvano, Yuichi Yamashita. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2013) 20: 8-23.
6. Strasberg S. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26): 2804-11.
7. Rodriguez LE, Santaliz-Ruiz LE, Torre-Bisot GDL, et al. Clinical Implications of Hepatobiliary Scintigraphy and Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis, *International Journal of Surgery*, 2016 Nov; 35: 196-200.
8. Schofield PF, Hulton NR, Baidam AD. Is it acute cholecystitis?. *Ann R Coll Surg Engl.* 1986 Jan; 68(1): 14-6.
9. Eskelinen M and Lipponen P: Usefulness of History-taking in Non-specific Abdominal Pain: A Prospective Study of 1333 Patients with Acute Abdominal Pain in Finland. *In Vivo*, 2012 Mar-Apr; 26(2): 335-9.

10. Eikman EA, Cameron JL, Colman M, et al. A test for patency of the cystic duct in acute cholecystitis. *Ann Intern Med*, 1975 Mar; 82(3): 318-22.
11. Kendall JL, Shimp RJ. Performance and interpretation of focused right upper quadrant ultrasound by emergency physicians. *J Emerg Med*, 2001 Jul; 21(1): 7-13.
12. Rosen CL, Brown DF, Chang Y, et al. Ultrasonography by emergency physicians in patients with suspected cholecystitis. *Am J Emerg Med*, 2001 Jan; 19(1): 32-6.
13. Summers SM, Scruggs W, Mechine MD, et al. A prospective evaluation of emergency department bedside ultrasonography for the detection of acute cholecystitis. *Ann Emerg Med*, 2010 Aug; 56(2): 114-22.
14. Nobel VE, Liteplo AS, Nelson BP et al. The impact of analgesia on the diagnostic accuracy of the sonographic Murphy's sign. *Eur J Emerg Med*. 2010 Apr, 17(2): 80-3.
15. Hirota M, Takada T, Kawarada Y et al. Diagnostic criteria and severity assesment of acute cholecystitis. Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007 Jan; 14(1): 78-82.
16. Yokoe M, Tadada T, Strasberg S et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2013 Jan; 20(1): 35-46.
17. Monestes J, Galindo F. Colecistitis Aguda. *Cirugía digestiva*, F Galindo, www.sacd.org.ar, 2009; IV-441, pág. 1-8.
18. Pontarelli EM, Grinberg GG, Isaacs RS et al. Regional cost analysis for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2019 Jul; 33(7): 2339-2344.
19. Giger UF, Michel JM, Opitz I, et al. Risk factors for perioperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: analysis of 22, 953

- consecutive cases from the Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery database. *J Am Coll Surg.* 2006 Nov, 203(5): 723-8.
20. Cohen JT, Charpentier KP, Beard RE: An Update on Iatrogenic Biliary Injuries: Identification, Classification, and Management. *Surg Clin North Am.* 2019 Apr; 99(2): 283-299.
 21. Cassone E, Sonzini Astudillo P. Injurias Quirúrgicas de la Vía Biliar. Relato Oficial. 70º Congreso Argentino de Cirugía. Buenos Aires, Estudio Sigma S.R.L. 1999 Nov; 45-119
 22. Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. Tomo IV. Novena Edición. Barcelona: Salvat Editores; 1975. p. 647-656.
 23. Eynard A, Valentich M, Rovasio R. Histología y Embriología del ser humano. Bases Celulares y Moleculares. Primera edición. Córdoba-Argentina: Triunfar; 2001.
 24. Feldman M, Friedman L, Sleisenger M. Sleisenger&Fordtran. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Tomo 1. 7ma edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1077-1081.
 25. Adkins RB Jr, Chapman WC and Reddy VS. Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb; 80(1): 363-79.
 26. Kanagasuntheram R: Some observations on the development of the human duodenum. *J Anat* 1960; 94:231-240.
 27. Hisami A: Embryology of the Biliary Tract. *Dig Surg* 2010; 27:87-89.
 28. Ferraina P, Oría A. Cirugía de Michans. Quinta Edición. Buenos Aires. Editorial El Ateneo; 1999. p. 572-578.

29. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin N Am.* 2008; 88: 1175-1194.
30. Ganong W. *Fisiología Médica.* 16ta edición en español. México. Editorial El Manual Moderno; 1998. p. 559-564.
31. Housset C, Chrétien Y, Debray D et al: Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* Jun 13; 6(3): 1549-77, 2016.
32. Sedaghat A, Grundy SM: Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 302: 1274, 1980.
33. Holan KR, Holzbach RT, Hermann RE et al: Nucleation time: A key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 77: 611, 1979.
34. Carey MC, Small DM: the physical chemistry of cholesterol solubility in bile: Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest* 61: 998, 1978.
35. Miquel JF, Nunez L, Amigo L, et al: Cholesterol saturation, not proteins or cholecystitis, is critical for crystal formation in human gallbladder bile. *Gastroenterology* 114: 1016, 1998.
36. Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, et al: Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 75: 451, 1993.
37. Turley SD, Dietschy JM: The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J Biol Chem* 256: 2438, 1981.
38. Brown MS, Goldstein JL: Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 191:150, 1976.
39. Buhmann KK, Accad M, Novak S, et al: Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nat Med* 6: 1341, 2000.

