

VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Programa de Doctorado 3139 de Medicina. Línea de investigación 00007-

Cirugía General



**USO DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE EN EL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COLECISTITIS AGUDA
GANGRENOSA**

TESIS DOCTORAL

AUTOR

Jose Ángel Diez Ares

LICENCIADO EN MEDICINA

DIRECTORES

Dr. Tomás Ripollés González

Dr. Segundo Ángel Gómez Abril

Prof. Dr. Luis Sabater Ortí

Valencia, año 2017

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Programa de Doctorado 3139 de Medicina. Línea de investigación 00007-
Cirugía General

**USO DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE EN EL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COLECISTITIS
AGUDA GANGRENOSA**

TESIS DOCTORAL

AUTOR

Jose Ángel Diez Ares

LICENCIADO EN MEDICINA

DIRECTORES

Dr. Tomás Ripollés González

Dr. Segundo Ángel Gómez Abril

Prof. Dr. Luis Sabater Ortí

Valencia, año 2017

TOMÁS RIPOLLÉS GONZÁLEZ, Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Doctor Peset y Doctor en Medicina y Cirugía,

SEGUNDO ÁNGEL GÓMEZ ABRIL, Jefe Clínico de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Doctor Peset y Doctor en Medicina y Cirugía y

LUIS SABATER ORTÍ, Jefe Clínico de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por JOSE ÁNGEL DIEZ ARES, licenciado en Medicina, especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, titulado “USO DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COLECISTITIS AGUDA GANGRENOSA” ha sido realizado bajo nuestra dirección para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, se firma el presente certificado en Valencia, a nueve de Abril de dos mil diecisiete.

Fdo. Dr. Tomás Ripollés González

Fdo. Dr. Segundo Ángel Gómez Abril

Fdo. Prof. L. Sabater Ortí

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la ayuda de muchas personas, a las que me gustaría expresar mi agradecimiento:

En primer lugar quiero dedicar esta tesis doctoral a mis padres. A mi padre Jose Ángel, la persona y el médico al cual aspiro a parecerme en este mundo y a mi ángel de la guarda, mi madre Teresa, que en paz descansa. Gracias por la vida que me habéis dado y por los valores que me habéis inculcado. A Begoña, por cuidarme y educarme desde mucho antes de donde mi recuerdo alcanza.

A Marta, por la alegría y positividad que me transmites. Por hacerme fácil la vida y creer siempre en mí. Por tu gran apoyo para la realización de este proyecto.

A Nuria Estellés, por tu amistad incondicional y por estar a mi lado siempre que lo he necesitado.

A Charo, un ejemplo para mí. Gracias por todo lo que me has enseñado y por poder seguir aprendiendo de tí todos los días. La gran responsable de la creación de este trabajo.

A Toni Vázquez, mi amigo y la persona que representa mi idea de cirujano.

A mis compañeros del servicio de Cirugía General del Hospital Doctor Peset, indispensables para el desarrollo de este trabajo y para mi formación como cirujano. Gracias a los residentes por la atención que habéis mostrado y que tanto me ha facilitado la obtención de los datos.

Al servicio de Radiodiagnóstico del Hospital doctor Peset, por la disponibilidad constante con la que me habéis brindado y por haberme facilitado tanto la elaboración de esta tesis doctoral.

Al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Doctor Peset, en especial a la Doctora Martí por la revisión exhaustiva de todas las piezas quirúrgicas.

A Tomás Ripollés, por idear este proyecto de investigación, por el rigor demostrado y por toda tu ayuda durante el desarrollo de este trabajo.

Al profesor Luis Sabater por aceptar brindarme tu ayuda y experiencia en la realización de esta tesis doctoral. Por todos los consejos que me has dado y por tu estímulo para sacar el trabajo adelante.

A Sean, por tu minuciosidad, por tus consejos y por mostrarme una visión global en la realización de este proyecto.

A todos mis amigos, en especial a los que más lejos viven. Por haberme acompañado y apoyado siempre en todas las decisiones que he tomado. A Jon, por motivarme para realizar esta tesis doctoral y por haberme servido siempre de referencia en mi desarrollo profesional.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	ix
ÍNDICE	xiii
LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	xix
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	xxv
FUNDAMENTO Y PLANTEAMIENTO DE LA TESIS DOCTORAL.....	xxxii
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1 Colecistitis	3
1.2 Formas de presentación	4
1.2.1 Colecistitis aguda.....	4
1.2.1.1 Patogenia.....	4
1.2.1.2 Manifestaciones clínicas.....	4
1.2.2 Colecistitis crónica.....	5
1.2.3 Colecistitis aguda alitiásica.....	6
1.2.4 Empiema vesicular.....	6
1.2.5 Colecistitis aguda enfisematosa.....	7
1.2.6 Colecistitis aguda gangrenosa.....	7
1.3 Diagnóstico	9
1.3.1 Ecografía abdominal.....	13
1.3.2 Ecografía con contraste.....	16
1.3.3 TAC Abdominal	25
1.3.4 Gammagrafía	27
1.4. Tratamiento	28
1.4.1 Tratamiento médico	28
1.4.2 Colecistostomía percutánea	28
1.4.3. Tratamiento quirúrgico	29
1.4.4 Tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda gangrenosa.....	30
<u>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	31
2.1 Hipótesis	33
2.2 Objetivos	34

<u>3. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	35
3.1 Identificación de los casos	37
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	38
3.3 Tamaño muestral	39
3.4 Ecografía modo B y ecografía con contraste	40
3.5 Evaluación radiológica	41
3.6 Variables a estudio	42
3.7 Análisis de datos	47
<u>4. ASPECTOS ÉTICOS</u>	51
4.1 Desarrollo de los aspectos éticos	53
4.1.1 Comité ético.....	53
4.1.2 Declaración de Helsinki.....	53
4.1.3 Información al paciente y obtención del consentimiento informado.	53
4.1.4 Confidencialidad de los datos.....	54
<u>5. RESULTADOS</u>	55
5.1 Población de pacientes	57
5.2 Datos clínicos	59
5.3 Exploración física	60
5.4 Bioquímica	62
5.5 Hallazgos ecográficos	63
5.5.1 Ecografía modo B.....	63
5.5.2 Ecografía con contraste.....	64
5.6 Clasificación Tokyo	66
5.7 Tratamiento	67
5.8 Resultados postoperatorios	69
5.9 Anatomía patológica	72
5.10 Validez diagnóstica y reproducibilidad de la ecografía con contraste	73
5.11 Asociación entre hallazgos ecográficos y colecistitis aguda gangrenosa	76
5.12 Validez diagnóstica de la ecografía modo B	78

5.13 Asociación entre datos clínico y analíticos y colecistitis aguda gangrenosa.....	83
5.14 Análisis multivariante	86
5.15 Asociación entre colecistitis aguda gangrenosa y los hallazgos intra- y postoperatorios	88
<u>6. DISCUSIÓN</u>	91
6.1 Factores de riesgo de colecistitis aguda gangrenosa.....	95
6.2 Hallazgos de la ecografía modo B y modo Doppler asociados a la presencia de colecistitis aguda gangrenosa	98
6.3 Hallazgos de la ecografía con contraste asociados a la presencia de colecistitis aguda gangrenosa.....	100
6.4 Hallazgos perioperatorios asociados a la presencia de colecistitis aguda gangrenosa	103
6.4.1 Tratamiento quirúrgico y momento de la cirugía en el tratamiento de la colecistitis aguda.....	103
6.4.2 Tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda gangrenosa.....	106
<u>7. CONCLUSIONES</u>	111
<u>8. BIBLIOGRAFÍA</u>	115
<u>9. ANEXOS</u>	127
9.1 Anexo 1	129
9.2 Anexo 2	134
9.3 Anexo 3	136
9.4 Anexo 4	138
9.5 Anexo 5	140
9.6 Anexo 6	141

**LISTA DE SIGLAS Y
ABREVIATURAS**

a: Años

ACC Eficacia

ALT/GPT: Alanino Aminotransferasa

AST/GOT: Aspartato Aminotransferasa

CE: Contraste ecográfico

CEUS: Ecografía con contraste

CIO: Colangiografía intraoperatoria

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

DE: Desviación Estándar

dl: Decilitro

DM: Diabetes Mellitus

E: Especificidad

FiO₂: Fracción de oxígeno inspirada

h: Horas

IC: Intervalo de confianza

ICC: Colangiocarcinoma intrahepático

IM: Índice Mecánico

INR: International Normalized Ratio

ITU: Infección del tracto urinario

kg: Kilogramo

l: Litro

lpm: Latidos por minutos

m²: Metro cuadrado

mg: Miligramo

mHz: Megahercio

ml: Mililitros

mm: Milímetros

mm³: Milímetros cúbicos

mmol: Milimol

NaCl: Cloruro Sódico

ng: Nanogramo

°C: Grados centígrados

OR: Odds Ratio

ORD: Odds Ratio Diagnóstica

p: Probabilidad estadística

PA: Presión Arterial

PaO₂: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial

PCF: Líquido perivesicular

PCR: Proteína C Reactiva

RM: Resonancia Magnética

rpm: Respiraciones por minuto

RR: Riesgo Relativo

S: Sensibilidad

sg: Segundos

TC: Tomografía Computarizada

UI: Unidades internacionales

VBP: Vía Biliar Principal

VP: Valor Predictivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

WBC: Recuento leucocitario

µg: Microgramo

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Lista de tablas

Tabla 1: Criterios diagnósticos de colecistitis aguda.	9
Tabla 2: Criterios de gravedad de colecistitis aguda	11
Tabla 3: Ecuación predictiva de colecistitis aguda complicada	13
Tabla 4: Agentes de contraste ecográfico disponibles en la actualidad	19
Tabla 5: Valores de las razones de verosimilitud	48
Tabla 6: Valores del coeficiente kappa de concordancia	49
Tabla 7: Valores medios de las constantes vitales medidas en la serie	61
Tabla 8: Datos analíticos medios de la serie.....	62
Tabla 9: Sensibilidad, especificidad y precisión de la ecografía con contraste en el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa por los diferentes radiólogos	74
Tabla 10: Concordancia interobservador de la ecografía con contraste	75
Tabla 11: Asociación entre los hallazgos ecográficos en modo B y la presencia de colecistitis aguda gangrenosa y comparación con CEUS de urgencia	77
Tabla 12: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ecografía modo B y ecografía con contraste de urgencia	79
Tabla 13: Eficacia y razón de verosimilitud positiva y negativa en la ecografía modo B y CEUS de urgencia	81
Tabla 14: Índice J de Youden y ORD en la ecografía modo B y CEUS	82
Tabla 15: Asociación entre datos clínicos y analíticos y la presencia de colecistitis aguda gangrenosa	85

Tabla 16: Análisis multivariante.....	87
Tabla 17: Hallazgos intra- y postoperatorios.....	90
Tabla 18: Resumen de los metaanálisis publicados sobre la colecistectomía laparoscópica en el tratamiento de la colecistitis aguda.....	105
Tabla 19: Estudios incluidos y resultados extraídos en el metaanálisis que estudia la colecistectomía laparoscópica en los cuadros de colecistitis aguda gangrenosa..	107

Lista de figuras

Figura 1: Pieza de vesícula biliar con necrosis de toda la pared vesicular.....	8
Figura 3: Ecografía modo B que muestra marcado engrosamiento de la pared vesicular y estratificación de la misma	15
Figura 2: Ecografía modo B que muestra la vesícula biliar con pared engrosada y litiasis en su interior	15
Figura 4: Ecografía modo B en la que se observa colecistitis aguda enfisematosa con aire en fundus vesicular y una colección adyacente	16
Figura 5: Modo de preparación del contraste ecográfico.	21
Figura 6: CEUS y ecografía modo B en el momento de la inyección del contraste ecográfico	22
Figura 7: CEUS y ecografía modo B unos segundos tras la administración del contraste ecográfico	22
Figura 8: Imagen final CEUS y ecografía modo B mostrando la captación de la vesícula biliar.....	23
Figura 9: Imagen CEUS 24 segundos tras la administración de contraste, que muestra realce homogéneo de la pared vesicular compatible con colecistitis aguda no gangrenosa.....	23
Figura 10: Imagen CEUS que muestra defectos de realce de la pared vesicular compatible con colecistitis aguda gangrenosa.....	24
Figura 11: Imagen CEUS que muestra solución de continuidad de la pared vesicular compatible con perforación de la vesícula biliar con colección adyacente.....	24
Figura 12: Corte coronal de TC de abdomen con contraste intravenoso donde se observa defecto único de pared vesicular con colección adyacente	26

Figura 13: Corte coronal de TAC de abdomen con contraste intravenoso donde se observa vesícula biliar con múltiples defectos de pared.....	27
Figura 14: Distribución por sexo de la serie estudiada.....	57
Figura 15: Comorbilidades de la serie estudiada.....	58
Figura 16: Motivo de consulta de los pacientes incluidos en el estudio.....	59
Figura 17: Exploración física de los pacientes de la serie.....	60
Figura 18: Hallazgos ecográficos en la ecografía modo B.....	63
Figura 19: Hallazgos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo de urgencias	64
Figura 20: Hallazgos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo revisor 1 ...	65
Figura 21: Hallazgos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo revisor 2 ...	65
Figura 22: Clasificación de los pacientes de la serie según los criterios de Tokyo.....	66
Figura 23: Antibióticos utilizados en los pacientes intervenidos	67
Figura 24: Complicaciones mayores durante el ingreso en la series de los pacientes intervenidos	69
Figura 25: Complicaciones menores durante el ingreso en la serie de los pacientes intervenidos	70
Figura 26: Causas de reingreso de los pacientes de la serie	71
Figura 27: Resultados anatómo-patológicos de los pacientes operados.....	72
Figura 28: Resumen de las encuestas realizadas a cirujanos en diferentes países acerca del tratamiento de la colecistitis aguda.....	93

**FUNDAMENTO Y
PLANTEAMIENTO DE LA TESIS
DOCTORAL**

La colecistitis aguda es el cuadro clínico generado por la inflamación de la vesícula biliar, de etiología litiásica en más del 90% de los casos. Hasta el 40% de los pacientes diagnosticados de colecistitis aguda pueden presentar la forma gangrenosa.

El tratamiento de elección en la colecistitis aguda es la colecistectomía laparoscópica, siendo de elección en las formas gangrenosas. No obstante, debido a diversos motivos (experiencia del cirujano, presión asistencial, disponibilidad de recursos) esto no siempre se lleva a cabo.

La ecografía con contraste (CEUS) es una técnica que incluye la administración intravenosa de contraste ecográfico y la visualización de su comportamiento en tiempo real.

Una cuestión que se ha planteado en los últimos años, es el uso de esta técnica diagnóstica para la detección de colecistitis agudas complicadas (gangrenosas, perforadas...), ya que es capaz de detectar áreas de ausencia de realce en la pared, compatibles con focos de necrosis mural.

El objetivo de este estudio es evaluar la sensibilidad, especificidad VPP y VPN de la ecografía con contraste en el diagnóstico de la colecistitis gangrenosa y comparar los datos obtenidos mediante esta técnica diagnóstica con la ecografía modo B, los hallazgos intraoperatorios y la anatomía patológica definitiva, así como factores clínicos, analíticos y radiológicos predictivos de la presencia de colecistitis aguda gangrenosa.

Nuestra intención consiste en validar esta técnica diagnóstica y determinar la utilidad de la misma para identificar las formas gangrenosas ara así poder trazar la mejor estrategia terapéutica en cada paciente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Colecistitis

La colecistitis es la inflamación de la vesícula biliar y afecta aproximadamente a un 10% de los pacientes con colelitiasis. Se desencadena de forma secundaria a la impactación de un cálculo en el conducto cístico, que impide el vaciado vesicular. El proceso inflamatorio es inicialmente aséptico, invirtiéndose el mecanismo fisiológico de reabsorción de agua, con lo que se incrementa la presión intravesicular. Si la distensión progresa con compromiso de la vascularización y la viabilidad de la pared o se produce la sobreinfección del contenido vesicular, el proceso puede evolucionar a gangrena, perforación y coleperitoneo (1).

El cuadro clínico característico se inicia con dolor continuo en el hipocondrio derecho, reacción peritoneal localizada y dolor al comprimir sobre el área de la vesícula biliar en el hipocondrio derecho a la vez que el paciente realiza una inspiración profunda (signo de Murphy). En la evolución aparece fiebre y leucocitosis. Puede existir una ligera colestasis por compresión local de la vía biliar principal y no es excepcional la existencia de coledocolitiasis asociada (1).

La colecistitis puede manifestarse de dos maneras, aguda o crónica. La colecistitis aguda requiere un tratamiento urgente, normalmente con antibióticos seguidos de colecistectomía, que para que sea óptima, debe de ser realizada en un momento temprano tras el diagnóstico de la colecistitis. Si la colecistectomía urgente no es factible, la intervención puede ser aplazada hasta que el episodio agudo se haya resuelto y realizarla así de manera electiva, dado que el proceso agudo y la sintomatología pueden ser controlados mediante otros medios. La colecistitis crónica es una consecuencia de los repetidos brotes de inflamación causados por los recurrentes cólicos biliares. Estos pacientes se benefician sintomáticamente de la colecistectomía electiva (2).

Introducción

1.2 Formas de presentación

1.2.1 Colecistitis aguda

1.2.1.1 Patogenia

La causa más frecuente de la colecistitis aguda es la impactación de un cálculo en el infundíbulo vesicular o en el conducto cístico (3). En esta situación, las sales biliares resultan tóxicas e irritantes para la pared de la vesícula (4). Esto provoca distensión de la vesícula, edema de su pared e inflamación aguda de la misma, lo que eventualmente puede provocar estasis venoso y obstrucción seguida de trombosis de la arteria cística. Al final se produce isquemia y necrosis de la pared de la vesícula biliar, derivando así en colecistitis aguda gangrenosa. Dado que el fundus es el lugar más alejado del aporte sanguíneo de la arteria cística, éste es el lugar más vulnerable a la isquemia y suele ser la localización más frecuente de la necrosis de la pared vesicular (2).

Además de la irritación química, el crecimiento bacteriano se desarrolla con mayor facilidad en una cavidad cerrada (4). La inflamación aguda de la vesícula puede complicarse con la infección secundaria de la bilis. Se pueden encontrar cultivos positivos de la bilis en el 20% de los pacientes con colecistitis aguda y los gérmenes más comúnmente encontrados son bacterias gram negativas de origen gastrointestinal, como *Klebsiella* y *Escherichia coli* (5).

1.2.1.2 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con colecistitis aguda presentan dolor abdominal severo y continuo en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio, a veces irradiado a la zona subescapular. El dolor de presentación recuerda en su inicio al del cólico biliar, sin embargo es menos agudo, con mayor sensación de profundidad, de mayor duración y se relaciona con la distensión de la vesícula biliar. Se produce por la contracción vesicular sobre un cístico obstruido (4). La colecistitis aguda también suele

estar asociada a fiebre y leucocitosis, hallazgos que no están presentes en los cólicos biliares no complicados. Otros síntomas posibles incluyen náuseas, vómitos y anorexia.

Los pacientes también pueden desarrollar signo de Murphy o cese de la inspiración con la presión sobre el hipocondrio derecho, defensa muscular y disminución de los ruidos abdominales.

Naturalmente la afectación general del paciente va a depender del periodo de tiempo que haya transcurrido desde el inicio del cuadro y de la severidad del mismo. Se trata de un verdadero foco séptico y por lo tanto la evolución de la enfermedad puede oscilar desde una colecistitis aguda edematosa, hasta una verdadera gangrena de la vesícula.

1.2.2 Colecistitis crónica

La colecistitis crónica puede aparecer tras uno o varios episodios de colecistitis aguda o puede desarrollarse, inicialmente sin síntomas, por la mera presencia de colelitiasis. En la mayoría de los casos, los pacientes describen uno o varios episodios de dolor abdominal que clínicamente corresponden con cólicos biliares. El dolor causado por la colecistitis crónica puede llegar a ser continuo y similar al dolor causado por la colecistitis aguda, aunque suele autolimitarse y es menos severo. Este dolor asociado a la colecistitis crónica parece ser el resultado de la obstrucción intermitente de la salida de bilis de la vesícula biliar.

Existen numerosos factores de riesgo bien descritos para el desarrollo de colelitiasis y la eventual aparición de colecistitis crónica. Las mujeres obesas presentan un riesgo particularmente alto, en las que los cambios inflamatorios crónicos de la vesícula biliar pueden ser debidos a un incremento de la saturación de colesterol en la bilis (6-8). Estos pacientes son a menudo asintomáticos.

Introducción

1.2.3 Colecistitis aguda alitiásica

La colecistitis aguda alitiásica afecta típicamente a pacientes con enfermedades graves concomitantes, como sepsis generalizada, politraumatismos, quemados o a pacientes en el curso de postoperatorios largos de cirugía mayor que pasan períodos prolongados en dieta absoluta (9). Se ha postulado que en estas situaciones, al no existir estímulos para la contracción de la vesícula, la bilis se espesa y se forma barro biliar. La patogénesis exacta es desconocida, pero seguramente incluye una combinación de isquemia, éstasis biliar y sepsis (10, 11).

Aunque la colecistitis aguda alitiásica tradicionalmente ha sido descrita en los grupos de pacientes antes mencionados, varios estudios sugieren un incremento en la presentación de esta entidad en pacientes que la adquieren en la comunidad, sobre todo en pacientes con arterioesclerosis, hipertensión arterial y diabetes (12-15).

La colecistitis alitiásica representa aproximadamente del 5 al 15% de todos los casos de colecistitis aguda. Hay una predominancia en varones, al contrario de lo que ocurre con la colecistitis aguda litiásica, que ocurre con más frecuencia en mujeres (9, 13, 16).

1.2.4 Empiema vesicular

El empiema vesicular es una complicación de la colecistitis aguda y se define como el hallazgo de material purulento en la vesícula biliar. Suele asociarse con colecistitis aguda como resultado de la infección de la bilis por la obstrucción del conducto cístico. La mayoría de los pacientes con empiema lo desarrollan a partir de una colecistitis aguda litiásica, pero también puede ocurrir en pacientes con colecistitis alitiásica (17). La clínica puede cursar de manera idéntica a la de los abscesos intraabdominales por otras causas y los pacientes suelen presentar manifestaciones clínicas de sepsis. Los pacientes con empiema vesicular requieren colecistectomía urgente o colecistostomía percutánea, dependiendo del estado del paciente en el momento del diagnóstico (17). Los pacientes con mal estado general son mejores

candidatos a colecistostomía percutánea urgente, con posterior colecistectomía electiva (18).