40. Salen G, Nicolau G, Shefer S, et al: Hepatic cholesterol metabolism in patients with gallstones. *Gastroenterology* 69: 676, 1975.
41. Nervi FO, Del Pozo R, Covarrubias CF, et al: The effect of progesterone on the regulator mechanisms of biliary cholesterol secretion in the rat. *Hepatology* 3: 360, 1983.
42. Smith JL, Hardie IR, Pillay SP, et al: Hepatic acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase activity is decreased in patients with cholesterol gallstones. *J Lipid Res* 31:1993, 1990.
43. Reihner E, Angelin B, Gjorkhem I, et al: Hepatic cholesterol metabolism in cholesterol gallstone disease. *J Lipid Res* 32: 469, 1991.
44. Lammert F, Wang DQ, Wittenburg H, et al: Lith genes control mucin accumulation, cholesterol crystallization, and gallstone formation in A/J and AKR/J inbred mice. *Hepatology* Nov; 36(5): 1145-54, 2002.
45. Harvey PR, Somen G, Lichtenberg MS, et al: Nucleation of cholesterol from vesicles isolated from bile of patients with and without cholesterol gallstones. *Biochim Biophys Acta* 921: 198, 1987.
46. Chuang CZ, Marin LF, LeGardeur By, et al: Physical activity, biliary lipids, and gallstones in obese subjects. *Am J Gastroenterol* Jun; 96(6):1860-5, 2001.
47. Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, et al: The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem* 273: 10046, 1998.
48. Spady DK, Cuthbert JA: Regulation of hepatic sterol metabolism in the rat. *J Biol Chem* 267: 5584, 1992.
49. Marcus SN, Heaton KW: Deoxycholic acid and the pathogenesis of gallstones. *Gut* 29: 522, 1988.

50. Small DM: Cholesterol nucleation and growth in gallstone formation. *N Engl J Med* 302: 1305, 1980.
51. Smith BF: Human gallbladder mucin binds biliary lipids and promotes cholesterol crystal nucleation in model bile. *J Lipid Res* 28: 1088, 1987.
52. Afdhal NH, Niu N, Nunes DP, et al: Mucin-vesicle interactions in model bile: Evidence for vesicle aggregation and fusion before cholesterol crystal formation. *Hepatology* 22: 856, 1995.
53. Upadhyga GA, Harvey PR, Strasberg SM: Effect of human biliary immunoglobulins on the nucleation of cholesterol. *J Biol Chem* 268: 5193, 1993.
54. Offner GD, Gong D, Afkhal NG: Identification of a 130-kilodalton Human Biliary Concanavalin A Binding Protein as Aminopeptidase N. *Gastroenterology* 106: 755, 1994.
55. Yamashita G, Corradini SG, Secknus R, et al: Biliary haptoglobin, a potent promoter of cholesterol crystallization at physiological concentrations. *J Lipid Res* 36: 1325, 1995.
56. Abei M, Nuutinen H, Kawczak P, et al: Identification of human biliary alpha 1-acid glycoprotein as a cholesterol crystallization promoter. *Gastroenterology* 106: 231, 1994.
57. Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, et al: Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science* 225: 514, 1984.
58. Ohya T, Schwarzendrube J, Busch N, et al: Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization. *Gastroenterology* 104: 527, 1993.
59. Chandran P, Kuchhal NK, Garg P et al: An extended chemical analysis of gallstone. *Indian J Clin Biochem.* 2007 Sep; 22(2): 145-50.