1.2.5 Colecistitis aguda enfisematosa

La colecistitis enfisematosa es una entidad rara que se produce por la presencia de bacterias formadoras de gas en la bilis. El germen más frecuentemente aislado en las colecistitis aguda es la *Escherichia Coli*, pero también pueden crecer anaerobios tipo *Clostridium* (1). Puede hallarse en asociación con colecistitis aguda o colecistitis gangrenosa y es más frecuente en hombres y en pacientes diabéticos (19), en los que se observa la vesícula llena de aire. El diagnóstico puede realizarse ocasionalmente por radiografía simple, pero lo más frecuente es que se establezca mediante ecografía o TC (20-23). Los pacientes deben recibir tratamiento antibiótico intravenoso con cobertura para bacterias anaerobias (*Clostridium*) seguido de colecistectomía urgente.

1.2.6 Colecistitis aguda gangrenosa

Desde el primer informe describiendo esta entidad en 1894 por Hotchkiss (24), la colecistitis aguda gangrenosa es considerada un verdadero reto para el cirujano general, no ya sólo por la dificultad diagnóstica de la misma, sino por la necesidad de un tratamiento rápido y agresivo, por lo que en muchas ocasiones está asociado a una mayor morbilidad y mortalidad perioperatoria (25).

En base a diferentes series quirúrgicas, la incidencia oscila entre el 2 y el 40% de las colecistitis agudas (25-27).

La colecistitis gangrenosa es una complicación evolutiva de la colecistitis aguda y suele observarse cuando se produce un retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas. El aumento de la tensión de la pared vesicular secundario a la obstrucción persistente del conducto cístico acarrea una lesión en el epitelio debido a la insuficiencia vascular subyacente. Estos cambios son los causantes de la forma gangrenosa de la colecistitis, derivando en una evolución rápida del cuadro (27). Las membranas

Introducción

celulares del epitelio dañado liberan fosfolipasas, que inician la intensa reacción inflamatoria (27-29). La inflamación y la isquemia de la pared vesicular muestran un empeoramiento progresivo como resultado de la insuficiencia venosa con la edad, lo que aumenta el riesgo de necrosis y perforación (30, 31).

La mortalidad puede ascender al 30%, con una tasa de complicación que oscila entre el 16 y el 25%. El riesgo de desarrollar esta entidad es mayor en pacientes diabéticos, de género masculino, edad avanzada y el diagnóstico es más probable cuando se presenta una leucocitosis mayor de 14900 leucocitos/mm³ (25, 27).

La gangrena suele producirse por necrosis en el fundus vesicular, por ser el lugar más alejado del aporte sanguíneo de la arteria cística.

Por definición, todos los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa presentan una necrosis transmural, aunque no todos los pacientes se presentan con perforación de la vesícula.



Figura 1: Pieza de vesícula biliar con necrosis de toda la pared vesicular

1.3 Diagnóstico

Desde 2006, el Consenso Internacional de Tokyo, posteriormente revisado y actualizado en 2013, establece los criterios diagnósticos de la colecistitis aguda, entre los que destaca la necesidad de una confirmación radiológica del diagnóstico (32-35).

Para ello se establecen unos parámetros A o signos locales de inflamación (signo de Murphy o masa/dolor/irritación en hipocondrio derecho), unos parámetros B o signos sistémicos de inflamación (fiebre, PCR elevada o leucocitosis) y unos parámetros C donde se engloban los hallazgos radiológicos compatibles con colecistitis aguda (tabla 1).

Para establecer el *diagnóstico de sospecha* de colecistitis aguda, es necesario un parámetro del grupo A y uno del grupo B positivos. La *confirmación del diagnóstico* se realiza cuando existe sospecha clínica de colecistitis aguda con un parámetro del grupo C. Es importante descartar hepatitis aguda u otras causas de abdomen agudo y colecistitis crónica (tabla 1).

<p><u>A - Signos locales de inflamación</u></p> <p>Signo de Murphy o masa/dolor/irritación en hipocondrio derecho</p> <p><u>B - Signos sistémicos de inflamación</u></p> <p>Fiebre, PCR elevada o leucocitosis</p> <p><u>C - Hallazgos radiológicos compatibles con colecistitis agudas.</u></p>
<p>Diagnóstico de sospecha: 1 parámetro A + 1 parámetro B</p> <p>Diagnóstico definitivo: 1 parámetro A + 1 parámetro B + C</p>

Tabla 1: Criterios diagnósticos de colecistitis aguda. Tomado de (32, 34, 35)

Introducción

En este mismo consenso de Tokyo se definen los criterios de gravedad de la colecistitis aguda, ordenándose en leve, moderada y grave (34).

La colecistitis aguda leve o Grado I, se define como la colecistitis aguda que no reúne los criterios de colecistitis aguda moderada (Grado II) o grave (Grado III). También puede ser definida como una colecistitis aguda que aparece en el paciente sano, sin disfunción orgánica y que presenta solamente cambios inflamatorios leves en la vesícula, haciendo de la colecistectomía un procedimiento seguro y de bajo riesgo quirúrgico (tabla 2).

La colecistitis aguda moderada o Grado II se acompaña de alguna de las siguientes condiciones: leucocitosis (> 18000 leucocitos/mm³), masa palpable en hipocondrio derecho, duración del cuadro > 72 h o signos de inflamación local (peritonitis biliar, absceso perivesicular, absceso hepático, colecistitis aguda gangrenosa, colecistitis aguda enfisematosa). En este grado de colecistitis debería realizarse cirugía laparoscópica en las primeras 96 h desde el inicio del cuadro. Destaca la inclusión de la colecistitis aguda gangrenosa dentro de este subgrupo (tabla 2).

La colecistitis aguda grave o Grado III se acompaña de la disfunción de alguno de los siguientes órganos o sistemas: disfunción cardiovascular (hipotensión con requerimiento de dopamina $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto o cualquier dosis de norepinefrina), disfunción neurológica (bajo nivel de conciencia), disfunción respiratoria (índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), disfunción renal (oliguria, creatinina $> 2,0$ mg/dl), disfunción hepática (PT-INR $> 1,5$) o disfunción hematológica (recuento plaquetario < 100000 plaquetas/mm³) (tabla 2).

<p>Colecistitis aguda leve o Grado I:</p> <ul style="list-style-type: none">- Colecistitis aguda que no reúne los criterios de colecistitis aguda moderada (Grado II) o grave (Grado III)- Colecistitis aguda que aparece en el paciente sano, sin disfunción orgánica y que presenta solamente cambios inflamatorios leves en la vesícula
<p>Colecistitis aguda moderada o Grado II:</p> <ul style="list-style-type: none">- Leucocitosis (> 18000 leucocitos/mm³)- Masa palpable en hipocondrio derecho- Duración del cuadro > 72 h- Signos de inflamación local (peritonitis biliar, absceso perivesicular, absceso hepático, colecistitis aguda gangrenosa, colecistitis aguda enfisematosa)
<p>Colecistitis aguda grave o Grado III:</p> <ul style="list-style-type: none">- Disfunción cardiovascular (hipotensión con requerimiento de dopamina 5 µg/kg por minuto o cualquier dosis de norepinefrina)- Disfunción neurológica (bajo nivel de conciencia)- Disfunción respiratoria (PaO₂/FiO₂ índice < 300)- Disfunción renal (oliguria, creatinina > 2,0 mg/dl)- Disfunción hepática (PT-INR > 1,5)- Disfunción hematológica (recuento plaquetario < 100000 plaquetas/mm³)

Tabla 2: Criterios de gravedad de colecistitis aguda. Tomado de (32, 34, 35)

Introducción

Como ya se ha indicado previamente, el diagnóstico de la colecistitis aguda gangrenosa constituye un reto diagnóstico para el cirujano y en pocas ocasiones se realiza de manera preoperatoria, puesto que los hallazgos clínicos y analíticos son poco específicos y en muchas ocasiones indistinguibles de los hallazgos que presentan los pacientes con colecistitis aguda no gangrenosa. Sin embargo, dada la mayor mortalidad y morbilidad asociada a la colecistitis aguda gangrenosa y por las complicaciones asociadas a la perforación de la pared vesicular y la formación de abscesos (36), conseguir diagnosticar de manera precisa y precoz este tipo de colecistitis, sería de una gran importancia clínica.

Otro factor a tener en cuenta es la masificación que existe en los servicios de urgencias, por lo que es fundamental priorizar a los pacientes con un mayor riesgo de complicaciones. Yacoub y colaboradores (37) proponen una escala predictiva de riesgo de desarrollar una colecistitis gangrenosa, a partir de la revisión prospectiva de 245 pacientes con colecistitis agudas intervenidos de urgencia. Tras el análisis uni y multivariante y el cálculo de sus coeficientes de regresión se aislan 5 parámetros predictores y se les asigna una puntuación de la forma siguiente: sexo masculino (2 puntos), leucocitosis > 13000 leucocitos/mm³ (1,5 puntos), taquicardia > 90 latidos por minuto (1 punto), grosor de pared vesicular $> 4,5$ mm (1 punto) y edad $>$ de 45 años (1 punto).

En función de la puntuación obtenida se ordena a los pacientes en 3 grupos de riesgo de desarrollar colecistitis aguda gangrenosa:

1. Riesgo bajo (0-2 puntos) con una prevalencia de colecistitis complicada del 10%.
2. Riesgo intermedio (2,5-4,5 puntos).
3. Riesgo alto ($> 4,5$ puntos) con una prevalencia de la forma gangrenosa del 60%. El valor predictivo positivo de colecistitis aguda gangrenosa en este último grupo es de un 86%.

Nguyen y colaboradores (38) desarrollan una ecuación basada en un análisis multivariante para predecir la forma evolucionada de inflamación vesicular con un valor predictivo positivo del 71% (tabla 3).

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

VP = valor predictivo; DM = diabetes mellitus; WBC = recuento leucocitario; ALT = alanin aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; y PCF = líquido perivesicular.

Tabla 3: Ecuación predictiva de colecistitis aguda complicada. Tomada de (38)

Un hallazgo inesperado presente en algunas series es la alta incidencia de coledocolitiasis (39). Ésta aparece hasta en el 21% de los pacientes con colecistitis aguda, siendo más frecuente en las formas no gangrenosas (25% frente al 13%) (40). En los casos con una alta sospecha diagnóstica (visualización de coledocolitiasis o barro biliar en la ecografía, dilatación de la vía biliar, aumento de los parámetros de colestasis) la revisión de la vía biliar con colangiografía intraoperatoria es obligatoria.

1.3.1 Ecografía abdominal

La ecografía abdominal es la primera técnica de imagen que se realiza en el diagnóstico de pacientes con sospecha de colecistitis aguda, dado su bajo coste y alta disponibilidad. Además es la técnica más sensible y específica para la detección de colelitiasis (sensibilidad 97% y especificidad 95%) (41).

Los hallazgos típicos en la mayoría de los pacientes con colecistitis aguda son colelitiasis, impactación de una litiasis en el conducto cístico, engrosamiento de la pared

Introducción

de la vesícula (mayor de 3 mm) y líquido perivesicular. Además, el ecografista puede informar sobre la presencia de dolor y cese de la inspiración con la compresión directa de la vesícula con el transductor (signo de Murphy ecográfico). El grosor de la pared vesicular es habitualmente ancho y puede aparecer con aspecto estriado o con protrusiones irregulares en la luz (42). Normalmente se utiliza la ecografía en modo B o escala de grises convencional, que tiene una especificidad muy alta para el diagnóstico de la colecistitis aguda.

Un reciente metaanálisis (43) sobre la exactitud diagnóstica de la colecistitis aguda de diferentes técnicas de imagen sugiere una precisión diagnóstica de la ecografía en modo B más baja a la descrita en estudios más antiguos (sensibilidad 81% y especificidad 83%). Esto contrasta con un metaanálisis publicado en 1994 que constataba una sensibilidad del 88% y especificidad del 80% (41).

Sin embargo, la sensibilidad de dicha técnica tiene un margen de error sustancial si se compara con otras técnicas diagnósticas (gammagrafía 96% y TC 94%). Otras técnicas de imagen que informan sobre la vascularización de la pared, como el Doppler color, pueden mejorar la efectividad en casos seleccionados (44, 45).

En el caso de la colecistitis aguda gangrenosa, la ecografía en modo B presenta una precisión mucho más baja. Un dato de confusión que se puede presentar en estos casos es la ausencia paradójica del signo de Murphy ecográfico, probablemente por la necrosis y denervación secundaria de la vesícula biliar. Esta ausencia, unida a un alto índice de sospecha de colecistitis aguda debe hacernos orientar el diagnóstico hacia la forma evolucionada de la misma.

La precisión de la ecografía en modo B preoperatoria de colecistitis aguda gangrenosa no está bien establecida, pero en ningún caso supera una sensibilidad y especificidad del 70-75% (46).

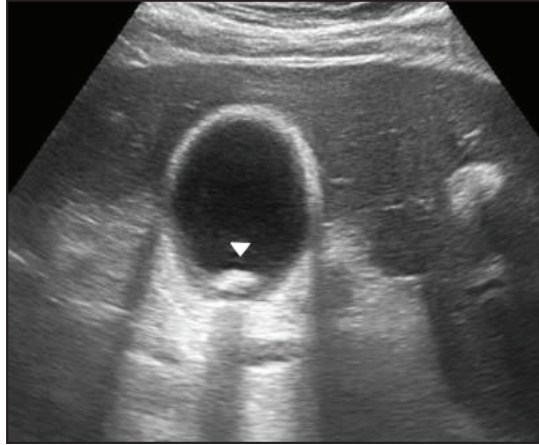


Figura 2: Ecografía modo B que muestra la vesícula biliar con pared engrosada y litiasis en su interior

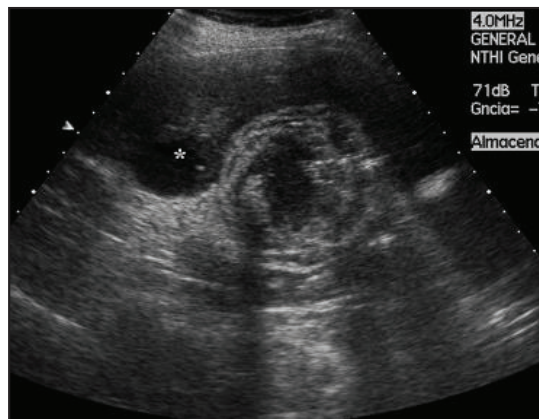


Figura 3: Ecografía modo B que muestra marcado engrosamiento de la pared vesicular y estratificación de la misma

Introducción

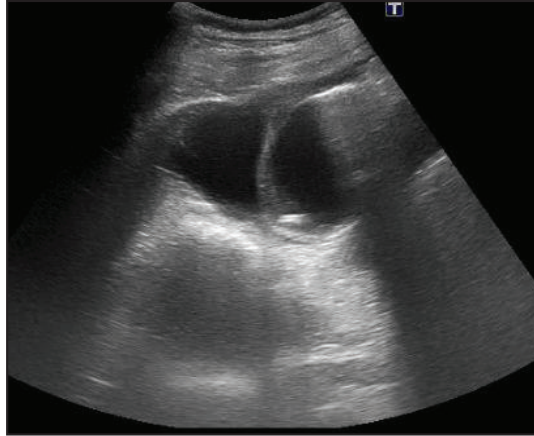


Figura 4: Ecografía modo B en la que se observa colelitiasis aguda enfisematosa con aire en fundus vesicular y una colección adyacente

1.3.2 Ecografía con contraste

La ecografía en escala de grises convencional o modo B es la primera prueba de estudio para el diagnóstico de patología de la vesícula biliar, aunque en muchas ocasiones es insuficiente para determinar la naturaleza de procesos asociados a complicaciones de la misma. El barro biliar puede apreciarse mediante la ecografía convencional de manera similar a masas o pólipos que ocupan toda la luz vesicular (47). El engrosamiento focal o difuso de la pared de la vesícula biliar es muy común, existiendo múltiples causas. El engrosamiento se puede atribuir a diferentes patologías, tales como colecistitis aguda o crónica, hepatitis, insuficiencia cardíaca, hipoproteinemia y tumores benignos o malignos. La diferenciación entre estas entidades es complicada, en especial cuando las lesiones a estudio ocupan la luz de la vesícula biliar o coexisten dos tipos diferentes de lesiones. El déficit diagnóstico que presenta la ecografía en modo B es debido a su dificultad para valorar la vascularización de los procesos vesiculares. La utilización de contraste ecográfico puede paliar dichas limitaciones, ya que puede representar la hemodinámica de la micro y macrovascularización.

Introducción

La ecografía con contraste (CEUS) es una técnica que incluye la administración intravenosa de contraste ecográfico y la visualización del mismo en tiempo real. Estos contrastes permiten el examen de la microvascularización de múltiples órganos abdominales, como hígado, riñón, páncreas, intestino o bazo, de forma similar a la TC o la RM.

Actualmente su aplicación más extendida es la detección y caracterización de las lesiones hepáticas o renales. Se han descrito diversas indicaciones de su uso en el sistema biliar (48):

1. Cuando es necesaria la caracterización de un colangiocarcinoma intrahepático (ICC).
2. Para el diagnóstico diferencial entre el ICC y otros tumores (carcinoma hepatocelular o metástasis hepáticas).
3. Diagnóstico diferencial entre cistoadenoma y cistoadenocarcinoma biliar.
4. Detección de cambios que sugieran malignidad en la enfermedad de Caroli.
5. Descripción de la extensión de colangiocarcinoma hiliar o tumor de Klatskin con mayor exactitud.
6. Diferenciación entre colecistitis crónica con engrosamiento de la pared vesicular y masas de vesícula biliar.
7. Diagnóstico diferencial entre barro biliar y cáncer de vesícula biliar.
8. Diagnóstico diferencial entre cáncer de vía biliar común y barro biliar o litiasis sin sombra acústica posterior en la ecografía modo B.

Una cuestión que se ha planteado en los últimos años es el uso de esta técnica para la detección de colecistitis agudas complicadas (gangrenosas, perforadas o abscesificadas), ya que es capaz de detectar áreas de ausencia de realce en la pared, compatibles con focos de necrosis mural (48-51).

Introducción

El proceso del realce de la pared de la vesícula biliar tras la inyección del contraste se clasifica en una fase temprana (entre 10 y 30 segundos tras la inyección de contraste) y una fase tardía (entre 31 y 180 segundos tras la inyección), debido a que el aporte sanguíneo de la vesícula biliar es enteramente de origen arterial. En la fase tardía el contraste permanece menos tiempo en la pared de la vesícula biliar en comparación con el hígado (52).

En los cuadros de colecistitis crónica no se identifican signos de infiltración a tejidos circundantes en la ecografía en escala de grises, ni en la ecografía con contraste. Cuando la vesícula biliar está llena de litiasis o barro biliar es complicado diferenciar la colecistitis crónica con paredes engrosadas del carcinoma de vesícula biliar mediante la ecografía en escala de grises. La integridad de la pared vesicular es el criterio que diferencia ambas entidades. En la ecografía con contraste en los procesos inflamatorios se encuentra hiper (86%), iso (7%) e hipocaptación (7%) en la fase temprana y en todos los casos se presenta hipocaptación en la fase tardía (52).

La ecografía en modo B es útil para el diagnóstico de colecistitis aguda en la gran mayoría de los casos, mientras que la ecografía con contraste es útil en los casos de complicaciones como las formas gangrenosas o la perforación. Se pueden identificar estas complicaciones como áreas donde no existe captación de contraste. Secundaria a la inflamación de la pared vesicular puede visualizarse hipervascularización. La cara posterior de la vesícula biliar, que se encuentra en contacto con la superficie hepática, se nutre de vasos que comunican directamente con vasos hepáticos adyacentes. La inflamación aguda de la vesícula biliar se puede extender al parénquima hepático adyacente, obteniendo como resultado un realce de contraste del mismo en algunos casos (52).

Todos los agentes de contraste ecográficos usados contienen microburbujas rellenas de gas envueltas por una cubierta compuesta de diferentes lípidos o polímeros que les dan estabilidad. El diámetro de las burbujas es lo suficientemente pequeño para garantizar su paso a la circulación pulmonar y alcanzar diversos órganos (53). Actualmente hay 5 agentes de contraste ecográfico disponibles que han sido aprobados en la práctica clínica y se describen en la tabla 4.

<i>NOMBRE COMERCIAL</i>	<i>COMPUESTO</i>	<i>COMPAÑÍA</i>	<i>AÑO</i>
Levovist®	Aire con galactosa y ácido palmítico	Shering	1996
Optison®	Octafluoropropano con revestimiento de albúmina	GE Healthcare	1998
Luminty®	Octafluoropropano con revestimiento lipídico	Bristol-Meyers Squibb	2006
SonoVue®	Hexafluorano de azufre con revestimiento de fosfolípido	Bracco	2001
Sonazoid®	Perfluorobutano con revestimiento de fosfatidilserina	GE Healthcare	2007

Tabla 4: Agentes de contraste ecográfico disponibles en la actualidad

Los diámetros que presentan estos agentes de contraste son de aproximadamente 2 a 8 micras y tienen el mismo tamaño que las células rojas sanguíneas, por lo que no pueden pasar a través del endotelio vascular hacia el intersticio. Esto es lo que los diferencia del contraste utilizado en la TC o en la RM, donde el medio de contraste se difunde desde el torrente sanguíneo al espacio extracelular. Levovist® funciona bajo una alta potencia acústica y solamente es adecuado para imagen intermitente y actualmente su uso es escaso. Optison® y Luminty® solamente están aceptados para

Introducción

uso cardiaco. Sonazoid® solamente esta aprobado en Japón. El único agente con licencia en China y también disponible en Europa y Estados Unidos es SonoVue® (54).

La ecografía con contraste consta de la combinación de dos elementos básicos: uno es el agente de contraste que se administra al paciente y el otro es el programa específico que está instalado en el equipo ecográfico, necesario para visualizar el contraste inyectado. Cuando el agente de contraste intravenoso se expone a los ultrasonidos, aumenta intensamente la señal ecográfica. Sin embargo, este aumento de señal es difícil de discernir del tejido circundante en la ecografía modo B, por lo que es necesario tener instalados en el ecógrafo programas de imagen específicos para el contraste, que permitan aumentar la diferencia entre la señal que llega de las microburbujas y la señal que procede de los tejidos. La mayoría de equipos utilizan la técnica de inversión de pulsos que suprime la señal que llega de los tejidos y potencia la recepción de la respuesta armónica de las microburbujas.

Otro aspecto importante para la valoración de la respuesta de las microburbujas es el índice mecánico (IM) utilizado. El IM es la fuerza con que las ondas de ultrasonidos comprimen las microburbujas. Con un bajo IM, normalmente por debajo de 0,2, se minimiza la rotura de burbujas y permite tener un número suficiente de burbujas para la evaluación continua del realce en tiempo real durante varios minutos. Sin embargo, con un alto poder acústico las microburbujas se destruyen, y la señal del contraste dura muy poco tiempo.

En todas las exploraciones realizadas con la ecografía con contraste se realiza antes un estudio con ecografía en escala de grises. La profundidad, ganancia y enfoque se ajustan previamente de manera cuidadosa. Tras la identificación de la lesión o de la zona a estudio, se mantiene el transductor fijo e inmóvil y se cambia al modo contraste con bajo IM. La señal de los tejidos es eliminada, observándose una imagen casi negra, de tal forma que la señal que aparece a los pocos segundos en la pantalla corresponde por completo a la llegada del contraste ecográfico. Se administra el contraste ecográfico por vía intravenosa a través de una vía venosa periférica antecubital en bolo (en 1-2 sg), inyectándose inmediatamente después 10 ml de suero salino para empujar el contraste al interior de la vena.

Introducción

En las exploraciones con contraste habitualmente se inicia una cuenta cronometrada en el momento de la inyección del contraste, grabándose un video de 40 a 60 segundos de duración, lo cual permite revisar la exploración las veces que se necesite.

A continuación mostramos el modo de preparación del contraste ecográfico SonoVue®, así como las diferentes secuencias y hallazgos en la ecografía con contraste en caso de colecistitis aguda no gangrenosa, gangrenosa o perforada (figuras 5 a 11).

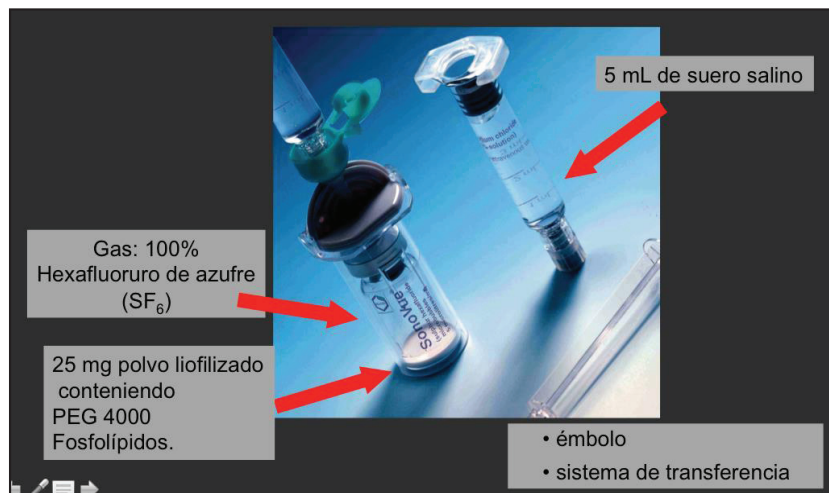


Figura 5: Modo de preparación de contraste ecográfico. El suero salino se introduce en la jeringa y se inyecta en el vial que contiene el polvo y el gas. Éste se agita para mezclar el contenido y después se introduce en la jeringa para la inyección.

Introducción

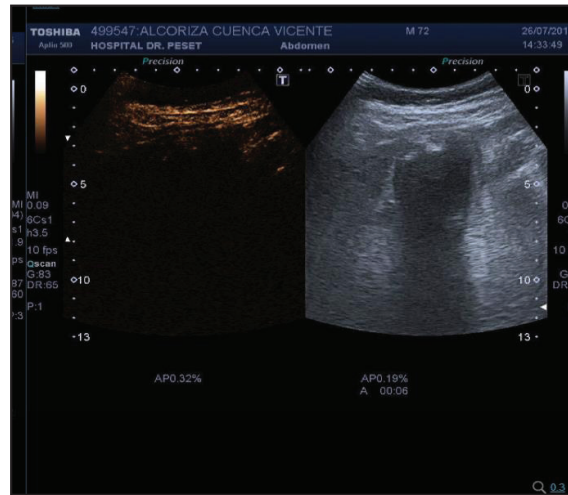


Figura 6: CEUS (izquierda) y ecografía modo B (derecha) en el momento de la inyección del contraste ecográfico



Figura 7: CEUS (izquierda) y ecografía modo B (derecha) unos segundos tras la administración del contraste ecográfico

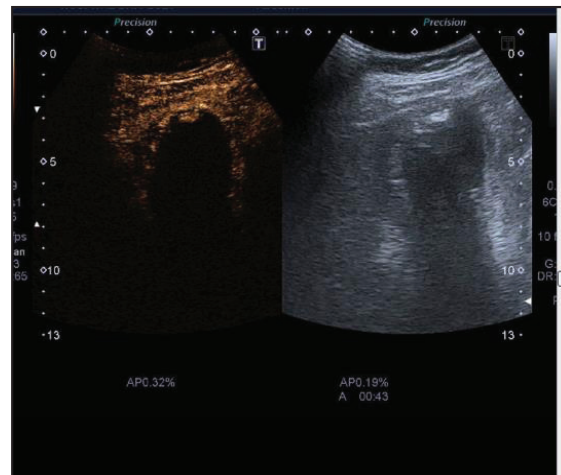


Figura 8: Imagen final CEUS (izquierda) y ecografía modo B (derecha) mostrando la captación de la vesícula biliar



Figura 9: Imagen CEUS 24 segundos tras la administración de contraste, que muestra realce homogéneo de la pared vesicular compatible con colecistitis aguda no gangrenosa

Introducción

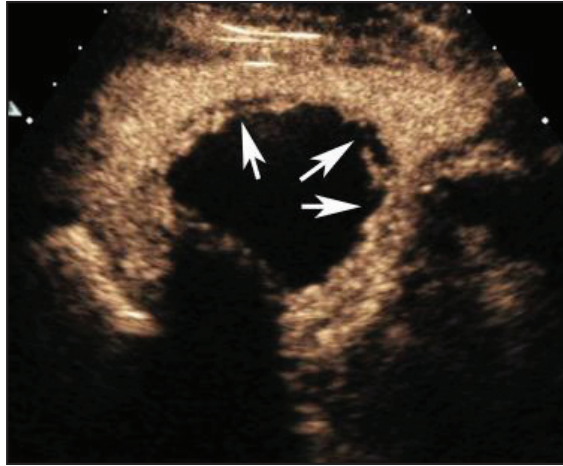


Figura 10: Imagen CEUS que muestra defectos de realce de la pared vesicular compatible con colecistitis aguda gangrenosa

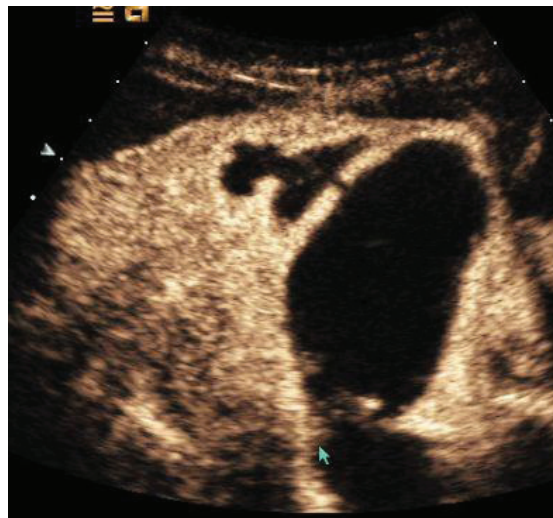


Figura 11: Imagen CEUS que muestra solución de continuidad de la pared vesicular compatible con perforación de la vesícula biliar con colección adyacente

El gas de las microburbujas es exhalado por los pulmones entre 10 y 15 minutos tras la inyección.

Los contrastes ecográficos son muy seguros, con una incidencia de efectos adversos muy baja (54-57). Las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que las presentadas con los contrastes utilizados en TC o RM. En una revisión de 23188 estudios procedentes de 28 hospitales italianos, el índice de reacciones adversas graves y leves fue del 0,0086 y 0,125% respectivamente y no hubo ninguna muerte (57). Los efectos colaterales suelen ser leves (cefalea, náuseas, vómitos, mareos, alteración del sentido gustativo, sensación de calor, parestesias, eritema cutáneo o escozor) y autolimitados. Otra ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, lo que permite su utilización en pacientes con insuficiencia renal.

Los contrastes ecográficos no han sido aprobados en embarazadas ni, en algunos países (incluido España), durante el período de lactancia, ni en pediatría (54, 55). Aunque recientemente ha sido aprobado su uso tanto en adultos como en pediatría en los EEUU.

El hexafluoruro de azufre (SonoVue®) está contraindicado en el síndrome coronario agudo reciente y en la miocardiopatía isquémica inestable, en la insuficiencia cardíaca aguda y en los trastornos graves del ritmo cardíaco. También está contraindicado en derivaciones cardíacas derecha-izquierda, hipertensión pulmonar avanzada, hipertensión sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.

1.3.3 TAC Abdominal

La tomografía computarizada (TC) también puede diagnosticar una colecistitis aguda y puede ofrecer más detalles anatómicos que la ecografía. La TC es particularmente útil en pacientes cuyos síntomas sugieren una complicación (colecistitis enfisematosa, colecistitis gangrenosa o perforación vesicular) o un diagnóstico alternativo. Los hallazgos de la TC en la colecistitis aguda son los mismos que los

Introducción

observados mediante ecografía e incluyen distensión de la vesícula, engrosamiento de sus paredes, líquido perivesicular y edema subseroso.

En las formas evolucionadas de colecistitis aguda, al presentarse los pacientes generalmente con un gran deterioro, suele realizarse una TC abdominal (58).

Los hallazgos más específicos de la colecistitis aguda gangrenosa en la TC incluyen aire en la pared o la luz vesicular, membranas intraluminales, pared irregular o absceso perivesicular. En las TC con contraste puede observarse una pérdida del realce de las paredes de la vesícula biliar en las formas gangrenosas, que asociado a una marcada distensión de la vesícula biliar, se considera un hallazgo altamente específico (42, 59, 60). En un estudio reciente se obtiene una especificidad entre el 87 y el 90 % con una concordancia interobservador buena en la TC con contraste (60).

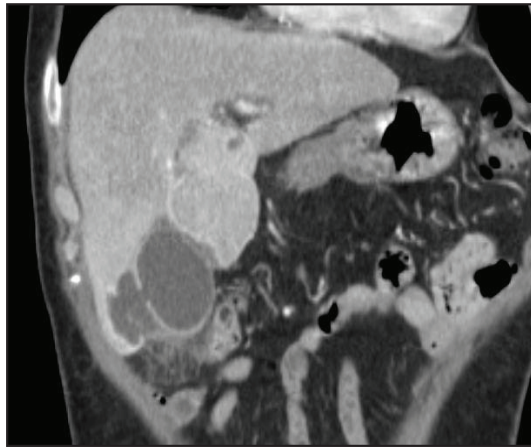


Figura 12: Corte coronal de TC de abdomen con contraste intravenoso donde se observa defecto único de pared vesicular con colección adyacente

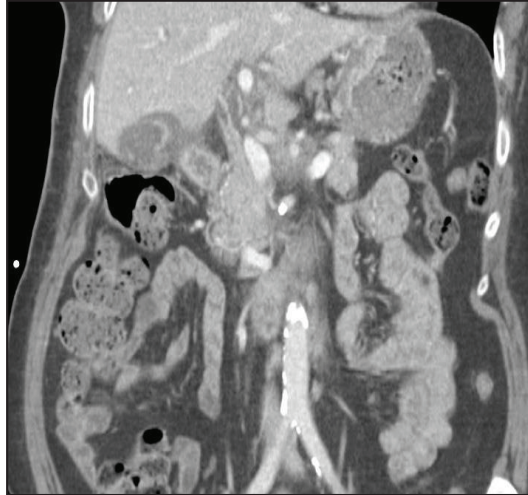


Figura 13: Corte coronal de TAC de abdomen con contraste intravenoso donde se observa vesícula biliar con múltiples defectos de pared

1.3.4 Gammagrafía

La gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con iridio-111 o galio-67 es la técnica más sensible para el diagnóstico de colecistitis aguda y de otros focos inflamatorios abdominales. Sin embargo esta técnica es poco específica y no es útil para un diagnóstico en el contexto de urgencias.

Introducción

1.4. Tratamiento

1.4.1 Tratamiento médico

El tratamiento médico de la colecistitis aguda consiste en la administración intravenosa de antibióticos activos frente a enterobacterias, rehidratación del paciente y analgesia. Debe realizarse de manera precoz al diagnóstico de la colecistitis aguda. Habitualmente se pauta asimismo dieta absoluta para disminuir la contracción vesicular producida por la ingesta.

1.4.2 Colecistostomía percutánea

La colocación percutánea de un catéter de drenaje guiado por imagen está hoy en día aceptada como un método de descompresión de la vesícula biliar en casos de colecistitis aguda.

Constituye un tratamiento menos invasivo que el tratamiento quirúrgico y se encuentra un escalón por encima del tratamiento médico. Se indica en pacientes con un riesgo operatorio alto o que no pueden intervenir y en pacientes con sepsis severa o con fallo cardíaco, pulmonar, hepático o renal y que no responden al tratamiento antibiótico inicial (61, 62). Se considera el tratamiento de elección en la colecistitis alitiásica del paciente crítico (13, 15).

Este procedimiento está asociado a una tasa de complicaciones baja (63-65). Además, la mayoría de los pacientes (más del 80%) mejora clínicamente en un período corto de tiempo (63, 66). Tras la resolución del episodio agudo, la colecistectomía debe plantearse de forma diferida y habitualmente puede realizarse de forma laparoscópica (64, 67).

1.4.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento definitivo de la colecistitis aguda es la colecistectomía. Desde que esta intervención fue realizada por primera vez en 1882 por Langenbuch, la colecistectomía abierta ha sido el tratamiento estándar para los pacientes con colecistitis aguda. Desde la llegada de la colecistectomía laparoscópica en los años 80, el abordaje habitual ha cambiado, hasta el punto de que la colecistectomía se realiza hoy en día por laparoscopia de manera rutinaria.

En el consenso de Tokyo de 2013 se aceptó la colecistectomía precoz y por laparoscopia como tratamiento de elección en la colecistitis aguda, al menos en sus grados I y II (32). Sin embargo, la colecistectomía urgente o precoz no goza de una aceptación generalizada por parte de los cirujanos, bien por la ausencia de experiencia cuando se realiza de urgencias o por no contar con el material y/o espacio quirúrgico necesario (por la elevada incidencia). No obstante, la colecistectomía urgente y/o precoz por laparoscopia es considerado como un procedimiento seguro para su uso rutinario en el tratamiento de la colecistitis aguda, sin asociarse a un aumento de lesiones de la VBP. La cirugía precoz laparoscópica, como ya se había demostrado en la era de la cirugía abierta, presenta una serie de ventajas como son: estancia hospitalaria más corta, menor coste de tratamiento, recuperación más temprana, menor pérdida sanguínea y una menor tasa de conversión que cuando se realiza de forma diferida. (37, 39, 68, 69). Esto ha sido corroborado en una reciente revisión sistemática (70).

La decisión de tratamiento quirúrgico y el tiempo en el que se realiza varían en función del cirujano y de la experiencia del mismo.

Diversos estudios demuestran la seguridad de esta técnica (71-74), aunque la tasa de conversión a la técnica abierta es mayor en pacientes con colecistitis aguda que en aquellos pacientes intervenidos de manera electiva por cólicos biliares simples (75). Actualmente, en la mayoría de los pacientes (en torno al 80%) se puede llevar a cabo una colecistectomía laparoscópica con éxito (76).

Introducción

1.4.4 Tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda gangrenosa

Por lo que respecta al tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda gangrenosa, aunque estudios iniciales ponían en cuestión el papel de la colecistectomía laparoscópica (77, 78), estudios recientes describen mejores resultados cuando la técnica es factible (36, 48, 79). Además, son casos en los que el tratamiento médico tiene una alta tasa de fallo, por lo que la colecistectomía precoz es el tratamiento de elección, siempre que el paciente esté en condiciones de soportar una intervención quirúrgica.

La tasa de conversión de las colecistitis agudas gangrenosas es de entre el 30 y el 50% en estudios previos (78, 80). Sin embargo, en estudios actuales esta cifra se redujo hasta cifras de entre el 8,7 y el 10% (26, 30, 81). La mortalidad y la morbilidad se han reducido desde la implementación de la colecistectomía laparoscópica para la colecistitis aguda gangrenosa.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección de la colecistitis aguda. En muchas ocasiones este procedimiento no se realiza, bien sea por las condiciones que presenta el paciente (cuadro de más de 1 semana de evolución o la presencia de comorbilidades asociadas que desaconsejan una intervención quirúrgica), por la masificación de los servicios de urgencias o por el temor de algunos cirujanos a realizar una colecistectomía laparoscópica de urgencia por la dificultad que entraña.

El diagnóstico de la colecistitis aguda gangrenosa constituye un reto diagnóstico y en pocas ocasiones se realiza de manera preoperatoria. En este tipo de colecistitis aguda, la cirugía es el tratamiento de elección, por lo que es de suma importancia el desarrollo de las técnicas diagnósticas que permitan distinguir este tipo de colecistitis, puesto que la demora en el tratamiento deriva en una alta tasa de morbilidad para el paciente.

Por tanto interesa conocer si la ecografía con contraste precisa más el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa, hecho que ayudaría a la hora de la toma de decisiones terapéuticas clarificando en muchos casos la necesidad de intervención quirúrgica.

La hipótesis de nuestro trabajo es que la ecografía con contraste presenta una mejor validez para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa, en comparación con la validez diagnóstica de la ecografía modo B.

Hipótesis y Objetivos

2.2 Objetivos

El objetivo general del presente trabajo es analizar los resultados de la ecografía con contraste para el diagnóstico de la colecistitis aguda gangrenosa en un hospital terciario como opción diagnóstica. En este estudio se plantean como objetivos específicos:

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la ecografía con contraste.
2. Comparar la validez de la ecografía con contraste para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa con la validez diagnóstica de la ecografía modo B.
3. Determinar la concordancia interobservador de la ecografía con contraste (reproducibilidad de la técnica).
4. Determinar factores clínicos, analíticos y radiológicos predictivos para la presencia de colecistitis aguda gangrenosa.
5. Comparar los hallazgos intraoperatorios, el tiempo operatorio y la tasa de conversión de la colecistectomía laparoscópica de urgencia entre el grupo de pacientes con colecistitis aguda no gangrenosa y el grupo de pacientes con colecistitis aguda gangrenosa.
6. Comparar la duración del tratamiento antibiótico, las complicaciones postoperatorias, la estancia postoperatoria y la tasa de reingreso entre el grupo de pacientes con colecistitis aguda no gangrenosa y el grupo de pacientes con colecistitis aguda gangrenosa.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Identificación de los casos

Se realiza un estudio prospectivo longitudinal observacional con muestreo consecutivo incluyendo a los pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda (con la suma de criterios clínicos, ecográficos y bioquímicos según los criterios de las guías de Tokyo) que van a ser intervenidos de urgencia en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (España).

En los pacientes con sospecha de colecistitis aguda se realiza una completa anamnesis, recogiendo antecedentes personales y de patología biliar previa y una detallada exploración física con toma de constantes vitales (anexo 1).

En todos los pacientes se realiza la ecografía en modo B, ecografía con contraste y la extracción de la analítica con determinación de reactantes de fase aguda previo a la intervención quirúrgica urgente.

La ecografía con contraste se realiza en el momento del diagnóstico de colecistitis aguda, inmediatamente tras la realización de la ecografía en modo B. Después de realizar la exploración, el ecografista cumplimenta en cada caso una ficha de recogida de datos de imagen (anexo 2).

Desde la realización de ambas técnicas diagnósticas hasta el momento de la intervención quirúrgica no pueden transcurrir más de 24 horas.

Tras la intervención quirúrgica el cirujano rellena un cuestionario específico, que recoge información acerca de los hallazgos macroscópicos intraoperatorios y la técnica realizada (anexo 1).

La pieza quirúrgica es analizada por un único patólogo experto que la cataloga como colecistitis aguda gangrenosa en los casos en los que exista necrosis transmural de la pared vesicular (anexo 3).

Los pacientes son informados de la naturaleza y el propósito de la exploración ecográfica que se les practica y se obtiene su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Material y Métodos

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

▪ Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos con edad igual o superior a 18 años diagnosticados de colecistitis aguda mediante los criterios establecidos en las guías Tokyo.
- Realización de anamnesis completa por parte de algún miembro de la plantilla del servicio de cirugía general, analítica completa con reactantes de fase aguda, ecografía convencional y ecografía con contraste.
- Tiempo menor de 24 horas desde la realización de la ecografía con contraste hasta la intervención quirúrgica. Los resultados obtenidos mediante la ecografía con contraste son ciegos para el cirujano hasta después de la realización de la intervención quirúrgica y de haber rellenado el protocolo quirúrgico.
- Análisis de la pieza quirúrgica por parte de Anatomía Patológica.
- Firma del consentimiento informado.

▪ Criterios de exclusión

- Pacientes con edad inferior a 18 años.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Pacientes con alergia a contraste ecográfico (SonoVue®).
- Ausencia de alguna de las secuencias diagnósticas.
- No cumplimiento de los plazos desde la realización de la ecografía con contraste y la intervención quirúrgica.
- No intervención quirúrgica

3.3 Tamaño muestral

Se realiza el cálculo previo a la recogida con el programa EPIDAT (Xunta de Galicia, 4.1 *version free*).

Se estima una muestra mínima necesaria de 150 pacientes, con una prevalencia estimada para la colecistitis aguda gangrenosa del 50% del total de las colecistitis agudas, una sensibilidad del 80% y una especificidad teórica del 90% de la ecografía con contraste extraída de la bibliografía con un error alfa del 5% y una potencia del 80%.

El estudio se inicia en enero de 2013 y se mantiene abierto hasta la obtención del número de pacientes calculado.

Material y Métodos

3.4 Ecografía modo B y ecografía con contraste

El estudio ecográfico se realiza con el ecógrafo Acuson Sequoia 512 escáner con software de contraste de secuenciación pulsátil (*Siemens, Mountain View, Calif.*) o con Aplio 80 escáner con software de contraste de banda ancha armónico (*Toshiba, Tokyo, Japón*).

Se utiliza un transductor convexo de entre 3 y 6 MHz con un índice mecánico bajo ($< 0,10$).

El estudio ecográfico se realiza por el equipo de radiólogos de guardia, dependiendo del momento en el que se solicita el estudio.

A cada paciente se le realiza un estudio específico de la vesícula biliar con un examen inicial en escala de grises y posterior Doppler color. Inmediatamente tras el diagnóstico de colecistitis aguda, se completa el estudio con la realización de la ecografía con contraste. Se utiliza SonoVue® como agente de contraste, administrado en bolo de 2,4 ml por vía intravenosa a través de un catéter de 3 luces situado en la vena antecubital, seguido de la inyección de 10 ml de suero salino (0,9% NaCl).

En cada examen se obtiene una grabación de 60 segundos que se inicia unos segundos previos a la administración del contraste. Esta secuencia es posteriormente analizada por 2 radiólogos expertos en ecografía abdominal con más de 6 años de experiencia en la lectura de la ecografía con contraste.

3.5 Evaluación radiológica

Previo a la cirugía, los radiólogos de guardia interpretan las imágenes de la ecografía y la ecografía con contraste y rellenan un cuestionario que recoge variables descriptivas de la ecografía en modo B y la ecografía con contraste (anexo 2).

Se realiza también en el mismo momento un primer diagnóstico de colecistitis aguda no gangrenosa si hay realce continuo de la pared de la vesícula o de colecistitis gangrenosa en el caso de que se evidencien defectos de captación de contraste en la pared vesicular.

Tras la confirmación del diagnóstico de colecistitis aguda, 2 radiólogos expertos en ecografía abdominal y con más de 6 años de experiencia en interpretación de ecografía con contraste analizan de manera independiente las secuencias de vídeo de 60 segundos, permaneciendo ciegos al informe realizado por el radiólogo de urgencias.

Se utiliza una escala con 5 puntos: 0) sin defectos de realce; 1) probablemente sin defectos de realce; 2) indeterminada; 3) probablemente con defectos de realce de la pared vesicular; 4) existencia clara de defecto de realce. Los pacientes pertenecientes al grupo 0 y 1 son clasificados con el diagnóstico de colecistitis aguda no gangrenosa y los pacientes pertenecientes al grupo 3 y 4 se diagnostican de colecistitis aguda gangrenosa.

Las imágenes ecográficas se comparan con los hallazgos intraoperatorios y el posterior análisis anatomopatológico de la pieza.

Material y Métodos

3.6 Variables a estudio

▪ La recogida de datos correspondientes a las variables del estudio se lleva a cabo tanto en el Servicio de Cirugía General y Digestiva como en el Servicio de Radiodiagnóstico; en los anexos 1 y 2 se relacionan los datos que son recogidos en cada uno de estos servicios. Los datos del estudio se recogen de acuerdo a las bases que se explican a continuación.

- Variables demográficas de los pacientes
 - Edad (años)
 - Se recoge una variable cualitativa con el punto de corte en 65 años, por ser la cifra utilizada en la bibliografía como factor de riesgo de desarrollar colecistitis aguda gangrenosa
 - Sexo
- Antecedentes patológicos de interés
 - Diabetes Mellitus
 - Obesidad (IMC > 30 kg/m²)
 - Inmunosupresión
 - Enfermedades graves asociadas (Accidente cerebro-vascular (ACV), cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), demencia (de cualquier origen, tanto vascular como enfermedad de Alzheimer) y neoplasias activas.
- Antecedentes de patología biliar
 - Cólico biliar
 - Colecistitis
 - Colangitis
 - CPRE previa
- Variables clínicas para la descripción de la presentación del episodio mórbido
 - Datos sobre la forma de presentación clínica:

Material y Métodos

- Tiempo de evolución en horas desde el inicio de los síntomas
 - Se recoge una variable cualitativa con el punto de corte establecido en 72 horas, de la misma manera que esta recogido en la guía Tokyo 2013
 - Ictericia/Coluria/Acolia
 - Dolor en hipocondrio derecho
 - Signos de peritonismo
 - Signo de Murphy (Presencia de dolor y cese de la inspiración con la compresión directa en hipocondrio derecho)
 - Fiebre ($> 37,5$ °C)
 - Taquicardia (> 100 latidos por minuto)
 - Taquipnea (> 20 respiraciones por minuto)
 - Náuseas/Vómitos
 - Alteración del nivel de conciencia
 - Oliguria
- Parámetros bioquímicos
 - Datos sobre las alteraciones analíticas:
 - Recuento leucocitario (leucocitos/mm³)
 - Se recoge una variable cualitativa, estableciendo el punto de corte en 18000 leucocitos/mm³, por ser esta cifra la calculada en la guía de Tokyo 2013

Material y Métodos

- PCR (mg/l)
 - Se recoge una variable cualitativa, estableciendo el punto de corte en 90 mg/l, por ser éste el punto de corte utilizado en la bibliografía publicada al respecto
- Lactato (mmol/l) y Procalcitonina (ng/ml)
- Índice de Quick (%)
- Bilirrubina (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)/Urea (mg/dl)
- Cálculo del grado de Tokyo
 - Agrupamos los pacientes con un grado II y III de Tokyo en una misma variable, por ser en los que por definición se puede sospechar un cuadro de colecistitis aguda gangrenosa
- Tipo de antibiótico utilizado y días de tratamiento
- Variables ecográficas en el que se recogerán parámetros de la ecografía con contraste y de la ecografía modo B
 - Datos de la vesícula biliar con la ecografía modo B (anexo 2)
 - Grosor de la pared vesicular (mm)
 - Estratificación de la pared vesicular
 - Nivel de barro biliar
 - Litiasis
 - Membranas intraluminales
 - Murphy ecográfico
 - Hiperemia en Doppler color
 - Datos sobre la vesícula biliar con la ecografía con contraste (anexo 2)

Material y Métodos

- Datos de perfusión de pared vesicular
 - Defectos de perfusión
 - Informe inicial por el radiólogo de guardia
 - Informe comparativo por parte de 2 radiólogos especialistas en ecografía abdominal
- Variables quirúrgicas sobre el aspecto macroscópico de la vesícula así como complicaciones del proceso inflamatorio/infeccioso diagnosticadas de manera intraoperatoria. (anexo 1)
 - Laparoscopia/Cirugía abierta
 - Conversión
 - Tiempo operatorio (minutos)
 - Placas de gangrena
 - Presencia de fibrina
 - Perforación vesicular
 - Plastrón inflamatorio
 - Absceso
 - Líquido perivesicular
 - Peritonitis biliar
 - Peritonitis biliopurulenta
 - Aspecto de vía biliar
 - Realización de colangiografía intraoperatoria
 - Estancia postoperatoria (días)
 - Estancia en unidad de cuidados intensivos (días)
 - Complicaciones mayores
 - Coleperitoneo
 - Hemoperitoneo
 - Lesión de vía biliar
 - Colección
 - Fuga biliar autolimitada (< 48 horas). Apreciación de débito biliar a través del drenaje colocado en el momento de la cirugía

Material y Métodos

- Sepsis mantenida
- Complicaciones menores
 - Infección de herida
 - Íleo
 - Neumonía
 - ITU
- Mortalidad a 90 días

Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica con evaluación de la presencia de signos inflamatorios agudos y la existencia de necrosis transmural, para establecer concordancia con los hallazgos ecográficos y quirúrgicos (anexo 3).

3.7 Análisis de datos

La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente en varios índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, precisión de la prueba, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa, odds ratio diagnóstica e índice J de Youden.

El rendimiento diagnóstico de las distintas variables ecográficas se valora comparando dichos índices de los informes ciegos radiológicos con respecto a la anatomía patológica. Estos datos son calculados con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

La sensibilidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos y la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos. El valor predictivo positivo se define como la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test y el valor predictivo negativo como la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

Resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, realizamos el cálculo de la razón de verosimilitud. Ésta ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo índice y mide cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. En la medida en que los valores de las razones de verosimilitud se alejen de 1 hacia ∞ (en el caso de la positiva), o hacia 0 (en la negativa); mejor será el cociente y la información que aporte a la prueba (tabla 5). Para una misma prevalencia, una prueba diagnóstica con una razón de verosimilitud positiva alta tiende a aumentar la probabilidad post test de un resultado. En sentido contrario: para una misma prevalencia, una prueba diagnóstica con un valor de la razón de verosimilitud negativa alto, tiende a disminuir la probabilidad post test de un resultado. Dicho de otra manera, estas dos medidas indican la razón entre la probabilidad de un

Material y Métodos

resultado en presencia de enfermedad y la probabilidad de un resultado en ausencia de la enfermedad.

Valores Razón de verosimilitud	Cambios entre la probabilidad preprueba y posprueba
Positiva > 10 ó Negativa $< 0,1$	Grandes, y a menudo concluyentes
Positiva 5-10 ó Negativa 0,1-0,2	Moderados
Positiva 2-5 ó Negativa 0,2-0,5	Pequeños, pero algunas veces importantes
Positiva 1-2 ó Negativa 0,5-1	Pequeños, y rara vez importantes

Tabla 5: Valores de las razones de verosimilitud

Para completar el estudio de la validez diagnóstica se realiza el cálculo de la exactitud o precisión de la prueba, que refleja la probabilidad de que la prueba haya hecho un diagnóstico correcto. Este indicador nos da una idea de en qué proporción de casos la prueba diagnóstica no se equivoca.

Otro parámetro para medir la efectividad global de la prueba es el índice J de Youden, que suma los pacientes mal clasificados y se define como un índice resumen de la validez, que combina la sensibilidad y la especificidad. El valor máximo del índice es

1, cuando existe concordancia perfecta entre la prueba a estudio y la prueba diagnóstica de referencia. El resultado 0, se obtiene cuando la prueba funciona igual que el simple azar.

Por último realizamos también el cálculo de la odds ratio diagnóstica. Así, podemos definir la odds ratio diagnóstica (ORD) como la razón de la odds de que el enfermo dé positivo con respecto a la odds de dar positivo estando sano. Como toda odds ratio, los valores posibles de la ORD van de cero a infinito. El valor nulo es el 1, que significa que la prueba no tiene capacidad discriminatoria entre sanos y enfermos. Un valor mayor de uno indica capacidad discriminatoria, que será mayor cuanto mayor sea el valor. Por último, valores entre 0 y 1 nos indicarán que la prueba no solo no discrimina bien entre enfermos y sanos, sino que los clasifica de forma errónea y nos da más valores negativos entre los enfermos que entre los sanos.

La concordancia interobservador se calcula a través del índice de concordancia de kappa. En la siguiente tabla se muestran los valores de dicho índice.

Valor k	Fuerza de concordancia
< 0,2	Pobre
0,21 – 0,4	Débil
0,41 – 0,6	Moderada
0,61 – 0,8	Buena
0,81 - 1	Muy buena

Tabla 6: Valores del coeficiente kappa de concordancia

Material y Métodos

Se presentan los resultados mediante estadística descriptiva básica incluyendo media, rango y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo.

Se calculan las odds ratios e intervalos de confianza al 95% para determinar la magnitud de la asociación de las diferentes variables. Se utiliza el test t de Student para analizar la asociación estadística entre las diferentes variables numéricas y el diagnóstico anatomopatológico definitivo de colecistitis aguda gangrenosa y colecistitis aguda no gangrenosa. Para el estudio de las variables cualitativas se emplea el test de Chi Cuadrado. Las variables en las que se obtiene una significación estadística ($p < 0,05$) son posteriormente incluidas y analizadas en el estudio multivariante mediante Regresión Logística.

Para la descripción de los datos y su análisis se utilizará el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versión 15.0.1, considerando como significativos los valores de $p < 0,05$.

4. ASPECTOS ÉTICOS

4.1 Desarrollo de los aspectos éticos

La propuesta del estudio fue aceptada por el comité de ética del Hospital Doctor Peset en Noviembre de 2012.

4.1.1 Comité ético

El protocolo de estudio, incluyendo la versión final de la hoja de información (anexo 4) para el paciente y el formulario utilizado para el consentimiento informado (anexo 5), fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr Peset.

4.1.2 Declaración de Helsinki

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus sucesivas actualizaciones (anexo 6) siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad en materia de ensayos clínicos.

4.1.3 Información al paciente y obtención del consentimiento informado

Es responsabilidad del investigador explicar a los pacientes, verbalmente y por escrito, en un lenguaje inteligible, los objetivos y requerimientos del estudio. Dichas explicaciones incluirán información completa acerca de la naturaleza, objetivo, posibles riesgos y beneficios del estudio. Se le permitirá hacer las preguntas que estime oportunas y, cuando sea posible, se le dará un tiempo para que pueda considerar su decisión. Los pacientes deberán ser explícitamente informados de su total libertad para retirarse en cualquier momento del estudio. El investigador deberá obtener de cada uno de los pacientes consentimiento informado por escrito (anexo 5) firmado. Cada paciente conservará una copia de ambos documentos.

Aspectos Éticos

Los formularios con el Consentimiento Informado serán conservados por el investigador en el archivo del estudio.

4.1.4 Confidencialidad de los datos

El paciente será identificado en el Cuaderno de Recogida de Datos por un número de identificación, sus iniciales, sexo y fecha de nacimiento.

Las historias clínicas y cualquier información relativa a los pacientes no estarán en ningún caso disponibles a terceros.

5. RESULTADOS

En el periodo entre enero de 2013 hasta junio de 2016 ingresan a cargo del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Doctor Peset de Valencia 376 pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda. Se interviene a un total de 281 pacientes durante el ingreso, de los cuales 180 cumplen con los requisitos de inclusión y son finalmente admitidos en el estudio.

5.1 Población de pacientes

La edad media de la muestra analizada es de $66,1 \pm 16,5$ años, con un rango entre 18 y 92 años, y una mediana de 69 años. De los 180 pacientes, 90 (50%) son hombres, y 90 (50%) son mujeres (figura 14).

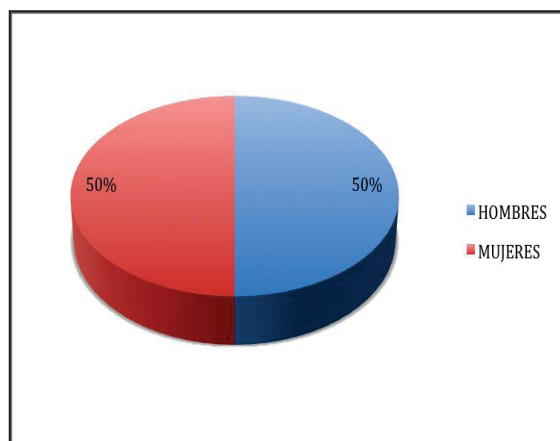


Figura 14: Distribución por sexo de la serie estudiada

Como comorbilidades, los pacientes presentan diabetes mellitus en un 27,2% de los casos (49 pacientes), obesidad con IMC >30 en un 21,6% (38 pacientes), inmunosupresión en un 2,7% (5 pacientes) y enfermedades graves en un 16,1% (29 pacientes). En este último grupo incluimos: accidente cerebro-vascular (ACV), cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia

Resultados

renal crónica (IRC), demencia (de cualquier origen, tanto vascular como enfermedad de Alzheimer) y neoplasias activas (figura 15).

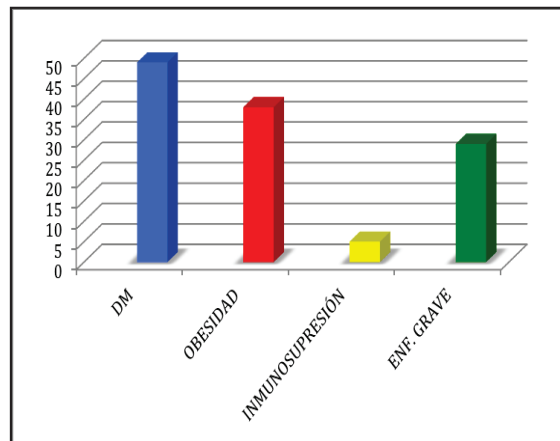


Figura 15: Comorbilidades de la serie estudiada

Como antecedentes biliares, los pacientes presentaron un cuadro de colecistitis previo en un 6,1% (11 pacientes), pancreatitis en un 2,7% (5 pacientes) y CPRE previa en un 2,2% (4 pacientes).

5.2 Datos clínicos

El tiempo de evolución medio entre el inicio de los síntomas y la consulta del paciente en el hospital es de $54,8 \pm 48,1$ horas, con una mediana de 48 horas.

El 95,5% de los pacientes consulta por dolor en hipocondrio derecho (172 pacientes), el 68,3% presenta también náuseas y/o vómitos (123 pacientes) y se registra fiebre en el 24,4% (44 pacientes).

El 10% refiere la presencia de coluria o acolia en domicilio (18 pacientes) y el 2,7% (5 pacientes) acude a urgencias por alteración de la conciencia. Estos datos pueden verse en forma de gráfica en la figura 16.

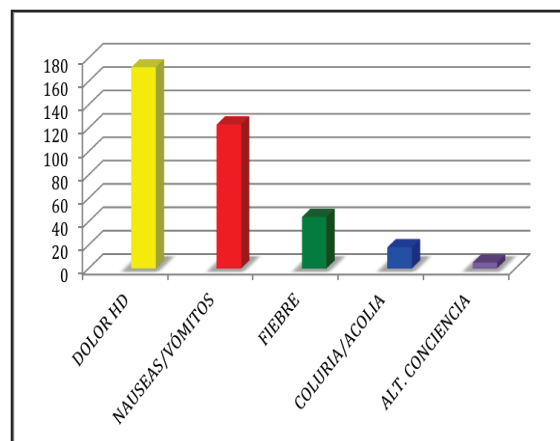


Figura 16: Motivo de consulta de los pacientes incluidos en el estudio

Resultados

5.3 Exploración física

En la exploración física destaca la presencia de dolor y defensa en hipocondrio derecho en el 99% de los pacientes (179 pacientes), signo de Murphy positivo en el 62,2% de los pacientes (112 pacientes). El 7,7% (14 pacientes) presenta ictericia mucocutánea y en el 8,8% (16 pacientes) se identifica peritonismo generalizado a la palpación. Estos datos pueden verse representados en la figura 17.

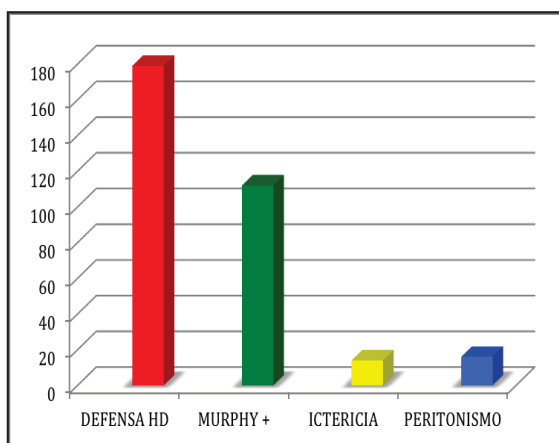


Figura 17: Exploración física de los pacientes de la serie

La muestra de pacientes presenta una frecuencia cardiaca media de 85 ± 19 lpm (41-147 lpm) , con una PA sistólica de 146 ± 33 mmHg (77-230 mmHg) y una PA diastólica de 78 ± 13 mmHg (50-117 mmHg). La frecuencia respiratoria media es de 19 ± 8 respiraciones por minuto (10-40 rpm). La temperatura media termometrada en urgencias es de $36,6 \pm 0,9$ °C (35-39,8) (tabla 7).

Resultados

Signos	Media \pm DE (Rango)
Frecuencia Cardiaca (lpm)	85 \pm 19 (41-147)
PA Sistólica (mmHg)	146 \pm 33 (77-230)
PA Diastólica (mmHg)	78 \pm 13 (50-117)
Frecuencia Respiratoria (rpm)	19 \pm 8 (10-40)
Temperatura ($^{\circ}$ C)	36,6 \pm 0,9 (35-39,8)

Tabla 7: Valores medios de las constantes vitales medidas en la serie

Resultados

5.4 Bioquímica

En la siguiente tabla se resumen los datos analíticos medios obtenidos en la muestra (tabla 8).

Datos Analíticos	Media \pm DE (Rango)
GPT (UI/l)	98 \pm 180 (6-1539)
Creatinina (mg/dl)	1,3 \pm 3,4 (0,5-8)
Plaquetas (mm ³)	234000 \pm 99000 (85000-970000)
PCR (mg/l)	124,5 \pm 104,1 (1,8-400)
Urea (mg/dl)	38 \pm 17 (1-107)
Procalcitonina (ng/ml)	2,1 \pm 2,8 (0,04-11,2)
Lactato (mmol/l)	2,1 \pm 2,6 (0,5-23)
Glucemia (mg/dl)	138 \pm 46 (58-305)
Bilirrubina (mg/dl)	2 \pm 7,6 (0,2-10)
Índice de Quick (%)	79 \pm 20 (12-120)

Tabla 8: Datos analíticos medios de la serie

5.5 Hallazgos ecográficos

5.5.1 Ecografía modo B

El grosor medio de la pared de la vesícula biliar medido con esta técnica es de $5,9 \pm 2,5$ mm.

Otros hallazgos a destacar son la presencia de estratificación en la pared vesicular en el 53,3 % (96 pacientes), y de membranas intraluminales en el 14,4 % (26 pacientes).

Se visualiza litiasis en el 91,1% de los casos (164 pacientes) y barro biliar en el 48,8 % (88 pacientes).

Se detecta hiperemia de la pared vesicular con el modo Doppler color en el 41,7% (76 pacientes). Estos resultados se muestran de manera gráfica en la figura 18.

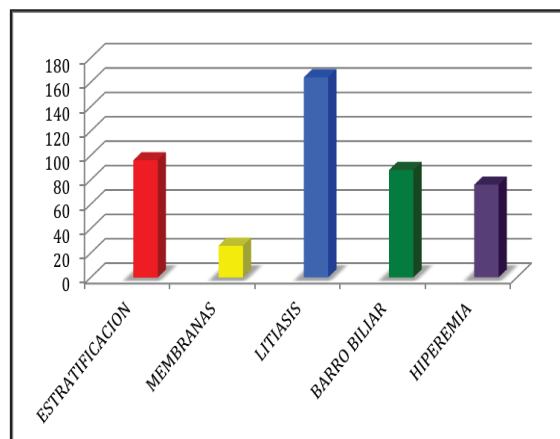


Figura 18: Hallazgos ecográficos en la ecografía modo B

Resultados

5.5.2 Ecografía con contraste

Tras la realización de la ecografía con contraste, se informa por parte del radiólogo de guardia como colecistitis aguda gangrenosa el 67,8 % de los casos (122 pacientes) (figura 19).

Posteriormente, el vídeo guardado con la secuencia de la captación de contraste es analizada por 2 radiólogos expertos en ecografía con contraste. El radiólogo 1 define como colecistitis aguda gangrenosa el 72,2 % de los casos (130 pacientes) (figura 20) y el radiólogo 2 el 64,4% (116 pacientes) (figura 21).

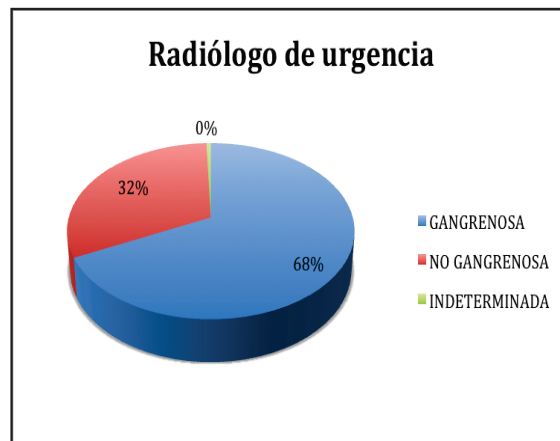


Figura 19: Hallazgos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo de urgencias

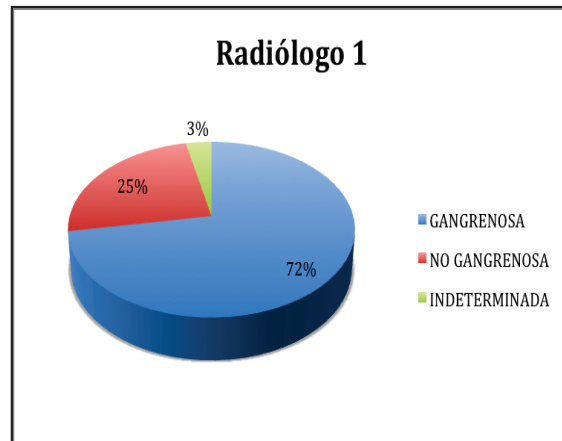


Figura 20: Hallazgos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo revisor 1

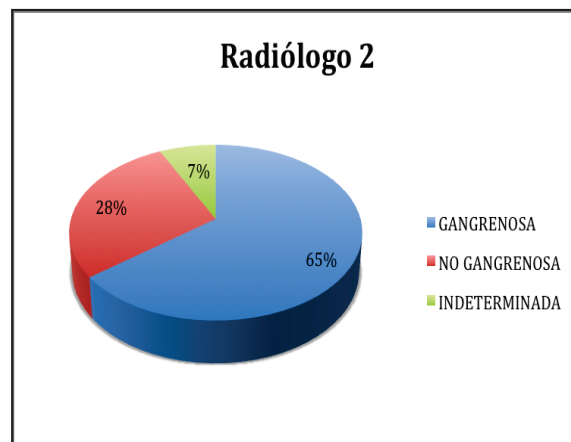


Figura 21: Hallazgos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo revisor 2

Resultados

5.6 Clasificación Tokyo

Habiendo recopilado los datos clínicos, físicos, analíticos y radiológicos se clasifica el 23,3 % de los casos como Tokyo I (42 pacientes), el 69,5 % como Tokyo II (125 pacientes) y el 7,2 % como Tokyo III (13 pacientes) (figura 22).

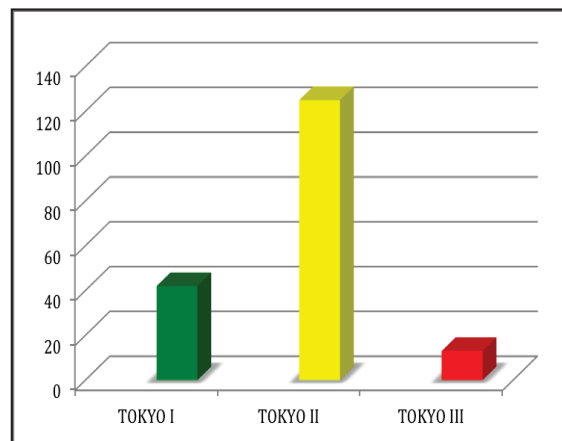


Figura 22: Clasificación de los pacientes de la serie según los criterios de Tokyo

5.7 Tratamiento

85 pacientes reciben tratamiento antibiótico con ertapenem (47,2%), 49 pacientes son tratados con amoxicilina y ácido clavulánico (27,2%), 27 con meropenem (15%), 10 con piperacilina y tazobactam (5,6%) y 9 pacientes con ciprofloxacino y metronidazol. Estos resultados se muestran de manera gráfica en la figura 23.

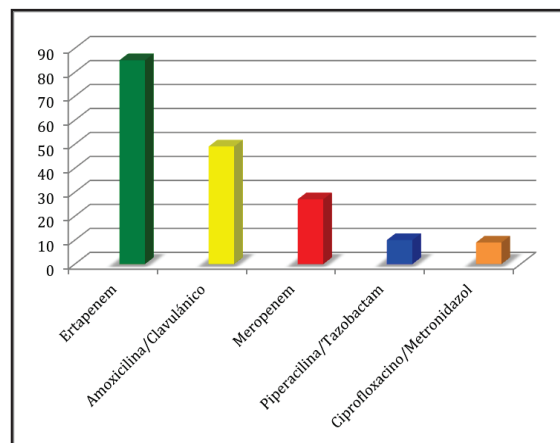


Figura 23: Antibióticos utilizados en los pacientes intervenidos

De los 180 pacientes, se realizan 168 colecistectomías laparoscópicas (93,3%) y 12 colecistectomías abiertas (6,6%).

Durante la intervención quirúrgica hay que realizar conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta en 14 pacientes (8,4%). Las causas de conversión son dificultad técnica en 7 pacientes, sospecha de lesión de vía biliar principal en 3 pacientes, hemorragia en 2 pacientes, adherencias en 1 paciente y necrosis del conducto cístico en 1 paciente.

Resultados

La duración media de la intervención quirúrgica es de 94 ± 37 minutos (30-290 minutos).

Los hallazgos quirúrgicos son los siguientes: placas de gangrena o necrosis difusa de la pared vesicular en 90 pacientes (50%), presencia de fibrina en 72 pacientes (40%), perforación de la vesícula biliar en 20 pacientes (11,1%), plastrón inflamatorio en 81 pacientes (45%), peritonitis biliar en 5 pacientes (2,7%) y peritonitis purulenta en 3 pacientes (1,6%).

Se realiza colangiografía intraoperatoria de manera selectiva en 35 pacientes (19,4%) por elevación de bilirrubina preoperatoria, identificación de litiasis en tránsito, sospecha de lesión de vía biliar, sospecha ecográfica de coledocolitiasis o hallazgo intraoperatorio de dilatación de vía biliar. La colangiografía es normal en 27 pacientes (77,1%). En 8 pacientes se confirma la presencia de coledocolitiasis (22,9%), que se soluciona de manera intraoperatoria realizando lavado transcístico en 4 de ellos y coledocotomía y rafia primaria en los otros 4 pacientes.

5.8 Resultados postoperatorios

La estancia media postoperatoria es de $5,6 \pm 5,8$ días (1 - 55 días)

Treinta y cinco pacientes (19,4%) presentan complicaciones. Quince de ellos presentan complicaciones mayores durante el ingreso, 13 presentan complicaciones menores durante el ingreso y 7 pacientes reingresan.

De los 15 pacientes (8,4%) que presentan complicaciones mayores durante el postoperatorio, encontramos 5 pacientes con colección intraabdominal, fuga biliar asintomática que cierra de manera espontánea en las primeras 48 horas en 4 pacientes, sepsis mantenida más de 48 horas tras la intervención quirúrgica en 3 pacientes, coleperitoneo por fallo del clip del conducto cístico que requiere reintervención en 1 paciente, lesión de vía biliar en forma de fístula que requiere colocación de prótesis biliar en 1 paciente y hemoperitoneo que requiere reintervención en 1 paciente (figura 24).

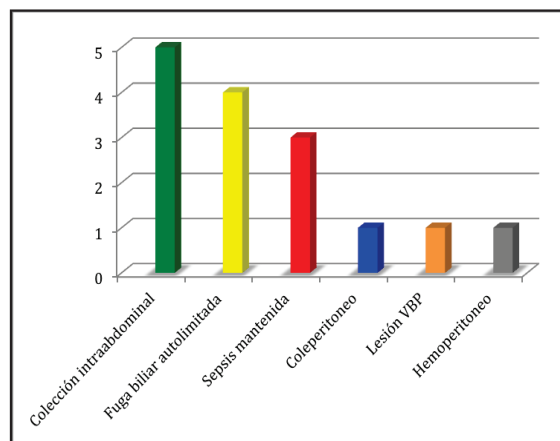


Figura 24: Complicaciones mayores durante el ingreso en la serie de los pacientes intervenidos

Resultados

De los 13 pacientes (7,2%) que presentan complicaciones postoperatorias menores encontramos 6 pacientes con infección de herida quirúrgica, 4 pacientes con neumonía, 2 pacientes con infección tracto urinario y 1 paciente con íleo (figura 25).

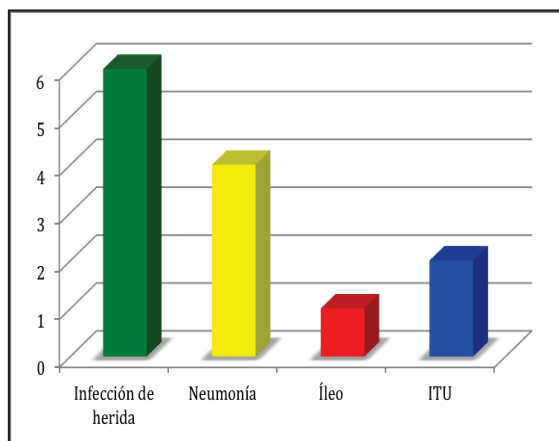


Figura 25: Complicaciones menores durante el ingreso en la serie de los pacientes intervenidos

De los 180 pacientes reingresan 7 (3,8%). De estos 7 pacientes, un 57,1% (4 pacientes) reingresa por colección intraabdominal, un 28,5 % (2 pacientes) por colangitis y 1 paciente por un absceso hepático (figura 26).

De los 2 pacientes que reingresan con diagnóstico de colangitis aguda, uno de ellos había presentado coledocolitiasis intraoperatoria que se resolvió con lavado transcístico.

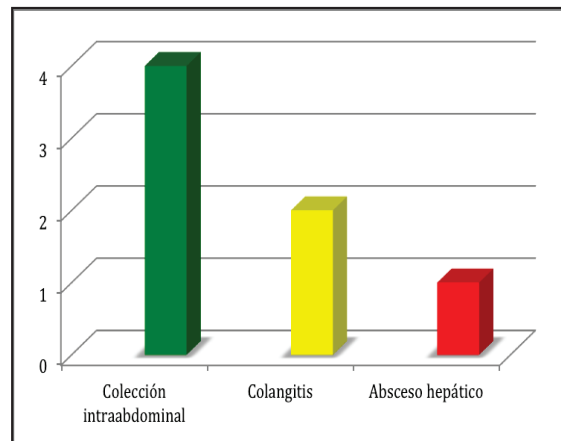


Figura 26: Causas de reingreso de los pacientes de la serie

La tasa de mortalidad en los primeros 90 días es de 0,5% (1 paciente). No existen defunciones atribuibles al proceso de la colecistitis aguda o sus complicaciones. La defunción que se produce es causada por insuficiencia ventricular izquierda en el contexto de una paciente con antecedente médico de insuficiencia cardiaca de base.

Resultados

5.9 Anatomía patológica

De las 180 piezas enviadas al departamento de anatomía patológica se clasifican el 70,6 % (127 pacientes) como colecistitis aguda gangrenosa con necrosis transmural y el 29,4% (53 pacientes) como colecistitis aguda no gangrenosa (figura 27).

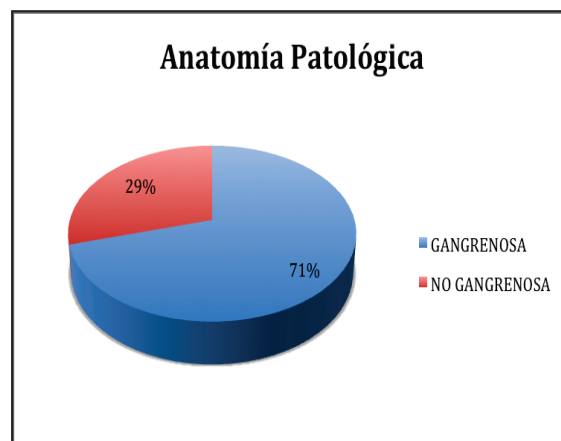


Figura 27: Resultados anatomo-patológicos de los pacientes operados

5.10 Validez diagnóstica y reproducibilidad de la ecografía con contraste

En la tabla 9 se muestran los resultados diagnósticos de la ecografía con contraste por parte del radiólogo de urgencias y su comparación con los resultados de la posterior revisión por parte de 2 radiólogos expertos en ecografía con contraste.

El diagnóstico del radiólogo de urgencias presenta una sensibilidad del 86% y una especificidad del 74% con una precisión del 83 %. Comparado con el radiólogo revisor 1, éste muestra una mayor sensibilidad (93%) y precisión (88%) y una especificidad discretamente menor (70%). Por último el radiólogo revisor 2 presenta resultados similares con una sensibilidad y especificidad del 85 y 67% respectivamente y una precisión del 82%.

La odds ratio fue significativa en los 3 grupos con un riesgo 16,7 veces mayor de presentar colecistitis aguda gangrenosa en caso de un diagnóstico positivo por parte del radiólogo de urgencias, 29,8 veces mayor si lo realiza el radiólogo revisor 1 y 12 veces mayor si éste es realizado por el radiólogo revisor 2.

El cálculo del coeficiente kappa interobservador comparando los diagnósticos entre el radiólogo de urgencias y el revisor 1 es de 0,68, entre el radiólogo de urgencias y el revisor 2 es de 0,64, y entre ambos radiólogos revisores es de 0,64. (tabla 10).

Resultados

<i>CEUS Colecistitis gangrenosa</i>	<i>Radiólogo de urgencias</i>	<i>Radiólogo Revisor 1</i>	<i>Radiólogo Revisor 2</i>
S % (IC 95%)	86 (79-91)	93 (87-96)	85 (78-91)
E % (IC 95%)	74 (70-84)	70 (56-81)	67 (54-79)
VPP % (IC 95%)	93 (91-96)	94 (91-96)	93 (89-95)
VPN % (IC 95%)	52 (41-63)	67 (51-80)	50 (38-61)
ACC % (IC 95%)	83 (77-88)	88 (83-92)	82,3 (76-87)
OR (IC 95%)	16,7 (7,5-36,7)	29,8 (12-73,9)	12 (5,5-26)
Índice J de Youden (IC 95%)	0,63 (0,44-0,70)	0,65 (0,48-0,74)	0,55 (0,37-0,65)
ORD (IC 95%)	22,71 (10,5-49,15)	42,6 (17,5-101,8)	18 (8,49-38,14)

Tabla 9: Sensibilidad, especificidad y precisión de la ecografía con contraste en el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa por los diferentes radiólogos

<i>CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR</i>
Urgencias/Radiólogo 1: <u>0,680</u>
Urgencias/Radiólogo 2: <u>0,638</u>
Radiólogo 1/Radiólogo 2: <u>0,644</u>

Tabla 10: Concordancia interobservador de la ecografía con contraste

Resultados

5.11 Asociación entre hallazgos ecográficos y colecistitis aguda gangrenosa

A continuación en la tabla 11 se describe la relación existente entre los hallazgos de la ecografía en modo B y la presencia de colecistitis aguda gangrenosa.

Destaca un incremento del riesgo del 96% de presentar colecistitis aguda gangrenosa ante la presencia de estatificación de la pared de la vesícula biliar con una $p < 0,05$. Asimismo existe también 3 veces más riesgo de encontrar la forma complicada ante la presencia de litiasis en la ecografía en modo B, existiendo también diferencias estadísticamente significativas en este punto.

No se encuentran diferencias ante los hallazgos de membranas intraluminales, hiperemia mural con Doppler y el signo de Murphy ecográfico positivo. El grosor de la pared tampoco se demuestra como un factor predictivo para la presencia de colecistitis aguda gangrenosa.

<i>Hallazgos ecográficos</i>	<i>Colecistitis no gangrenosa (n= 53)</i>	<i>Colecistitis gangrenosa (n=127)</i>	<i>Odds Ratio (IC al 95%)</i>	<i>p</i>
Estratificación de pared vesicular	22 (42)	74 (58)	1,96 (1,027-3,77)	0,04
Nivel detritus biliar	20 (38)	68 (54)	1,93 (1,003-3,73)	0,04
Litiasis	45 (85)	119 (93)	3 (1,04-8,8)	0,035
Membranas intraluminales	7 (13)	19 (15)		0,73
Hiperemia mural	23 (43)	52 (41)		0,95
Signo Murphy ecográfico	14 (26)	43 (34)		0,27
Grosor de la pared (mm)*	5,7	6,0		0,4
CEUS (defecto de captación de contraste)	14 (26)	108 (85)	16,7 (7,5-36,7)	0,00

Tabla 11: Asociación entre los hallazgos ecográficos en modo B y la presencia de colecistitis aguda gangrenosa y comparación con CEUS de urgencia

Resultados

5.12 Validez diagnóstica de la ecografía modo B

La presencia de estratificación de la vesícula biliar muestra una sensibilidad y especificidad baja (58%) con un valor predictivo positivo del 87%, cifras similares a la visualización de nivel de detritus biliar.

El hallazgo de litiasis biliar sí presenta una sensibilidad alta (94%) para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa, pero por el contrario observamos una especificidad muy baja de solamente el 15%. Esto mismo ocurre de manera inversa ante la presencia de membranas intraluminales, que presenta una especificidad alta (87%), pero una sensibilidad baja (15%).

El signo ecográfico de Murphy y la hiperemia de la pared vesicular son signos también poco específicos y sensibles.

En este punto destacan los resultados obtenidos ante la presencia de defectos en la captación de contraste de la pared vesicular, encontrados en la ecografía con contraste. Estos hallazgos presentan una sensibilidad del 86% y una especificidad del 74%. El valor predictivo positivo es del 93% y el valor predictivo negativo es del 52% (tabla 12).

<i>Hallazgos ecográficos</i>	<i>S % (IC 95%)</i>	<i>E % (IC 95%)</i>	<i>Valor Predictivo Positivo (VPP) % (IC 95%)</i>	<i>Valor Predictivo Negativo (VPN) % (IC 95%)</i>
Estratificación pared vesicular	58 (50-67)	58 (45-71)	87 (83-91)	23 (18-31)
Nivel detritus biliar	54 (45-62)	62 (49-74)	87 (82-91)	22 (18-27)
Litiasis	94 (89-93)	15 (8-27)	84 (83-86)	36 (18-60)
Membranas intraluminales	15 (10-22)	87 (74-93)	85 (71-93)	18 (16-20)
Murphy ecográfico	55 (44-66)	60 (44-74)	86 (81-91)	22 (16-29)
Hiperemia mural	43 (35-52)	57 (43-69)	82 (77-87)	17 (14-22)
CEUS (defecto de captación de contraste)	86 (79-91)	74 (70-84)	93 (91-96)	52 (41-63)

Tabla 12: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ecografía modo B y ecografía con contraste de urgencia

En el caso de la presencia de estratificación de la pared, nivel de detritus biliar, litiasis, hiperemia mural, signo Murphy ecográfico, membranas intraluminales e hiperemia mural, la razón de verosimilitud positiva es cercana a 1 y la negativa se encuentra entre 0,5 y 1.

Resultados

Sin embargo los hallazgos con la ecografía con contraste, presentan una razón de verosimilitud positiva de 3,3 y negativa de 0,19, lo que se traduce en una moderada potencia diagnóstica y mejora los hallazgos obtenidos con la ecografía modo B.

La ecografía con contraste presenta una eficacia del 83 %, porcentaje que refleja la probabilidad de realizar un diagnóstico correcto. Dentro de los hallazgos de la ecografía modo B, destaca la eficacia del 80% de la presencia de litiasis biliar. El resto de hallazgos presentan eficacias bajas que oscilan entre el 40 y el 60% (tabla 13).

<i>Hallazgos ecográficos</i>	<i>Eficacia % (ACC)</i> <i>IC (95%)</i>	<i>Razón</i> <i>de verosimilitud</i> +	<i>Razón</i> <i>de verosimilitud</i> -
Estratificación pared vesicular	58 (50-65)	1,38	0,72
Nivel detritus biliar	55 (47-62)	1,42	0,74
Litiasis	80 (76-84)	1,1	0,4
Membranas intraluminales	27 (22-33)	1,15	0,98
Murphy ecográfico	56 (46-65)	1,7	0,66
Hiperemia mural	45 (37-53)	1	1
CEUS (defecto de captación de contraste)	83 (77-88)	3,3	0,19

Tabla 13: Eficacia y razón de verosimilitud positiva y negativa en la ecografía modo B y CEUS de urgencia

La ecografía con contraste muestra un índice J de Youden de 0,63 mientras que todos los hallazgos de la ecografía modo B se sitúan en torno a la cifra 0, lo que muestra que la prueba a estudio funciona igual que el simple azar.

Resultados

Por último se calcula también la odds ratio diagnóstica, destacando una vez más el resultado de la ecografía con contraste, presentando una ORD de 22. La presencia de litiasis en la ecografía modo B presenta una ORD de 20. El hallazgo de estratificación de la pared vesicular, el Murphy ecográfico y detritus biliar presentan una ORD de 3. Por último la presencia de membranas intraluminales y la hiperemia mural presentan cifras cercanas a 1. Al estar el 1 incluido en el intervalo de confianza, no existen diferencias significativas, lo que significa que estos datos no tienen capacidad discriminativa para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa (tabla 14).

<i>Hallazgos ecográficos</i>	<i>Índice J de Youden (IC 95%)</i>	<i>Odds Ratio Diagnóstica (IC 95 %)</i>
Estratificación pared vesicular	0,17 (0,01-0,32)	3,36 (1,83-6,19)
Nivel detritus biliar	0,16 (0,0-0,3)	3,11 (1,67-5,79)
Litiasis	0,1 (0,0-0,2)	20,02 (8,48-47,3)
Membranas intraluminales	0,02 (-0,01-0,12)	1,36 (0,54-3,43)
Murphy ecográfico	0,15 (-0,05-0,33)	3 (1,43-6,59)
Hiperemia mural	0,00 (-0,16-0,15)	1,74 (0,95-3,19)
CEUS (defecto de captación de contraste)	0,63 (0,44-0,70)	22,71 (10,5-49,15)

Tabla 14: Índice J de Youden y ORD en la ecografía modo B y CEUS

5.13 Asociación entre datos clínico y analíticos y colecistitis aguda gangrenosa

A partir del resultado definitivo de la anatomía patológica se divide la muestra en 2 grupos para realizar el pertinente estudio comparativo, como se observa en la tabla 15.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el sexo, a la hora de presentar una colecistitis aguda gangrenosa.

En la tabla se observa también la distribución de la escala de Tokyo en ambos grupos. Encontramos 4,5 veces más riesgo de presentar colecistitis aguda gangrenosa en los pacientes catalogados como Tokyo II o III, existiendo diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,001$.

La edad media del grupo con colecistitis aguda no gangrenosa es de 61,8 años y la del grupo de colecistitis aguda gangrenosa es de 67,9 años, siendo esta diferencia también significativa. Esta diferencia se confirma también al dividir la muestra en pacientes mayores y menores de 65 años, con un riesgo 2 veces mayor para los primeros.

Otro factor importante relacionado con el desarrollo de colecistitis aguda gangrenosa es la presencia de diabetes mellitus, mostrando una p de 0,027.

La cifra total de leucocitos y de la proteína C reactiva en la analítica es también mayor en el grupo de colecistitis aguda gangrenosa con $p < 0,05$. Establecemos el punto de corte de la leucocitosis en 18000 leucocitos/mm³, cifra usada también en la clasificación de Tokyo y de la proteína C reactiva en 90 mg/l, para poder establecer cifras de referencia que podamos usar como factores de riesgo. En este punto también existen diferencias significativas entre ambos grupos.

Pese a observar un mayor tiempo de evolución en los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa (59 horas frente a 44 horas), no se encuentran diferencias significativas cuando establecemos el punto de corte en 72 horas ($p = 0,3$). Usamos esta cifra de referencia por ser también uno de los criterios de la clasificación de Tokyo.

Resultados

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas para la temperatura medida en urgencias.

	<i>Colecistitis no gangrenosa (n=53)</i>	<i>Colecistitis gangrenosa (n=127)</i>	<i>OR (IC al 95%)</i>	<i>p</i>
Sexo	23 hombres 30 mujeres	67 hombres 60 mujeres	0,68 (0,4-1,3)	0.252
Tokyo I	23 (40)	19 (15)		
Tokyo II	25 (43)	99 (80)		
Tokyo III	4 (7)	9 (7)		
Tokyo II-III	29 (51)	108 (87)	4,5 (2,2-9,3)	<0.001
Edad (años)	61,9±18,2	67,9±15.4		0.025
Edad > 65 a	25 (44)	83 (68)	2,1 (1,1-4,1)	0.023
Recuento leucocitario (leucocitos/mm³)	11640±4794	14629±5263		0.001

Resultados

Leucocitosis >18000 leucocitos/mm³	6 (11)	49 (39)	4,8 (1,9-12-1)	<0,00
PCR (mg/l)	79,4±86,4	142±105		<0,00
PCR>90 (mg/l)	17 (30)	75 (61)	2,8 (1,4-5,8)	0,03
Lactato (mmol/l)	1,9 ± 1,2	2,1± 2,9		0,7
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	83,4 ± 15,8	86,2 ± 20,4		0,3
Diabetes mellitus	8 (14)	40 (32)	2,5 (1,1-5,8)	0,027
Duración de síntomas (horas)	44,1 ± 35,1	59,2 ± 52,1		0.026
Duración de síntomas >72h	17 (30)	50 (41)	1,3 (0.7-2,6)	0.3
Temperatura (°C)	36.7±0.8	36.6±0.9		0.9
Bilirrubina (mg/dl)	1,6±1,4	2,2±8,9		0.6

Tabla 15: Asociación entre datos clínicos y analíticos y la presencia de colecistitis aguda gangrenosa

Resultados

5.14 Análisis multivariante

Se realiza una regresión logística con las variables demográficas, clínicas, analíticas y ecográficas en las que habíamos obtenido diferencias significativas en el modelo univariante con sus respectivas odds ratios. Estos datos se pueden contemplar en la tabla 16.

Tras el ajuste multivariante, se pueden descartar la edad > 65 años, la diabetes mellitus, la PCR > 90 mg/l, el Tokyo II-III, la estratificación de la pared vesicular y el nivel de detritus biliar, puesto que no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Se corrige la odds ratio de la leucocitosis > 18000 leucocitos/mm³, pasando de 4,8 a 11,5. También permanece como factor de riesgo la litiasis biliar con una odds ratio modificada de 6,7.

Por último destaca como última variable en permanecer en el modelo multivariante, los defectos de realce de la pared vesicular visualizados en la ecografía con contraste realizada en urgencias, observando una modificación del odds ratio de 16,7 a 22,6.

En consecuencia, como resultado del análisis multivariante, las variables estadísticamente significativas son la leucocitosis > 18000 leucocitos/mm³, la presencia de litiasis biliar en la ecografía modo B y la presencia de defectos de realce en la ecografía con contraste.

Resultados

<i>Ítems</i>	<i>Univariante (Odds ratio)</i>	<i>Multivariante (Odds ratio)</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>p</i>
Edad (> 65 a)	2,1			NS
Leucocitosis (18000 leucocitos/mm ³)	4,8	11,5	3,2-40,2	<0,00
Diabetes Mellitus	2,5			0,083
PCR > 90 mg/l	2,8			NS
Tokyo II-III	4,5			NS
Estratificación pared vesicular	1,96			0,089
Nivel detritus biliar	1,93			NS
Litiasis	3	6,7	1,5-28,4	0,01
Defecto de realce CEUS	16,7	22,6	8,6-59,2	<0,00

Tabla 16: Análisis multivariante

Resultados

5.15 Asociación entre colecistitis aguda gangrenosa y los hallazgos intra- y postoperatorios

En la tabla 17 se aprecia que no existen diferencias entre la técnica quirúrgica realizada y la tasa de conversión, pese a la existencia de colecistitis aguda gangrenosa.

Destaca el mayor tiempo operatorio en el grupo de pacientes con colecistitis aguda gangrenosa (99,9 minutos frente a 81,2 minutos), encontrando diferencias estadísticamente significativas. Encontramos también que los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa precisan de tratamiento antibiótico más prolongado ($3,4 \pm 2,3$ días en las formas no gangrenosas frente $4,6 \pm 3,2$ días en las formas gangrenosas).

De manera intraoperatoria, se encuentra más gangrena macroscópica y fibrina en los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa. También presentan 3,7 veces más riesgo de plastrón inflamatorio y absceso.

No existen diferencias para la existencia de perforación vesicular, peritonitis biliar o biliopurulenta.

No existe una mayor necesidad de realizar colangiografía intraoperatoria. En los casos en los que fue necesaria su realización, no encontramos diferencias tampoco en la presencia de coledocolitiasis.

Es interesante destacar que entre ambos grupos no se aprecia mayor necesidad de estancia en reanimación o UCI y de estancia postoperatoria total.

Tampoco existen diferencias en la aparición de complicaciones mayores o menores, ni en la tasa de reingreso.

Resultados

	<i>Colecistitis no gangrenosa (n=53)</i>	<i>Colecistitis gangrenosa (n=127)</i>	<i>OR</i>	<i>p</i>
Tiempo operatorio (minutos)	81,2±36,4	99,9±36,3		0,03
Laparoscopia	48 (91)	118 (93)		0,77
Conversión	1 (2)	12 (9)		0,08
Gangrena macroscópica	12 (23)	76 (60)	4,8 (2,3-10,1)	<0,00
Fibrina	46 (87)	61 (48)	9,9 (3,7-26,6)	<0,00
Perforación	4 (8)	15 (12)		0,4
Plastrón	12 (22)	68 (53)	3,7 (1,7-7,8)	<0,0
Absceso	1 (2)	17 (13)	7,27 (1,01-59,7)	0,02
Peritonitis biliar	2 (4)	3 (2)		0,5
Peritonitis biliopurulenta	1 (2)	2 (2)		0,8
CIO	12 (23)	23 (18)		0,4

Resultados

Coledocolitiasis	4 (7)	5 (4)		0,45
UCI/REA	3 (6)	15 (12)		0,2
Estancia postoperatoria (días)	5,8±8,1	5,5±4,6		0,7
Complicaciones mayores	7 (13)	12 (9)		0,4
Complicaciones menores	5 (9)	12 (9)		0,9
Días de antibiótico	3,4 ±2,3	4,6±3,2		0,07
Reingreso	2 (4)	7 (6)		0,6

Tabla 17: Hallazgos intra- y postoperatorios

6. DISCUSIÓN

Discusión

La colecistitis aguda es una de las patologías más frecuentes que se diagnostican en los Servicios de Urgencias.

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección de la colecistitis aguda. En muchas ocasiones este procedimiento no se realiza, bien sea por las condiciones que presenta el paciente, por la masificación que existe en los servicios de urgencias o por el temor que presentan algunos cirujanos a realizar una colecistectomía laparoscópica de urgencia. Ésta es una intervención quirúrgica que requiere destreza laparoscópica, sobre todo cuando los planos de disección se encuentran afectados por el proceso inflamatorio y una mala técnica puede derivar en complicaciones graves para el paciente. En un artículo publicado en 2014 por Badía y colaboradores, se realiza una encuesta a cirujanos españoles acerca del tratamiento de la colecistitis aguda (82). En él se observa que el 70% de los cirujanos encuestados realiza una colecistectomía durante el ingreso de urgencias, habiendo un 30% que optan por tratamiento antibiótico y colecistectomía diferida. Como principales causas de dicha actuación se encuentran el mal estado general del paciente y la poca disponibilidad de un quirófano de urgencias. Hay que destacar que casi el 25% de los cirujanos que contestaron la encuesta eran especialistas en cirugía hepato-bilio-pancreática. Probablemente el manejo conservador sea aún más frecuente, ya que los cirujanos especialistas son los que más optan por la cirugía precoz. En otras encuestas publicadas entre 2003 y 2013 basadas en cuestionarios postales, se muestran porcentajes de colecistectomía durante el primer ingreso de entre el 11 y el 71% (figura 28).

Autores	Año de publicación	Tipo de encuesta	Respuestas	Porcentaje de respuestas	Porcentaje de cirugía urgente	Ámbito
Senapati	2003	Postal	583/1.086	54	20	GB
Cameron	2004	Postal	308/440	70	11	GB + Irlanda
Yamashita	2006	Postal	211/291	72,5	41,7	Japón
Campbell	2008	Postal	135/192	70,3	73	Escocia
Al-Mulhim	2010	Postal	87/95	92	71	Arabia Saudí
Badia	2013	Online	771/4.000	19	71,9	España

Figura 28: Resumen de las encuestas realizadas a cirujanos en diferentes países acerca del tratamiento de la colecistitis aguda. Tomado de (82)

Discusión

El diagnóstico de la colecistitis aguda gangrenosa constituye un reto diagnóstico para el cirujano y en pocas ocasiones se realiza de manera preoperatoria, puesto que los hallazgos clínicos y analíticos son poco específicos y en muchas ocasiones indistinguibles de los hallazgos de los pacientes con colecistitis agudas no gangrenosas.

En este tipo de colecistitis aguda, el tratamiento quirúrgico es de elección, por lo que es de suma importancia el desarrollo de técnicas diagnósticas que permitan identificar este tipo de colecistitis, puesto que la demora en la intervención conlleva una alta tasa de morbimortalidad para el paciente.

No existen muchos estudios en la bibliografía que analicen el uso de la ecografía con contraste en el diagnóstico de la colecistitis aguda gangrenosa y los pocos que existen son series con pocos casos (49, 83-85).

6.1 Factores de riesgo de colecistitis aguda gangrenosa

En primer lugar destaca la alta incidencia de colecistitis aguda gangrenosa en la muestra analizada. De los 180 pacientes intervenidos, 127 (70,6%) presentan necrosis transmural en el análisis anatomopatológico definitivo de la pieza. En base a diferentes series quirúrgicas previas la incidencia oscila entre el 2 y el 40% de las colecistitis agudas (25-27). La tendencia en las series más actuales es a un aumento de la incidencia, alcanzando cifras entre el 50 y el 60% (83). La explicación podría deberse a que nosotros presentamos una serie prospectiva basada en el diagnóstico definitivo de la anatomía patológica y en la que todas las piezas son analizadas por una misma patóloga experta, por lo que el estudio de la pieza se realiza de manera más exhaustiva. Sin embargo, teniendo en cuenta solamente los hallazgos macroscópicos intraoperatorios de nuestra serie, la incidencia de gangrena se sitúa en el 48% (88/180).

El sexo masculino del paciente se ha relacionado en la bibliografía con un mayor riesgo de presencia de colecistitis aguda gangrenosa (25-27, 37, 86). Estos estudios también sugieren la presencia de diabetes mellitus, la edad mayor de 65 años y la leucocitosis > 15000 leucocitos/mm³ como factores de riesgo de desarrollar una colecistitis aguda gangrenosa. Fagan y colaboradores (27) realizan una revisión retrospectiva de 113 pacientes diagnosticados de colecistitis aguda, en la que tras el análisis multivariante únicamente permanecen la diabetes mellitus y la leucocitosis > 15000 leucocitos/mm³ como factores de riesgo independientes. Este estudio se realiza en 2003 y es uno de los primeros al respecto. Posteriormente en 2006 Aydın y colaboradores (25) analizan de manera retrospectiva 203 pacientes, presentando resultados similares y encontrando el sexo masculino también como factor de riesgo independiente. En 2010 Yacoub (37) desarrolla una escala de riesgo de desarrollar colecistitis aguda gangrenosa a partir del estudio retrospectivo de 245 pacientes, donde destacan la presencia de una frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto y la edad mayor de 45 años como factores predictivos anteriormente no descritos. Completan la escala el sexo masculino y la presencia de leucocitosis mayor de 13000 leucocitos/mm³. En 2014 se realiza un estudio con el objetivo de validar dicha escala, en la que se revisan de manera retrospectiva 5812 pacientes en los que se realiza colecistectomía por colecistitis aguda. De los 351 en los que se confirma por anatomía patológica la

Discusión

presencia de gangrena, solamente el 9% aon diagnosticados de colecistitis aguda gangrenosa de manera preoperatoria (87).

Otro estudios apoyan estos hallazgos: el publicado en 2011 por Nikfarjam y colaboradores (39) y el publicado más recientemente en 2015 por Bourikian y colaboradores (86). Ambos estudios constituyen revisiones retrospectivas de 290 y 485 pacientes respectivamente. Describen también la diabetes mellitus y la leucocitosis como factores de riesgo de presencia de colecistitis aguda gangrenosa y añaden como factores de riesgo la presencia de otros parámetros como la fiebre $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, taquicardia, rigidez muscular y el aumento de bilirrubina.

En concordancia con los estudios previos ya citados, un estudio reciente de 2015 (88) analiza de manera retrospectiva 1843 pacientes a los que se les realiza colecistectomía, concluyendo que la proteína C reactiva presenta un mejor poder discriminativo que el recuento leucocitario para todo tipo de colecistitis, y también para las formas severas más concretamente, con un área bajo la curva de 0,99 de la PCR frente a 0,92 de la leucocitosis y una $p < 0,05$. Sin embargo, su uso no influye en el manejo del paciente con colecistitis aguda y no se relaciona con el desarrollo de complicaciones postoperatorias (89).

Nuestro estudio es el único diseñado que valora los factores de riesgo de desarrollar una colecistitis aguda gangrenosa de manera prospectiva. En el estudio univariante encontramos muchas semejanzas con los estudios comentados previamente. Destacan la presencia de diabetes mellitus, la edad $>$ de 65 años, la leucocitosis $>$ de 18000 leucocitos/mm³ y la presencia de PCR $>$ 90 mg/l como variables que presentan diferencias significativas a la hora de desarrollar la forma gangrenosa de la enfermedad. En nuestro análisis se aprecia un riesgo más elevado en hombres, pero sin encontrar en este punto diferencias estadísticamente significativas. Tampoco observamos diferencias en cuanto a las cifras de bilirrubina, frecuencia cardiaca ni cifras de lactato.

Tras el análisis multivariante, permanece únicamente la leucocitosis $>$ 18000 leucocitos/mm³ como único factor independiente a la hora de desarrollar una colecistitis aguda gangrenosa. Nosotros utilizamos el punto de corte en 18000 leucocitos/mm³ por ser esta cifra la utilizada en las guías internacionales de Tokyo y en base a esto es la que

Discusión

nos parece la más adecuada a la hora de homogenizar parámetros (34, 35). Es importante destacar que tras la realización de la regresión logística la presencia de diabetes mellitus obtiene una p de 0,089. Esto significa que aunque no existan diferencias estadísticamente significativas, encontramos una tendencia que indica que esta entidad debería ser también tomada en cuenta a la hora de pensar en una colecistitis aguda complicada.

Discusión

6.2 Hallazgos de la ecografía modo B y modo Doppler asociados a la presencia de colecistitis aguda gangrenosa

Al igual que en el punto anterior, la evidencia que existe publicada intentando establecer una relación entre los hallazgos de la ecografía en modo B y la presencia de colecistitis aguda gangrenosa es débil.

En 2011 Charalel y colaboradores (22) publican un artículo de revisión con recomendaciones y hallazgos que deben hacer pensar en la presencia de las formas complicadas de colecistitis aguda. En él apuntan a los hallazgos intraluminales (alteraciones mucosas, hemorragia, presencia anormal de gas), las alteraciones en la pared vesicular (estratificación, asimetría en el grosor, presencia anormal de gas) y los cambios perivesiculares (alteración de la grasa, abscesos) como signos de alarma.

Teefey y colaboradores (90) publican una revisión de 68 pacientes que fueron sometidos a cirugía tras el diagnóstico de colecistitis aguda y analizan los hallazgos ecográficos que se asocian con la presencia de gangrena en el informe anatomopatológico. Tras el análisis multivariante solamente el grosor de la pared vesicular se relaciona de manera significativa con la presencia de gangrena.

Posteriormente en 2014 (91), una serie retrospectiva con 62 pacientes con colecistitis aguda de los cuales únicamente 8 presentaban la forma gangrenosa, establece también el grosor de pared mayor de 4,5 mm como hallazgo relacionado con la colecistitis aguda gangrenosa. El estudio presenta muchas limitaciones de potencia y no realiza posteriormente un análisis multivariante para intentar eliminar factores de confusión.

Llama la atención un estudio publicado en 2015 (92), en el que destacan los datos demográficos, clínicos y analíticos a la hora de establecer un diagnóstico de sospecha de colecistitis aguda gangrenosa y se descartan prácticamente los hallazgos de la ecografía convencional. Tras analizar a 68 pacientes con colecistitis aguda gangrenosa y a 171 pacientes con colecistitis no complicada de manera retrospectiva, los autores concluyen que hasta en el 50% de los pacientes que presentan la forma

complicada, la ecografía presenta cambios mínimos no concluyentes para el diagnóstico de colecistitis aguda complicada.

En la muestra obtenida en nuestro estudio, tras la realización del análisis univariante, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la presencia de nivel de detritus biliar, la estratificación de la pared vesicular y la presencia de litiasis biliar. No encontramos diferencias en el grosor de la pared vesicular entre ambos grupos. Tras realizar el ajuste del modelo con el análisis multivariante, únicamente la litiasis biliar permanece como factor independiente relacionado con la presencia de colecistitis aguda gangrenosa. La presencia de estratificación de la pared vesicular se excluye del modelo con una p de 0,089, algo similar a lo que ocurre con la presencia de diabetes mellitus. Al presentar una p situada entre 0,1 y 0,05, se observa una tendencia hacia la significación estadística, que probablemente se confirmaría con un mayor tamaño muestral. No obstante, la estratificación de la pared vesicular presenta una eficacia baja (58%), un índice J de Youden de 0,17, cifra que muestra que la detección de litiasis biliar funciona igual que el simple azar a la hora de diagnosticar colecistitis aguda gangrenosa y una razón de verosimilitud positiva cercana a 1 y negativa de 0,72. Esto se traduce en una baja potencia diagnóstica e indica que el resultado positivo o negativo de la prueba no modifica la probabilidad de diagnosticar a un paciente sano o enfermo.

Destaca la sensibilidad tan elevada que muestra la presencia de litiasis biliar en casos de gangrena (94%), con una especificidad muy baja de únicamente el 15%. Calculamos un índice J de Youden cercano a 0 (0,1), al igual que ocurre con la estratificación de la pared vesicular.

El resto de hallazgos ecográficos presentan sensibilidades y especificidades muy bajas.

Discusión

6.3 Hallazgos de la ecografía con contraste asociados a la presencia de colecistitis aguda gangrenosa

La bibliografía existente para este aspecto de nuestra investigación es muy escasa y casi anecdótica.

En 2007 Adamietz y colaboradores (48) publican el primer artículo en el que valoran el uso de la ecografía con contraste para el diagnóstico de colecistitis aguda. En este punto aún no distinguen entre la forma gangrenosa de la no gangrenosa. Se realiza dicha técnica en 33 pacientes con sospecha de colecistitis, confirmando un realce intenso en los casos de presencia de colecistitis aguda. En 2009 se edita en la revista World Journal of Radiology un artículo que describe las indicaciones de la ecografía con contraste para el diagnóstico de patología hepatobiliopancreática y ya dentro del apartado de la colecistitis se indica su potencial uso para la diferenciación de las formas evolucionadas, aunque sin aportar datos al respecto (50).

En 2013 se publica el primer artículo en el que se compara la ecografía modo B con la ecografía con contraste en el diagnóstico de 6 pacientes con colecistitis aguda perforada, encontrando un mayor rendimiento diagnóstico para esta entidad por parte de la ecografía con contraste (85).

Posteriormente, en 2014, Revel y colaboradores (49) analizan de manera prospectiva 55 pacientes con colecistitis aguda y comparan los hallazgos de la ecografía modo B con la ecografía con contraste para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa. En este artículo se describe una sensibilidad del 83% y una especificidad del 91% de la ecografía con contraste. La concordancia interobservador descrita es buena, con un índice de kappa de 0,76. Sin embargo, el artículo presenta unas limitaciones importantes: un pequeño tamaño muestral, en los casos de colecistitis aguda no gangrenosa transcurren una media de 6,6 días desde el diagnóstico ecográfico hasta el tratamiento quirúrgico y el índice de concordancia de la técnica se realiza únicamente entre 2 radiólogos expertos en ecografía con contraste, por lo que el resultado se encuentra sesgado al no poder medir la reproducibilidad de la técnica con radiólogos no expertos.

Y finalmente en 2016 se pueden encontrar las 2 publicaciones más recientes al respecto. Sagrini y colaboradores (84) califican la ecografía con contraste como una herramienta prometedora para la detección de colecistitis agudas complicadas, aunque solamente analizan los resultados de 8 pacientes. Kawai y colaboradores (83) realizan un estudio prospectivo con 25 pacientes en los que realizan ecografía con contraste preoperatoria y comparan los hallazgos con el informe anatomopatológico posterior. Describen una muestra con un 60% de incidencia de colecistitis aguda gangrenosa. Obtienen una sensibilidad del 66,7 %, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 70,6%. Tras la revisión de las imágenes grabadas, obtienen una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 73,3, 100, 100 y 75% respectivamente. Se realiza también el cálculo del coeficiente kappa de concordancia interobservador, obteniendo una puntuación de 0,64. Esto significa una buena concordancia interobservador y por tanto una buena reproducibilidad de la técnica diagnóstica. En el caso de los pacientes con colecistitis aguda no gangrenosa transcurre un tiempo medio de 16 días desde la realización de la ecografía hasta el tratamiento quirúrgico, excesivo a nuestro juicio, ya que la complicación gangrenosa pudo haberse producido durante ese intervalo entre ecografía y cirugía.

Estos resultados difieren ligeramente de los obtenidos por nuestro grupo. En primer lugar hay que indicar que el tamaño muestral de los estudios publicados hasta el momento es pequeño. Nosotros realizamos un cálculo previo de la muestra mínima necesaria a estudiar, siendo de 150 pacientes. Finalmente obtenemos un tamaño muestral de 180 pacientes. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo es de 86, 74, 93 y 52% respectivamente con la ecografía con contraste realizada de urgencia. En nuestra experiencia hemos observado que la ecografía con contraste tiende a sobreestimar el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa, por lo que se obtienen más falsos positivos de los esperados. Esto se traduce en una merma de la especificidad diagnóstica.

Hay que destacar que en nuestro estudio realizamos un análisis de la validez diagnóstica más exhaustivo que en los descritos previamente. En ellos se calculan solamente la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ecografía con contraste;

Discusión

mientras que nosotros completamos dichos parámetros con el cálculo de la precisión, índice J de Youden, razón de verosimilitud positiva y negativa y la odds ratio diagnóstica. El índice J de Youden obtenido es bueno (0,63) teniendo en cuenta que 0 significa que la prueba funciona igual que el simple azar y el valor máximo posible es 1. La ecografía con contraste presenta también una razón de verosimilitud negativa moderada y una odds ratio diagnóstica de 22. La ecografía con contraste presenta una mayor capacidad discriminatoria que cualquiera de los hallazgos de la ecografía modo B estudiados.

En todos los pacientes transcurre un tiempo máximo de 24 horas entre el diagnóstico ecográfico de la colecistitis aguda y el tratamiento quirúrgico. Con esto buscamos la máxima concordancia entre los hallazgos operatorios y anatomopatológicos con respecto a los hallazgos ecográficos. Consideramos que un mayor tiempo de espera significaría estar en diferentes momentos de la evolución del cuadro inflamatorio.

En nuestro estudio las imágenes son estudiadas por 3 radiólogos diferentes. Se realiza un primer análisis por parte del radiólogo de urgencias y posteriormente se revisan las imágenes por 2 radiólogos expertos en ecografía con contraste. Nuestro índice kappa de concordancia oscila entre 0,63 y 0,68, pudiéndose otorgar también la clasificación de buena concordancia.

En diferentes estudios (59, 60, 93) se establece una sensibilidad que oscila entre el 30 y el 70% para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa con la TC abdominal con contraste, cifra menor que la sensibilidad obtenida con la ecografía con contraste. Conviene recordar el mayor coste de la realización de esta técnica, así como la radiación que recibe el paciente y las posibles complicaciones derivadas del uso de contrastes iodados. La concordancia interobservador que presenta la TC abdominal con contraste es buena (kappa 0,64-0,75). Este resultado es similar al obtenido en nuestra serie con la ecografía con contraste. En la bibliografía se observa una precisión diagnóstica de la TC abdominal con contraste entre el 80 y el 87%, cifras también similares a las calculadas por nuestro grupo para la ecografía con contraste (83%) y una especificidad que oscila entre el 89 y el 100%.

6.4 Hallazgos perioperatorios asociados a la presencia de colecistitis aguda gangrenosa

6.4.1 Tratamiento quirúrgico y momento de la cirugía en el tratamiento de la colecistitis aguda

En el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Doctor Peset de Valencia somos partidarios del tratamiento quirúrgico precoz de la colecistitis aguda de hasta 7 días de evolución. De acuerdo con la bibliografía existente, el abordaje laparoscópico es la técnica de referencia para dicha intervención. Optamos por el tratamiento médico y la colecistectomía diferida en pacientes con cuadros de más de 7 días de evolución, un riesgo anestésico no asumible durante el ingreso de urgencia, coledocolitiasis diagnosticada de manera preoperatoria o plastrones inflamatorios crónicos con complicaciones asociadas.

Existen varios estudios prospectivos aleatorizados que han evaluado el momento de la colecistectomía abierta que concluyen que los pacientes que se intervienen de forma precoz, definida como aquella realizada en los 3 primeros días, presentan bajas tasas de morbilidad y mortalidad perioperatorias y tienen una menor estancia hospitalaria que los pacientes a los que se les realiza la intervención de forma tardía, después del tercer día del inicio de la clínica (94, 95). En un metaanálisis de 12 estudios aleatorizados publicado por Papi y colaboradores en 2004 (76), no hay diferencias en cuanto a la morbilidad en los pacientes a los que se les realiza la colecistectomía en los 3 primeros días, tanto laparoscópica ($p = 0,6$) como abierta ($p = 0,2$), comparado con aquellos pacientes sometidos a colecistectomía diferida (al cabo de al menos un mes), pero sí que hay diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria, siendo mayor en aquellos pacientes que llevan un tratamiento inicialmente conservador. Aunque parece igualmente seguro realizar una colecistectomía tanto urgente como diferida tras el episodio agudo de colecistitis, los pacientes se benefician más cuando la cirugía se puede realizar de manera temprana. Un estudio de 2004 realiza un análisis económico y demuestra un mayor coste sanitario en el grupo de cirugía diferida (96). Este grupo muestra, además, entre un 20 y un 25% de fracaso del tratamiento antibiótico, con necesidad de intervención quirúrgica en una fase de la enfermedad menos propicia para

Discusión

la colecistectomía y un 10% de rechazo a la intervención una vez solventado el problema inicial. Un 15% de los enfermos inicialmente tratados con antibióticos sufren de nueva sintomatología después del alta y en el periodo previo a ser intervenidos, precisando cirugía urgente el 26% de ellos.

Por lo que respecta a la vía de abordaje, destacan cuatro estudios prospectivos aleatorizados que han evaluado los resultados de la colecistectomía laparoscópica temprana frente a la cirugía diferida en pacientes con colecistitis aguda (71-74). En ellos concluyen que la colecistectomía precoz laparoscópica no presenta mayor tasa de complicaciones y sin embargo se asocia a un descenso de pérdida sanguínea operatoria, una menor estancia hospitalaria, así como con un menor gasto sanitario global. Estudios económicos en Gran Bretaña y Canadá muestran un menor coste sanitario y una mejor calidad de vida de los pacientes cuando se aplica una política de cirugía laparoscópica precoz para la colecistitis aguda (71, 97). Posteriormente se publican 2 metaanálisis que confirman dichos resultados (98, 99). En 2014 se publica otro metaanálisis refrendando estos datos en el que se aumenta el tiempo de evolución del cuadro en el que es seguro operar una colecistitis aguda hasta los 7 días (100). Recientemente, en el año 2015, Wu y colaboradores publican el metaanálisis con el mayor número de estudios y de pacientes hasta el momento. En él se concluye también a favor de la cirugía laparoscópica precoz en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas para el tratamiento de la colecistitis aguda (101). Encuentran una disminución en los días de baja laboral y en infección de la herida quirúrgica. No se encuentran diferencias en cuanto a lesiones de vía biliar, ni a las tasas de conversión. En la tabla 18 se puede observar un resumen de los metaanálisis publicados hasta el momento, junto con un resumen de los principales resultados.

	Lau (2008)	Siddiqui (2008)	Gurusamy 2013)	Zhou (2014)	Wu (2015)
Nº RCT	4	4	6	7	15
Nº Pacientes	504	375	488	1106	1625
Definición cirugía precoz	72 h	7 días	7 días	7 días	7 días
Definición cirugía tardía	6-10 semanas más tarde	6 semanas más tarde	6 semanas más tarde	Al menos 1 semanas tras tratamiento conservador	Al menos 1 semanas tras tratamiento conservador
Mortalidad	No recogido	No recogido	Ninguna	Sin diferencias	Sin diferencias
Complicaciones	Sin diferencias	Sin diferencias	No recogido	No recogido	Sin diferencias
Fuga biliar	Sin diferencias	Sin diferencias	No recogido	No recogido	Sin diferencias
Lesión vía biliar	No recogido	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias
Conversión	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias

Tabla 18: Resumen de los metaanálisis publicados sobre la colecistectomía laparoscópica en el tratamiento de la colecistitis aguda. Tomado de (101)

Recientemente en 2016, Roulin y colaboradores (102) publican un ensayo clínico aleatorizado, comparando la colecistectomía laparoscópica precoz frente a la diferida en pacientes con más de 72 h de evolución desde el inicio de los síntomas. En este subgrupo de pacientes se concluye también que la colecistectomía laparoscópica precoz es segura y se relaciona con una menor tasa global de complicaciones, una menor estancia hospitalaria y tratamientos antibióticos más cortos. Esto se confirma en otro estudio publicado también en 2016 por Sánchez Carrasco y colaboradores (103). En él analizan una cohorte de 1043 pacientes de manera retrospectiva, no encontrando una mayor tasa de morbilidad en pacientes con colecistitis agudas de más de 72 h de evolución. Otra conclusión importante que se extrae del estudio, es el mayor beneficio de la colecistectomía laparoscópica precoz en pacientes con mayor comorbilidad y un índice de Charlson > 3. Estos pacientes presentan hasta un 50% de complicaciones en caso de realizar intervención quirúrgica diferida. Esto concuerda con lo publicado en otros estudios recientes (104-106) y descarta la creencia de muchos cirujanos de contraindicar la cirugía urgente en pacientes con comorbilidad.

Discusión

6.4.2 Tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda gangrenosa

Por lo que respecta al tratamiento de la colecistitis aguda gangrenosa, el tratamiento quirúrgico es de elección, ya que esta entidad se asocia a una alta tasa de fallo del tratamiento médico y presenta una elevada morbimortalidad, por lo que se debe ofrecer al paciente un tratamiento precoz y agresivo, siempre que el paciente esté en condiciones de soportar una intervención quirúrgica. En 2004 Cotini establece una relación entre el tiempo de evolución y el desarrollo de colecistitis aguda gangrenosa. En su artículo pone en duda la actitud de “esperar y ver” y concluye la necesidad de un tratamiento quirúrgico precoz para evitar la evolución a cuadros complicados (107).

Por lo que respecta a la vía de abordaje de la colecistectomía en la colecistitis aguda gangrenosa, aunque estudios iniciales ponían en cuestión el papel de la colecistectomía laparoscópica (77, 78), estudios recientes describen mejores resultados con esta técnica, cuando es factible (36, 48, 79).

La tasa de conversión de las colecistitis agudas gangrenosas está entre el 30 y el 50% en estudios previos (78, 80); sin embargo en estudios actuales se obtienen cifras entre el 8,7 y el 10% (26, 30, 81). Además se describe una reducción de la mortalidad y de la morbilidad desde la implementación de la colecistectomía laparoscópica para la colecistitis aguda gangrenosa. En 2001 Habib y colaboradores (108) analizan los resultados de 281 pacientes intervenidos de colecistitis aguda y compara los resultados con un subgrupo de 53 pacientes con un diagnóstico anatomopatológico definitivo de gangrena. Se compara en este subgrupo de pacientes la colecistectomía abierta con la colecistectomía laparoscópica. Ya en este estudio se observa que no existen diferencias en cuanto al tiempo operatorio y sí que existen diferencias en la morbilidad postoperatoria, la necesidad de estancia en unidad de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria a favor de la vía de abordaje laparoscópica.

En 2015 se publica una revisión de 7017 colecistectomías realizadas de urgencia con un diagnóstico definitivo de colecistitis aguda gangrenosa (109). Tras la comparación del abordaje abierto y laparoscópico, se concluye que el abordaje laparoscópico presenta un descenso de la morbilidad en los 30 primeros días de la cirugía. No se encuentran diferencias en cuanto a la mortalidad en los primeros 30 días

postoperatorios. El artículo hace hincapié en que, pese a la superioridad del abordaje mínimamente invasivo, en los casos en los que sea necesario, por la seguridad del paciente, no hay que evitar la conversión de la técnica o la realización de un abordaje abierto.

Un estudio reciente de 2016 aboga también por el abordaje laparoscópico como la vía de elección en los casos de colecistitis aguda gangrenosa (110).

En 2008 se publica un metaanálisis en la revista *Surgical Endoscopy*, comparando la colecistectomía laparoscópica en casos de colecistitis aguda gangrenosa y no gangrenosa (111). En la tabla 19 se muestran los estudios incluidos, el tamaño muestral de los mismos, así como las tasas de conversión y morbilidad asociada a cada serie.

Cita	Total de pacientes	Casos severos (%)	Nº conversión (%)		Morbilidad (%)	
			Severo	No severo	Severo	No severo
Cox MR	98	28 (28,6)	20 (71)	13 (19)	No recogido	No recogido
Singer JA	68	24 (35,3)	18 (75)	6 (13)	2 (8)	5 (11)
Lo CM	70	28 (40)	4 (14,3)	4 (10)	No recogido	No recogido
Eldar S	215	99 (46)	31 (31)	13 (11)	21 (21)	16 (14)
Merriam LT	144	23 (16)	8 (35)	7 (6)	0 (0)	5 (4)
Navez B	609	254 (41,7)	82 (32,3)	38 (11)	51 (20)	40 (11)
Gharaibeh KL	204	13 (6,4)	6 (46,2)	42 (22)	No recogido	No recogido
Total	1408	469/1408	169/469	123/939	74/400	66/636

Tabla 19: Estudios incluidos y resultados extraídos en el metaanálisis que estudia la colecistectomía laparoscópica en los cuadros de colecistitis aguda gangrenosa. Tomado de (111)

Tras el análisis de 1408 pacientes se concluye que existe un riesgo aumentado (RR 3,6) de conversión en los casos de colecistitis aguda gangrenosa y una mayor tasa de complicaciones en los casos de colecistitis aguda gangrenosa (18%) frente a las formas no complicadas (10%). El estudio presenta la limitación de incluir únicamente estudios observacionales, de los cuales únicamente 2 son prospectivos y de no haber ningún ensayo clínico aleatorizado.

Discusión

Otro estudio de 2011 (39) compara 186 pacientes operados con diagnóstico de colecistitis aguda frente a 104 con colecistitis aguda gangrenosa, no encontrando diferencias en cuanto a complicaciones. En esta serie se presenta una incidencia global de lesión de vía biliar del 2% y en el grupo con gangrena una menor tasa de coledocolitiasis intraoperatoria.

El estudio The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) (81), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que compara el abordaje abierto frente al abordaje laparoscópico para el tratamiento de la colecistitis aguda, concluye en 2013 que en manos expertas el abordaje mínimamente invasivo no presenta un aumento de la morbimortalidad y la tasa de conversión permanece en cifras del 9%, tanto en las colecistitis agudas simples, como en las gangrenosas. Destaca también la incidencia del 68% de colecistitis aguda gangrenosa en la muestra presentada.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son extrapolables a los trabajos mencionados. No encontramos diferencias en cuanto a la tasa de conversión de la técnica, permaneciendo en el grupo con colecistitis aguda gangrenosa en un 9%, cifra que coincide con los estudios más recientes que describen cifras entre el 8,7 y el 10% de conversión (26, 30, 81).

El tiempo operatorio es discretamente mayor en los casos de pacientes con colecistitis aguda gangrenosa con una diferencia media de 18 minutos. Se observa también de manera intraoperatoria una mayor presencia de plastrón inflamatorio y abscesos perivesiculares en el grupo con gangrena.

La incidencia de coledocolitiasis encontrada durante la intervención es ligeramente menor en el grupo con colecistitis aguda complicada (4%) frente a los pacientes con colecistitis aguda no complicada (7%), aunque no se encuentran tampoco diferencias estadísticamente significativas en este punto. La presencia de una menor incidencia de coledocolitiasis en casos de colecistitis aguda gangrenosa ha sido descrita por diferentes grupos (39, 40). No obstante la tasa de litiasis en la vía biliar es sensiblemente mayor a la que encontramos en nuestro estudio, pudiendo alcanzar en la

literatura el 16% en casos de colecistitis aguda gangrenosa y del 21% en colecistitis aguda no gangrenosa.

La realización de una CPRE es de gran utilidad terapéutica tras el diagnóstico preoperatorio de coledocolitiasis. En estos casos en los que se opta por un tratamiento conservador y cirugía diferida, será necesaria la revisión intraoperatoria de la vía biliar mediante colangiografía, siendo la colecistectomía con coledocotomía laparoscópica y rafia primaria un tratamiento definitivo y con buenos resultados descritos en los casos en los que persiste la presencia de coledocolitiasis (112). En los casos de hallazgo intraoperatorio de coledocolitiasis, nuestro grupo opta también por la resolución mediante abordaje laparoscópico, realizando en un primer momento lavado con suero fisiológico a través del conducto cístico. En los casos en los que la coledocolitiasis persiste, realizamos coledocotomía laparoscópica y rafia primaria. Con esta estrategia solucionamos los 8 casos de coledocolitiasis intraoperatoria que encontramos en la serie, realizando lavado en 4 pacientes y coledocotomía laparoscópica y rafia primaria en otros 4 pacientes.

Tampoco se observa una mayor tasa de complicaciones mayores que requirieran de una mayor estancia postoperatoria o de complicaciones menores. La tasa global de complicaciones en el grupo de colecistitis aguda gangrenosa se encuentra en el 19,4%, cifra que coincide también con la publicada en la literatura que oscila entre el 16 y el 25% (25, 27). Nuestra serie presenta una incidencia de lesión de vía biliar del 1,1% (2/180). Los 2 casos de lesión de vía biliar registrados ocurren en pacientes con colecistitis aguda no gangrenosa. Un caso requiere de reintervención quirúrgica, por haberse presentado como un coleperitoneo secundario al fallo del clipaje del conducto cístico y en el segundo caso se maneja la fuga biliar con la colocación de una prótesis biliar mediante abordaje endoscópico.

La tasa de reingreso no presenta diferencias entre ambos grupos.

El único éxito descrito en nuestra serie ocurre en una paciente con colecistitis aguda gangrenosa y con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, que fallece a consecuencia de una descompensación cardíaca 7 días tras la intervención. Esta cifra de

Discusión

mortalidad es mucho menor que la presentada por alguno grupos que se sitúa entre el 15 y el 30% (27, 86).

La estancia postoperatoria es similar en ambos grupos no encontrando tampoco diferencias estadísticamente significativas y no siendo tampoco necesaria una mayor estancia en unidad de cuidados intensivos. No obstante, los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa precisan de tratamiento antibiótico más prolongado.

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. - La ecografía con contraste presenta una especificidad del 74%, una sensibilidad del 86%, un valor predictivo negativo del 93% y un valor predictivo positivo del 54% para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa.

2. - La validez que presenta la ecografía con contraste para el diagnóstico de colecistitis aguda gangrenosa es superior a la validez diagnóstica de la ecografía modo B.

3. - La concordancia interobservador de la ecografía con contraste, medida entre el radiólogo de urgencias y 2 revisores expertos en ecografía con contraste, es buena.

4. - Los factores predictivos de presencia de colecistitis aguda gangrenosa son: la presencia de leucocitosis > 18000 leucocitos/mm³, la presencia de litiasis biliar en la ecografía modo B y los defectos de realce tras la administración de contraste ecográfico.
 - La presencia de defectos de realce en la ecografía con contraste presenta la mayor fuerza de asociación con la anatomía patológica definitiva de colecistitis aguda gangrenosa.

5. - La presencia de absceso y plastrón inflamatorio intraoperatorio es mayor en los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa.
 - El tiempo operatorio es mayor en los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa.

Conclusiones

- No existe mayor tasa de conversión de la técnica quirúrgica en los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa.
6. - Los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa reciben tratamiento antibiótico más prolongado.
- No existen diferencias en la presencia de complicaciones postoperatorias entre el grupo de pacientes con colecistitis aguda no gangrenosa y gangrenosa.
 - Los pacientes con colecistitis aguda gangrenosa no presentan mayor estancia postoperatoria.
 - No existen diferencias en la tasa de reingreso entre ambos tipos de colecistitis.

8. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. EM T, M T. Patología de la vesícula biliar. In: P PP, JI LG, editors. Cirugía AEC Manual de la Asociación Española de Cirujanos. 2nd ed2010. p. 705-11.
2. S W. Cholecystitis. Blumgart LH Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. 4ed ed2007. p. 482-7.
3. Sjudahl R, Tagesson C, Wetterfors J. On the pathogenesis of acute cholecystitis. Surgery, gynecology & obstetrics. 1978; 146(2):[199-202 pp.].
4. D C. Cirugía de la litiasis biliar. In: D C, L FC, F P, editors. Guías de la AEC Cirugía biliopancreática. 122009. p. 47-55.
5. den Hoed PT, Boelhouwer RU, Veen HF, Hop WC, Bruining HA. Infections and bacteriological data after laparoscopic and open gallbladder surgery. The Journal of hospital infection. 1998; 39(1):[27-37 pp.].
6. Calhoun R, Willbanks O. Coexistence of gallbladder disease and morbid obesity. American journal of surgery. 1987; 154(6):[655-8 pp.].
7. St George CM, Shaffer EA. Spontaneous obesity and increased bile saturation in the ground squirrel. The Journal of surgical research. 1993; 55(3):[314-6 pp.].
8. Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos A, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2003; 7(4):[547-51 pp.].
9. Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. The American surgeon. 1998; 64(5):[471-5 pp.].
10. Hakala T, Nuutinen PJ, Ruokonen ET, Alhava E. Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis. The British journal of surgery. 1997; 84(9):[1249-52 pp.].
11. Warren BL. Small vessel occlusion in acute acalculous cholecystitis. Surgery. 1992; 111(2):[163-8 pp.].
12. Parithivel VS, Gerst PH, Banerjee S, Parikh V, Albu E. Acute acalculous cholecystitis in young patients without predisposing factors. The American surgeon. 1999;65(4):366-8.
13. Savoca PE, Longo WE, Zucker KA, McMillen MM, Modlin IM. The increasing prevalence of acalculous cholecystitis in outpatients. Results of a 7-year study. Annals of surgery. 1990; 211(4):[433-7 pp.].
14. Ryu JK, Ryu KH, Kim KH. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. Journal of clinical gastroenterology. 2003; 36(2):[166-9 pp.].

Bibliografia

15. Ganpathi IS, Diddapur RK, Eugene H, Karim M. Acute acalculous cholecystitis: challenging the myths. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2007; 9(2):[131-4 pp.].
16. Wang AJ, Wang TE, Lin CC, Lin SC, Shih SC. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World journal of gastroenterology*. 2003; 9(12):[2821-3 pp.].
17. Tseng LJ, Tsai CC, Mo LR, Lin RC, Kuo JY, Chang KK, et al. Palliative percutaneous transhepatic gallbladder drainage of gallbladder empyema before laparoscopic cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology*. 2000; 47(34):[932-6 pp.].
18. Saeed SA, Masroor I. Percutaneous cholecystostomy (PC) in the management of acute cholecystitis in high risk patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2010; 20(9):[612-5 pp.].
19. Garcia-Sancho Tellez L, Rodriguez-Montes JA, Fernandez de Lis S, Garcia-Sancho Martin L. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepato-gastroenterology*. 1999; 46(28):[2144-8 pp.].
20. Bennett GL, Balthazar EJ. Ultrasound and CT evaluation of emergent gallbladder pathology. *Radiologic clinics of North America*. 2003; 41(6):[1203-16 pp.].
21. Konno K, Ishida H, Naganuma H, Sato M, Komatsuda T, Sato A, et al. Emphysematous cholecystitis: sonographic findings. *Abdominal imaging*. 2002;27(2):191-5.
22. Charalel RA, Jeffrey RB, Shin LK. Complicated cholecystitis: the complementary roles of sonography and computed tomography. *Ultrasound quarterly*. 2011; 27(3):[161-70 pp.].
23. Gill KS, Chapman AH, Weston MJ. The changing face of emphysematous cholecystitis. *The British journal of radiology*. 1997; 70(838):[986-91 pp.].
24. Hotchkiss LW. V. Gangrenous Cholecystitis. *Annals of surgery [Internet]*. 1894; 19(2):[197-205 pp.].
25. Aydin C, Altaca G, Berber I, Tekin K, Kara M, Titiz I. Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006; 13(2):[155-9 pp.].
26. Hunt DR, Chu FC. Gangrenous cholecystitis in the laparoscopic era. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 2000;70(6):428-30.
27. Fagan SP, Awad SS, Rahwan K, Hira K, Aoki N, Itani KM, et al. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *American journal of surgery*. 2003 ; 186(5):[481-5 pp.].
28. Stefanidis D, Bingener J, Richards M, Schwesinger W, Dorman J, Sirinek K. Gangrenous cholecystitis in the decade before and after the introduction of laparoscopic

Bibliografia

- cholecystectomy. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2005; 9(2):[169-73 pp.].
29. Stefanidis D, Sirinek KR, Bingener J. Gallbladder perforation: risk factors and outcome. *The Journal of surgical research*. 2006; 131(2):[204-8 pp.].
30. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *The British journal of surgery*. 2004;91(6):734-8.
31. 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. *American journal of surgery*. 1999; 178(4):[303-7 pp.].
32. 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. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013; 20(1):[8-23 pp.].
33. 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). *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013; 20(1):[24-34 pp.].
34. 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). *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013; 20(1):[35-46 pp.].
35. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013; 20(1):[1-7 pp.].
36. Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, Angelos P, Prystowsky JB, Rege RV, et al. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 1999; 126(4):[680-5; discussion 5-6 pp.].
37. Yacoub WN, Petrosyan M, Sehgal I, Ma Y, Chandrasoma P, Mason RJ. Prediction of patients with acute cholecystitis requiring emergent cholecystectomy: a simple score. *Gastroenterology research and practice*. 2010:[901739 p.].
38. 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. *American journal of surgery*. 2004;188(5):463-6.
39. Nikfarjam M, Niumsawatt V, Sethu A, Fink MA, Muralidharan V, Starkey G, et al. Outcomes of contemporary management of gangrenous and non-gangrenous acute cholecystitis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011; 13(8):[551-8 pp.].
40. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2006;20(6):1075-83.

Bibliografia

41. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Archives of internal medicine*. 1994; 28; 154(22):[2573-81 pp.].
42. Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *AJR American journal of roentgenology*. 2002; 178(2):[275-81 pp.].
43. 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 pp.].
44. 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 American journal of roentgenology*. 1998; 171(1):[183-8 pp.].
45. Uggowitz M, Kugler C, Schramayer G, Kammerhuber F, Groll R, Hausegger KA, et al. Sonography of acute cholecystitis: comparison of color and power Doppler sonography in detecting a hypervascularized gallbladder wall. *AJR American journal of roentgenology*. 1997; 168(3):[707-12 pp.].
46. Shapira-Rootman M, Mahamid A, Reindorp N, Nachtigal A, Zeina AR. Sonographic Diagnosis of Complicated Cholecystitis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2015; 34(12):[2231-6 pp.].
47. Anastasi B, Sutherland GR. Biliary sludge-ultrasonic appearance simulating neoplasm. *The British journal of radiology* [Internet]. 1981 Aug; 54(644):[679-81 pp.].
48. Adamietz B, Wenkel E, Uder M, Meyer T, Schneider I, Dimmler A, et al. Contrast enhanced sonography of the gallbladder: a tool in the diagnosis of cholecystitis? *European journal of radiology*. 2007 Feb; 61(2):[262-6 pp.].
49. Revel L, Lubrano J, Badet N, Manzoni P, Degano SV, Delabrousse E. Preoperative diagnosis of gangrenous acute cholecystitis: usefulness of CEUS. *Abdominal imaging*. 2014; 39(6):[1175-81 pp.].
50. Xu HX. Contrast-enhanced ultrasound in the biliary system: Potential uses and indications. *World journal of radiology*. 2009; 1(1):[37-44 pp.].
51. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Martin G, Vizuete J, Martinez-Garcia R, Diez J, et al. Usefulness of contrast-enhanced US in the diagnosis of acute gangrenous cholecystitis: A comparative study with surgical and pathological findings. *European journal of radiology*. 2016; 85(1):[31-8 pp.].
52. Xie XH, Xu HX, Xie XY, Lu MD, Kuang M, Xu ZF, et al. Differential diagnosis between benign and malignant gallbladder diseases with real-time contrast-enhanced ultrasound. *European radiology*. 2010; 20(1):[239-48 pp.].

Bibliografia

53. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *European radiology*. 2001; 11(8):[1316-28 pp.].
54. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2008; 29(1):[28-44 pp.].
55. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2004; 25(4):[249-56 pp.].
56. Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK. Safety of ultrasound contrast agents. *European radiology*. 2005; 15(5):[941-5 pp.].
57. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in medicine & biology*. 2006; 32(9):[1369-75 pp.].
58. Charalel RA, Jeffrey RB, Shin LK. Complicated cholecystitis: the complementary roles of sonography and computed tomography. *Ultrasound quarterly*. 2011;27(3):161-70.
59. Singh AK, Sagar P. Gangrenous cholecystitis: prediction with CT imaging. *Abdominal imaging*. 2005;30(2):218-21.
60. Chang WC, Sun Y, Wu EH, Kim SY, Wang ZJ, Huang GS, et al. CT Findings for Detecting the Presence of Gangrenous Ischemia in Cholecystitis. *AJR American journal of roentgenology*. 2016; 207(2):[302-9 pp.].
61. Akhan O, Akinci D, Ozmen MN. Percutaneous cholecystostomy. *European journal of radiology*. 2002; 43(3):[229-36 pp.].
62. Kortram K, de Vries Reilingh TS, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Boerma D. Percutaneous drainage for acute calculous cholecystitis. *Surgical endoscopy*. 2011; 25(11):[3642-6 pp.].
63. Byrne MF, Suhocki P, Mitchell RM, Pappas TN, Stiffler HL, Jowell PS, et al. Percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis: experience of 45 patients at a US referral center. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003; 197(2):[206-11 pp.].
64. Spira RM, Nissan A, Zamir O, Cohen T, Fields SI, Freund HR. Percutaneous transhepatic cholecystostomy and delayed laparoscopic cholecystectomy in critically ill patients with acute calculus cholecystitis. *American journal of surgery [Internet]*. 2002; 183(1):[62-6 pp.].
65. Werbel GB, Nahrwold DL, Joehl RJ, Vogelzang RL, Rege RV. Percutaneous cholecystostomy in the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in the high-risk

Bibliografia

patient. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1989 Jul; 124(7):[782-5; discussion 5-6 pp.].

66. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. European radiology. 2002; 12(7):[1778-84 pp.].

67. Macri A, Scuderi G, Saladino E, Trimarchi G, Terranova M, Versaci A, et al. Acute gallstone cholecystitis in the elderly: treatment with emergency ultrasonographic percutaneous cholecystostomy and interval laparoscopic cholecystectomy. Surgical endoscopy. 2006; 20(1):[88-91 pp.].

68. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmuller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). Annals of surgery. 2013; 258(3):[385-93 pp.].

69. de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Alali AS, et al. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis. Annals of surgery. 2014; 259(1):[10-5 pp.].

70. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. 2009.

71. Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE, Ashley SW. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. The American surgeon. 2000; 66(9):[896-900 pp.].

72. 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. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2003; 7(5):[642-5 pp.].

73. 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. The British journal of surgery. 1998; 85(6):[764-7 pp.].

74. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Annals of surgery. 1998; 227(4):[461-7 pp.].

75. Schirmer BD, Edge SB, Dix J, Hyser MJ, Hanks JB, Jones RS. Laparoscopic cholecystectomy. Treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. Annals of surgery. 1991; 213(6):[665-76; discussion 77 pp.].

76. 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. The American journal of gastroenterology. 2004; 99(1):[147-55 pp.].

Bibliografía

77. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Jeans PL, Padbury RT, Toouli J. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. *Annals of surgery*. 1993; 218(5):[630-4 pp.].
78. Singer JA, McKeen RV. Laparoscopic cholecystectomy for acute or gangrenous cholecystitis. *The American surgeon*. 1994; 60(5):[326-8 pp.].
79. Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet (London, England)*. 1998; 31; 351(9099):[321-5 pp.].
80. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy for the various types of gallbladder inflammation: a prospective trial. *Surgical laparoscopy & endoscopy*. 1998; 8(3):[200-7 pp.].
81. Catena F, Ansaloni L, Bianchi E, Di Saverio S, Coccolini F, Vallicelli C, et al. The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) Study: multicenter randomized, double-blind, controlled trial of laparoscopic versus open surgery for acute cholecystitis. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(127):1552-6.
82. Badia JM, Nve E, Jimeno J, Guirao X, Figueras J, Arias-Diaz J. Surgical management of acute cholecystitis. Results of a nation-wide survey among Spanish surgeons. *Cirugia española*. 2014 ; 92(8):[517-24 pp.].
83. Kawai R, Hata J, Manabe N, Imamura H, Iida A, Nakatou R, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid for diagnosis of gangrenous cholecystitis. *Journal of medical ultrasonics (2001)*. 2016; 43(2):[193-9 pp.].
84. Sagrini E, Pecorelli A, Pettinari I, Cucchetti A, Stefanini F, Bolondi L, et al. Contrast-enhanced ultrasonography to diagnose complicated acute cholecystitis. *Internal and emergency medicine*. 2016; 11(1):[19-30 pp.].
85. Tang S, Wang Y, Wang Y. Contrast-enhanced ultrasonography to diagnose gallbladder perforation. *The American journal of emergency medicine*. 2013; 31(8):[1240-3 pp.].
86. Bourikian S, Anand RJ, Aboutanos M, Wolfe LG, Ferrada P. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients. *American journal of surgery*. 2015; 210(4):[730-3 pp.].
87. Wu B, Buddensick TJ, Ferdosi H, Narducci DM, Sautter A, Setiawan L, et al. Predicting gangrenous cholecystitis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association [Internet]*. 2014; 16(9):[801-6 pp.].
88. Beliaev AM, Marshall RJ, Booth M. C-reactive protein has a better discriminative power than white cell count in the diagnosis of acute cholecystitis. *The Journal of surgical research*. 2015; 198(1):[66-72 pp.].

Bibliografia

89. Beliaev AM, Booth M. C-reactive protein measurement is not associated with an improved management of acute cholecystitis: a plea for a change. *The Journal of surgical research*. 2015; 198(1):[93-8 pp.].
90. Teeffey SA, Dahiya N, Middleton WD, Bajaj S, Dahiya N, Ylagan L, et al. Acute cholecystitis: do sonographic findings and WBC count predict gangrenous changes? *AJR American journal of roentgenology*. 2013; 200(2):[363-9 pp.].
91. Khan ML, Abbassi MR, Jawed M, Shaikh U. Male gender and sonographic gall bladder wall thickness: important predictable factors for empyema and gangrene in acute cholecystitis. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014; 64(2):[159-62 pp.].
92. Yeh DD, Cropano C, Fagenholz P, King DR, Chang Y, Klein EN, et al. Gangrenous cholecystitis: Deceiving ultrasounds, significant delay in surgical consult, and increased postoperative morbidity! *The journal of trauma and acute care surgery*. 2015; 79(5):[812-6 pp.].
93. Wu CH, Chen CC, Wang CJ, Wong YC, Wang LJ, Huang CC, et al. Discrimination of gangrenous from uncomplicated acute cholecystitis: accuracy of CT findings. *Abdominal imaging*. 2011; 36(2):[174-8 pp.].
94. Norrby S, Herlin P, Holmin T, Sjobahl R, Tagesson C. Early or delayed cholecystectomy in acute cholecystitis? A clinical trial. *The British journal of surgery*. 1983; 70(3):[163-5 pp.].
95. Van der Linden W, Edlund G. Early versus delayed cholecystectomy: the effect of a change in management. *The British journal of surgery*. 1981; 68(11):[753-7 pp.].
96. 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. *Surgical endoscopy*. 2004; 18(9):[1323-7 pp.].
97. Johner A, Raymakers A, Wiseman SM. Cost utility of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surgical endoscopy*. 2013; 27(1):[256-62 pp.].
98. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surgical endoscopy*. 2006; 20(1):[82-7 pp.].
99. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; (6):[Cd007196 p.].
100. 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. *TheScientificWorldJournal*; 2014:[274516 p.].

Bibliografia

101. Wu XD, Tian X, Liu MM, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *The British journal of surgery*. 2015; 102(11):[1302-13 pp.].
102. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: A Randomized Trial. *Annals of surgery*. 2016; 264(5):[717-22 pp.].
103. Sanchez-Carrasco M, Rodriguez-Sanjuan JC, Martin-Acebes F, Llorca-Diaz FJ, Gomez-Fleitas M, Zambrano Munoz R, et al. Evaluation of Early Cholecystectomy versus Delayed Cholecystectomy in the Treatment of Acute Cholecystitis. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 2016:[4614096 p.].
104. Cheng Y, Leng J, Tan J, Chen K, Dong J. Proper surgical technique approved for early laparoscopic cholecystectomy for non-critically ill elderly patients with acute cholecystitis. *Hepato-gastroenterology*. 2013; 60(124):[688-91 pp.].
105. Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, et al. Elective and emergency laparoscopic cholecystectomy in the elderly: our experience. *BMC surgery*. 2013; 13 Suppl 2:[S21 p.].
106. Haltmeier T, Benjamin E, Inaba K, Lam L, Demetriades D. Early versus delayed same-admission laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients with comorbidities. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2015; 78(4):[801-7 pp.].
107. 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. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004; 38(8):[710-6 pp.].
108. Habib FA, Kolachalam RB, Khilnani R, Preventza O, Mittal VK. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of gangrenous cholecystitis. *American journal of surgery*. 2001; 181(1):[71-5 pp.].
109. Ganapathi AM, Speicher PJ, Englum BR, Perez A, Tyler DS, Zani S. Gangrenous cholecystitis: a contemporary review. *The Journal of surgical research*. 2015; 197(1):[18-24 pp.].
110. Bouassida M, Mroua B, Zribi S, Belghith O, Mighri MM, Touinsi H. Usefulness of Laparoscopy in Gangrenous Cholecystitis. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2016;26(1):90-2.
111. 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. *Surgical endoscopy*. 2008; 22(1):[8-15 pp.].
112. Estelles Vidagany N, Domingo Del Pozo C, Peris Tomas N, Diez Ares JA, Vazquez Tarragon A, Blanes Masson F. Eleven years of primary closure of common bile duct after choledochotomy for choledocholithiasis. *Surgical endoscopy*. 2015.

9. ANEXOS

9.1 Anexo 1

• **Ficha de Recogida de Datos del Servicio de Cirugía General**

1.DATOS DEL PACIENTE

Nombre y Apellidos:

NHC:

Edad:

Sexo:

2. ANTECEDENTES PERSONALES:

	SI	NO	OTROS:
DMID			
DMNID			
OBESIDAD			
INMUNOSUPRESIÓN			
ENF. GRAVES			

4.ANTECEDENTES PATOLOGÍA BILIAR:

-COLECISTITIS: SI__ NO__

-COLANGITIS: SI__ NO__

-PANCREATITIS: SI__ NO__

-CPRE: SI__ NO__

3. CLÍNICA

Anexos

Tiempo de evolución: horas

	SI	NO		SI	NO
Dolor HD			Alt. Conciencia		
Náuseas/Vómitos			Dificultad respiratoria		
Fiebre			Oliguria		
Coluria/Acolia					

4. EXPLORACIÓN FÍSICA

BEG		REG		MEG	
FC	TA	FR	TEMPERATURA:		

	SI	NO		SI	NO
Ictericia			Plastrón		
Dolor HD			Peritonismo		
Defensa			Murphy +		

5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Leucocitos (N%)		GPT	
-----------------	--	-----	--

Plaquetas		Creatinina	
PCR		Urea	
Procalcitonina/Lactato		Glucemia	
BilirrubinaT		IQ	

Hemocultivos: SI No

Resultados:

Hallazgos Ecografía/Ecografía con contraste (hoja de Rx)

6. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA-TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

ANTIBIÓTICO		DURACIÓN TTO ATB	
-------------	--	---------------------	--

DURACIÓN CIRUGÍA.....

LAPAROSCOPIA			LAPAROTOMÍA	
CONVERSIÓN	SI		NO	

Anexos

HALLAZGOS

	SI	NO
Restos de fibrina en pared vesicular		
Perforación vesicular		
Plastrón inflamatorio		
Abceso perivesicular		
Líquido turbio perivesicular		
Peritonitis biliar		
Peritonitis biliopurulenta		
VBP dilatada		
CIO		

7. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

ESTANCIA POSTOPERATORIA (días)		
UCI/REA	SI	NO

Días:

Motivo:

COMPLICACIONES PO MAYORES	COMPLICACIONES PO MENORES
Hemoperitoneo	Infección herida
Coleperitoneo	Íleo paralítico/ obstructivo
Lesión VBP	Neumonía
Colección	Infección de catéter
Fuga biliar autolimitada	ITU
Sepsis mantenida	

REINGRESO:

SI		NO	
----	--	----	--

CAUSA:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Anexos

9.2 Anexo 2

• **Ficha de recogida de Datos del Servicio de Radiología**

NOMBRE:

NUMERO DE HISTORIA CLÍNICA:

FECHA:

Signos modo B: (SI/NO)	
grosor de pared	mm
aspecto estratificado (laminado)	
barro biliar	
litiasis	
material ecogénico interno	
Murphy ecográfico	
Hiperemia parietal	
<u>Vía biliar</u> intrahepática dilatada	
Diámetro del colédoco	mm
Coledocolitiasis	
Ecografía con contraste:	

Anexos

Realce parietal	Igual hígado	> hígado
Defecto perfusión de la pared	no	
	Uno	
	varios	
Colecciones perivesiculares		
Abscesos hepáticos		
Valorar trombosis portal		

Anexos

9.3 Anexo 3

- **Hoja de recogida de Datos del Servicio de Anatomía Patológica**

En el examen macroscópico:

- La presencia de fibrina y/o exudado exudativo en la serosa
- Coloración (rojiza o negruzca); si existe hemorragia o necrosis
- Perforación y edema de la pared.
- Necrosis de la pared
- Presencia de cálculos.
- Mucosa (coloración y ulceraciones.)

En el examen microscópico:

- Presencia e intensidad de la inflamación aguda y crónica.
- Edema y congestión vascular.
- Necrosis focal o transmural de la pared con presencia de perforaciones.

En el caso de que haya necrosis de la pared se diagnosticará de COLECISTITIS AGUDA GANGRENOSA, valorando si la necrosis es focal o transmural.

Colecistitis aguda: sí ___ no ___

Criterios de gangrena de pared: sí ___ no ___

Necrosis focal ___ transmural ___

9.4 Anexo 4

- **Información para el Paciente**

Usted padece una inflamación aguda de la vesícula biliar (colecistitis aguda) que puede requerir una intervención quirúrgica urgente.

Por este motivo le pedimos que participe en este estudio, cuyo principal objetivo es determinar si la ecografía abdominal con contraste es útil a la hora de predecir la gravedad de la colecistitis aguda y por tanto la necesidad de realizar cirugía urgente.

Si acepta participar en el estudio, se le realizará además de la valoración clínico-biológica rutinaria una ecografía abdominal con administración de contraste intravenoso. En ningún caso la realización de esta ecografía demorará la intervención quirúrgica.

Los efectos secundarios del contraste intravenoso más frecuentes (1-10 % pacientes) son: dolor de cabeza, parestesias (sensaciones raras como pinchazos y agujetas), vértigo, disgeusia (alteración del gusto), enrojecimiento de la piel, faringitis (dolor de garganta), náuseas (malestar), prurito (picor), dolor en el lugar de la inyección, reacciones en el lugar de la inyección, sarpullidos, dolor, dolor en la espalda y el pecho, malestar torácico, fatiga (cansancio) reacciones en el lugar de la inyección, sensación de calor y aumento de los niveles de azúcar en la sangre.

Está contraindicado su uso si usted es alérgico a hexafluoruro de azufre. No debe utilizarse en pacientes de los siguientes grupos:

- pacientes con síndrome coronario agudo reciente, cardiopatía isquémica inestable, o con presencia de shunts de derecha a izquierda conocidos
- hipertensión pulmonar grave, hipertensión no controlada

- mujeres embarazadas o que estén dando de mamar.

Su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria. Usted puede no aceptar participar en el mismo. Además, debe saber que puede usted abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación (Puede avisar llamando al teléfono 961622505, Secretaría del Servicio de Cirugía). Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Sus datos clínicos estarán a disposición de los monitores del estudio y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen en el mismo) en las publicaciones derivadas del mismo, pero siempre de forma anónima, de manera que su nombre e identidad se mantendrán siempre en secreto.
Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. BOE 298.

Anexos

9.5 Anexo 5

• **Consentimiento Informado**

Paciente:.....
..

Fecha de nacimiento:.....

Número de paciente:.....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el/la Dr/ Dra.....

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que el monitor del estudio tenga acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales.

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. BOE 298

9.6 Anexo 6

**1.1.1. CARTA DE PRESENTACIÓN/COMPROMISO FIRMADA POR
LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES**

COMPROMISO DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES

Tomás Ripollés González

Jose Ángel Diez Ares

Hospital Universitario Dr. Peset

Hacen constar:

Que conocen y aceptan participar como investigadores principales en el estudio titulado “Utilidad de la ecografía con contraste en el diagnóstico de la colecistitis aguda gangrenosa: estudio comparativo con los hallazgos quirúrgicos y anatómo-patológicos”.

Que se comprometen a que los datos de cada sujeto sean tratados y controlados siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetarán las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudio y seguirán las Normas de Buena Práctica Clínica en su realización.

Anexos

En Valencia a de de ...2012.

Firmado:

Tomás Ripollés

Jose A. Diez

A efectos de la Ley Orgánica 15/1999, 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter personal, autorizo a que mis datos personales sean incluidos en un fichero automatizado con la finalidad del normal seguimiento del estudio.