60. Pomeranz IF, Shafer EA: Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology* 88: 787, 1985.
61. Spengler U, Sackmann M, Sauerbruch T, et al: Gallbladder motility before and after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Gastroenterology* 96; 860, 1989.
62. Watkins JB, Tercyak AM, Szczepanik P, et al: Bile salt kinetics in cystic fibrosis: Influence of pancreatic enzyme replacement. *Gastroenterology* 73: 1023, 1977.
63. Wood JR, Svanvik J: Gall-bladder water and electrolyte transport and its regulation. *Gut* 24: 579, 1983.
64. Plevris JN, Bouchier IA: Defective acid base regulation by the gallbladder epithelium and its significance for gall stone formation. *Gut* 37: 127, 1995.
65. Shiffman ML, Surgerman HJ, Morre EW. Human gallbladder mucosal function. Effect of concentration and acidification of bile on cholesterol and calcium solubility. *Gastroenterology* Nov; 99(5): 1452-9, 1990.
66. Nilsson B, Friman S, Thune A, et al: Inflammation reduces mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder. *Scand J Gastroenterology* 30: 1021, 1995.
67. Gullo L, Bolondi L, Priori P, et al: Inhibitory effect of atropine on cholelithiasis-induced gallbladder contraction in man. *Digestion* 29: 209, 1984.
68. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP: Biliary sludge. *Ann Intern Med* 130: 301, 1999.
69. Lee SP, Maher K, Nicholls JF: Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology* 94: 170, 1988.
70. Carey MC: Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg* 165; 410-9, 1993.
71. Fevery J, Verwilghen R, Tan TG, et al: Glucuronidation of bilirubin and the occurrence of pigment gallstones in patients with chronic haemolytic diseases. *Eur J Clin Invest* 10: 219, 1980.

72. Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC: Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver dis* 8: 317, 1988.
73. Behar J, Lee KY, Thompson WR, et al: Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. *Gastroenterology* 97:1479, 1989
74. Leung JW, Sung JY, Costerton JW: Bacteriologic and electron microscopy examination of brown pigment stones. *J Clin Microbiol* 27: 915, 1989.
75. Dirk JG and Huug O: Acute Calculous Cholecystitis: What is new in diagnosis and therapy?. *HPB Surg.* 1992; 6(2): 69-78.
76. Kaminski DL: Arachidonic acid metabolites in hepatobiliary physiology and disease. *Gastroenterology* 96: 781, 1989.
77. Fenser LF, Lonborg R, Thirlby RC, et al: What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 169: 533, 1995.
78. Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson JE Jr, et al: Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis. *Am J Surg* 140: 126, 1980.
79. Myers SI, Bartula L.: Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I₂ and prostaglandin E₂ synthesis. *Hepatology* 16(5): 1176-9, 1992.
80. Goldman G, Kahn PJ, Alon R, et al: Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci* 34: 809, 1989.
81. Capoor MR, Nair D, Rajni, Khanna G, et al: Microflora of bile aspirates in patients with acute cholecystitis with or without cholelithiasis: a tropical experience. *Braz J Infect Dis* 12(3): 222-5, 2008.
82. Siada S, Jeffcoach D, Dirks RC et al. A predictive grading scale for acute cholecystitis. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2019 Jul 11; 4(1): e000324.

- 83.** Kaminske DL, Deshpande Y, Thomas C: Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandin E and F by human gallbladder muscle and mucosa. *Dig Dis Sci* 30: 933, 1985.
- 84.** Reiss R, Deutsch AA. State of the art in the diagnosis and management of acute cholecystitis. *Dig Dis*. 1993; 11: 55-64.
- 85.** Petersen JM, Knight T: Gunshot cholecystitis. *J clin. Gastroenterol* 21: 320-322, 1995.
- 86.** Torres R, Beltrame O, Orban R, Serra E: Resultado de la Colectomía Laparoscópica según el grado de complejidad anatómicoquirúrgica y la experiencia. *Rev. Argent. Cirug.* 1995; 68: 61-64.
- 87.** Strasberg S, Clavien PA: Cholecystolithiasis: Lithotherapy for the 1990s. *Hepatology*, Vol 16, N°3, 1992.
- 88.** Acosta JM, Ledesma CL. *N Engl J Med*. 1974; 290: 484-487.
- 89.** Hansel D.E., Maitra A, Argani P. Pathology of the gallbladder: a concise review. *Current Diagnostic Pathology* 2004; 10: 304-317.
- 90.** Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, et al: CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178: 275-281.
- 91.** Janikow Ch, Corti E, Menso N, et al: Useful of Tokyo Guidelines in the diagnosis of acute cholecystitis. Anatomopathological relationship. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2017; 74(2): 88-92.

NOMENCLATURA

ABCB4: Flipasa 4

ABCB11: Flipasa 11

ACAT: acil-coenzima A-colesterol aciltransferasa

BT: Bilirrubina Total

CA: Colecistitis Aguda

CAE: Colecistitis Aguda Evolucionada

CC: Colecistitis Crónica

CCK: Colecistoquinina

CCP: Coeficiente de Contingencia de Pearson

CCR: Colecistitis Crónica Reagudizada

CSD: Cuadrante superior derecho

EPO: Estudio prospectivo observacional

GB: Glóbulos blancos

HNC: Hospital Nacional de Clínicas

HMG-CoA: 3-Hidroxi 3-metilglutaril-coenzima A

ISC: Índice de saturación del colesterol

MN: Monomorfonucleares

PCR: Proteína C reactiva

PMN: Polimorfonucleares

SPGP: Glucoproteína P

TG07: Guías de Tokio 2007

TG13: Guías de Tokio 2013

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo