



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**FACTORES DE RIESGO EN LA
COLECISTITIS AGUDA**

Ana María González Castillo

Tesis Doctoral 2021

FACTORES DE RIESGO EN LA COLECISTITIS AGUDA

Memoria presentada por Ana María González Castillo para optar al título de Doctor en Medicina, elaborada a partir de un estudio clínico realizado en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital del Mar bajo la codirección del Profesor Titular de Universidad Dr. Juan-José Sancho-Insenser, la Dra. María José Pons-Fragero y el Catedrático de Universidad Dr. Luis Grande i Posa.

Tutor:

Joan Josep Sancho Insenser



Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

Barcelona 2021

INFORME DE LOS DIRECTORES

Aquesta Tesi Doctoral presenta un resum de la investigació clínica original, duta a terme per Ana María González Castillo, sobre els factors de risc que condicionen les complicacions i la mort dels pacients amb colecistitis aguda litiàsica, la segona patologia quirúrgica més prevalent a tots els serveis d'urgències quirúrgiques d'occident. Aquesta Tesi Doctoral representa la confluència de dues de les característiques que defineixen la personalitat del Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital del Mar: la constant preocupació pel control i disminució de les complicacions postoperatòries i l'interès científic per la infecció quirúrgica. Representa tanmateix l'inici d'una línia de recerca orientada envers aquesta patologia.

La doctoranda ha participat molt intensament en tots i cadascun dels passos d'aquest projecte de recerca, des de la concepció de l'idea fins a la recollida de les dades i anàlisi estadístic, interpretació dels resultats i redacció dels dos articles científics i d'aquesta Tesi.

Els resultats d'aquesta recerca s'han publicat en dos articles originals que aprofundeixen en aspectes crucials del risc quirúrgic i enriqueixen amb aportacions originals el coneixement sobre aquesta malaltia.

La metodologia emprada ha estat especialment curiosa amb la selecció dels pacients i ha demostrat que aquest no es un detall menor en la obtenció dels resultats. L'anàlisi s'ha dut a terme des de les comparacions bàsiques fins a l'anàlisi multivariant, les comparacions de corbes ROC i la selecció de subgrups de pacients mitjançant aparellaments per puntuació de propensió.

Els resultats qüestionen fonamentadament alguns dogmes actuals sobre el millor tractament de la colecistitis aguda i després d'estar publicats en revistes indexades, de ben segur seran la base per bastir nous protocols clínics.

Per aquests motius creiem que la present Tesi Doctoral és apta per a ser presentada per a obtenir el grau de Doctor en Medicina.

Barcelona, 22 de Desembre de 2021



Prof. Joan-Josep Sancho Insenser



Prof. Lluís Grande i Posa



Dra. Mª José Pons Fragero

AGRADECIMIENTOS

A Josep Maria Domènech i Mateu; en la estrella que estés seguro que brillará para siempre.

Tu entusiasmo y carisma jamás lo olvidaré, fuiste un profesor único.

A Alfonso Rodríguez Baeza; mi padrino y mi maestro. Mi admiración hacia ti es infinita.

Te llevo siempre conmigo.

A Luis Grande, he tenido el gran honor de pertenecer a tu “Escuela Marinera”. Además de ser un ejemplo académico a seguir, me enseñaste el lavado quirúrgico de manos delante del quirófano 6 cuando era alumna de Medicina. Habrá siempre parte de ti en mi día a día hasta que abandone mi amada cirugía.

A Joan Sancho, mi mentor. Gracias por creer en mí y darme la suficiencia investigadora para disfrutar de la cirugía completamente. Tu esencia académica persistirá viva hasta el fin de mis días.

A Salvador Navarro; gracias por estar siempre ahí. Creíste en mí y me animaste a convertirme en la cirujana que soy hoy en día.

A los que estabais en 2016 en el Servicio de Cirugía del Hospital del Mar... por acogerme y respetarme. En especial a los adjuntos de la Sección de Cirugía General, os agradezco de corazón la ayuda y el apoyo en mi etapa predoctoral. Os admiro y admiraré siempre.

A todos los adjuntos y residentes de Cirugía General que coincidieron conmigo durante mi formación en el Hospital Universitario de Bellvitge de los años 2011 a 2016, en gran parte de mis decisiones hay una influencia vuestra. El cordón umbilical es indestructible.

A todos mis compañeros de Quirúrgica Asociados, sentí vuestro respeto y admiración.

Me aleccionasteis que un buen profesional, podría ser a la vez una gran persona.

No perdáis los valores que os hacen ser inigualables.

A mi madre, Matilde, por darme la vida y consentirme ser mejor hija cada día.

A mis amigas de la infancia que afortunadamente conservo, gracias por quererme tanto. Os prometí que mi esencia nunca cambiaría. Llegue lo lejos que llegue, no os decepcionaré.

Finalmente, a ti Toni; apareciste cuando menos lo esperaba y me enseñaste que una vida plena no era la que yo planificaba en soledad. Gracias por enseñarme a amar sin miedo y hacerme sentir la mujer más maravillosa del universo.

ABREVIATURAS

AEC: Asociación Española de Cirujanos

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ASA: *American Society Anesthesiology*

CAL: Colecistitis aguda litiásica

CCI: *Charlson Comorbidity Index*

CFS: *Clinical Frailty Scale*

CP: Colecistostomía percutánea

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ESTES: *European Society of Trauma and Emergency Surgery*

FA: fosfatasa alcalina

FTR: *Failure-to-rescue*

GGT: gamma-glutamilttransferasa.

GOT: glutamico oxalacética transaminasa

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

OR: *Odds-Ratio*

PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno.

PCR: Proteína C Reactiva

P-POSSUM: *Physiological and Operative Severity Score*

RIQ: rango intercuartil

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TG18: Guías de Tokyo de 2018

TNQ: Tratamiento no quirúrgico

TQ: Tratamiento Quirúrgico

WSES: *World Society of Emergency Surgery*

Tabla de Contenidos

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	HISTORIA DE LA COLECISTITIS AGUDA.....	1
1.2	DEFINICIONES.....	4
1.3	PREVALENCIA	4
1.4	TRATAMIENTO ESTÁNDAR	4
1.5	ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL	5
2	FUNDAMENTOS.....	7
2.1	ETIOPATOGENIA DE LA COLECISTITIS AGUDA	7
2.1.1	<i>La colecistitis aguda litiásica</i>	<i>7</i>
2.2	FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA	8
2.2.1	<i>Cólico hepático persistente.....</i>	<i>8</i>
2.2.2	<i>Colecistitis litiásica aguda pura</i>	<i>8</i>
2.2.3	<i>Colecistitis aguda con pancreatitis concomitante</i>	<i>8</i>
2.2.4	<i>Colecistitis aguda con colangitis concomitante.....</i>	<i>8</i>
2.2.5	<i>Colecistitis aguda en contexto de neoplasia biliar.....</i>	<i>8</i>
2.2.6	<i>Colecistitis aguda posterior a una CPRE</i>	<i>8</i>
2.3	GRAVEDAD DE LOS PACIENTES CON COLECISTITIS AGUDA	9
2.3.1	<i>Evolución local de la patología</i>	<i>9</i>
2.3.2	<i>Antecedentes patológicos del paciente</i>	<i>9</i>
2.3.3	<i>Repercusión sistémica.....</i>	<i>13</i>
2.4	OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA COLECISTITIS AGUDA	13
2.4.1	<i>Tratamiento quirúrgico.....</i>	<i>13</i>
2.4.2	<i>Justificación para las opciones iniciales no quirúrgicas</i>	<i>17</i>
2.4.3	<i>Tratamiento inicial exclusivamente antibiótico.....</i>	<i>18</i>
2.4.4	<i>Colecistostomía Percutánea</i>	<i>19</i>
2.5	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.	22
2.5.1	<i>Parámetros para la valoración del tratamiento</i>	<i>22</i>
2.5.2	<i>Resultados de registros.....</i>	<i>23</i>
2.5.3	<i>Resultados de estudios multicéntricos.....</i>	<i>23</i>
2.5.4	<i>Resultados en el Servei de Cirurgia del Hospital del Mar.....</i>	<i>24</i>
2.6	GUÍAS CLÍNICAS ACTUALES	25
2.6.1	Contexto actual de las guías clínicas sobre CA.....	25
2.6.2	<i>TOKYO GUIDELINES.....</i>	<i>25</i>
2.6.3	<i>WSES GUIDELINES.....</i>	<i>26</i>

3	HIPÓTESIS.....	29
4	OBJETIVOS.....	31
5	PACIENTES Y MÉTODOS.....	33
5.1	DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	33
5.2	ENTORNO DEL ESTUDIO	33
5.3	PACIENTES.....	34
5.3.1	<i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>34</i>
5.3.2	<i>Criterios de exclusión.....</i>	<i>36</i>
5.4	MÉTODOS.....	38
5.4.1	<i>Definiciones</i>	<i>38</i>
5.4.2	<i>Variables.....</i>	<i>38</i>
5.4.3	<i>Introducción y validación de los datos.....</i>	<i>44</i>
5.4.4	<i>Métodos estadísticos.....</i>	<i>44</i>
5.5	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	45
6	RESULTADOS	47
6.1	DEMOGRAFÍA	47
6.2	GRAVEDAD DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	48
6.2.1	<i>Gravedad según la puntuación ASA PS.....</i>	<i>48</i>
6.2.2	<i>Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)</i>	<i>48</i>
6.2.3	<i>Gravedad de la CAL según las TG18</i>	<i>50</i>
6.3	TRATAMIENTOS REALIZADOS A LOS PACIENTES CON CAL	53
6.3.1	<i>Tratamiento quirúrgico vs. Tratamiento no quirúrgico.</i>	<i>53</i>
6.3.2	<i>Tratamiento quirúrgico: abordaje</i>	<i>57</i>
6.4	MORTALIDAD.....	65
6.4.1	<i>Mortalidad y etiopatogenia de la colecistitis aguda</i>	<i>65</i>
6.4.2	<i>Mortalidad global.....</i>	<i>66</i>
6.4.3	<i>Mortalidad según la puntuación ASA PS</i>	<i>67</i>
6.4.4	<i>Mortalidad y clasificación de gravedad según las TG18.....</i>	<i>67</i>
6.4.5	<i>Mortalidad y Charlson Comorbidity Index</i>	<i>70</i>
6.4.6	<i>Mortalidad según el tratamiento realizado.....</i>	<i>72</i>
6.4.7	<i>Tratamiento Quirúrgico.....</i>	<i>75</i>
6.4.8	<i>Tratamiento No Quirúrgico.....</i>	<i>75</i>
6.4.9	<i>Mortalidad según el tratamiento realizado en subgrupos de idéntica gravedad según las TG18</i>	<i>75</i>
6.4.10	<i>Modelo predictivo de mortalidad.....</i>	<i>76</i>
6.4.11	<i>Causas de mortalidad.....</i>	<i>77</i>
6.5	COMPLICACIONES	78

6.5.1	<i>Complicaciones globales</i>	78
6.5.2	<i>Complicaciones y gravedad según las TG18</i>	79
6.5.3	<i>Complicaciones y Charlson Comorbidity Index</i>	80
6.5.4	<i>Complicaciones según el tratamiento realizado</i>	83
6.5.5	<i>Complicaciones según el Tratamiento Quirúrgico</i>	83
6.5.6	<i>Tratamiento No Quirúrgico y complicaciones</i>	84
6.5.7	<i>Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo</i>	84
6.5.8	<i>Complicaciones graves</i>	84
6.5.9	<i>Complicaciones según el tratamiento realizado en subgrupos de idéntica gravedad según el modelo predictivo para complicaciones graves</i>	92
6.5.10	<i>Failure-to-Rescue</i>	93
6.6	CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA CAL	94
6.6.1	<i>Duración de la cirugía y complicaciones</i>	94
6.6.2	<i>Días de síntomas y complicaciones</i>	94
6.6.3	<i>Edad y CAL</i>	96
6.6.4	<i>Diabetes y la CAL</i>	97
6.6.5	<i>Shock y CAL</i>	97
7	DISCUSIÓN	99
7.1	CONTEXTO GENERAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN COLECISTITIS AGUDA.....	99
7.1.1	<i>La infección en Cirugía en el Servei de Cirurgia General y Digestiva del Hospital del Mar</i> ...99	
7.1.2	<i>El control de las complicaciones postoperatorias en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital del Mar</i>	100
7.2	CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO, LOS CIRUJANOS Y LA POBLACIÓN DE ESTE ESTUDIO CLÍNICO.	104
7.2.1	<i>El Hospital del Mar</i>	104
7.2.2	<i>Cirujanos de guardia y experiencia quirúrgica</i>	105
7.3	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	107
7.4	CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE CLÍNICA.....	108
7.5	CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES E INFLUENCIA SOBRE LOS ESTADÍSTICOS ESCOGIDOS	108
7.6	JUSTIFICACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL <i>PROPENSITY SCORE MATCHING</i>	108
7.7	LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN LA COLECISTITIS AGUDA	109
7.7.1	<i>CHARLSON COMORBIDITY INDEX</i>	109
7.7.2	<i>APACHE II</i>	110
7.7.3	<i>Tokyo Guidelines</i>	112
7.8	MORBILIDAD POR COLECISTITIS AGUDA.....	115
7.9	MORTALIDAD POR COLECISTITIS AGUDA.....	116
7.9.1	<i>Propensity Score Matching y mortalidad por colecistitis aguda</i>	116
7.9.2	<i>Failure-to-Rescue en la colecistitis aguda litíásica</i>	117
7.10	FACTORES DE RIESGO	117

7.11	CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLECISTITIS AGUDA	119
7.11.1	<i>Dificultad técnica de la colecistectomía dependiendo el momento de la intervención..</i>	119
7.11.2	<i>Colecistectomía según los días de sintomatología/días de ingreso</i>	119
7.11.3	<i>Tratamiento no quirúrgico</i>	123
7.12	LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO	123
8	BIBLIOGRAFÍA.....	125
9	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	139
9.1	TABLAS	139
9.2	FIGURAS.....	141
	ARTÍCULO WJES 2021.....	143
	ARTÍCULO CIRES P.....	153
10	ANEXOS	183
10.1	INFORME DE CEIC.....	183
10.2	REGISTRO EN <i>CLINICAL TRIALS.GOV</i>	185
10.3	FORMULARIOS DE RECOGIDA DATOS	186
10.4	ALGORITMOS DE LAS <i>TOKYO GUIDELINES</i>	193
10.4.1	<i>TG 2007</i>	193
10.4.2	<i>TG 2013</i>	194
10.4.3	<i>TG 2018</i>	195
10.5	ALGORITMO DE LA WESES.....	196
10.5.1	<i>WESES 2016</i>	196
10.5.2	<i>WESES 2020</i>	196

1 INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DE LA COLECISTITIS AGUDA

Desde la más remota antigüedad, las complicaciones de la coledocolitiasis angustiaron a la humanidad, del dolor crónico hasta la muerte por sepsis. Sin embargo, los conocimientos clínicos y los avances terapéuticos han tenido lugar durante los últimos 500 años.

Para algunos investigadores, la primera descripción de la enfermedad por cálculos biliares se remonta al siglo IV a.C. y corresponde a los últimos días en la vida de Alejandro Magno. El conquistador más famoso de la historia acudió a un banquete en el palacio de Nabucodonosor el día 2 de junio, tras el que, durante casi 2 semanas, padeció fiebre alta, escalofríos, un fuerte dolor abdominal, náuseas y vómitos. El conquistador macedonio falleció entre los días 10 y 13 de junio del año 323 a.C. probablemente por una colecistitis aguda, dejando un imperio sin consolidar.

La descripción por primera vez de la coledocolitiasis fue realizada en 1480 por Antonio Benivieni (1.443-1.502), patólogo florentino, que encontró cálculos biliares al examinar el cuerpo de una mujer que falleció tras un dolor abdominal.

No fue hasta 1.559 cuando se hizo la primera descripción formal de la enfermedad y sus complicaciones. Mateo Renaldo Colombo o Renaldus Columbus (1.616-1.559), encontró cálculos en la vía biliar de San Ignacio de Loyola, quien aparentemente murió por una sepsis biliar por coledocolitiasis, o tal vez por la perforación de la vena porta por un cálculo. Renaldus Columbus fue profesor de anatomía y cirujano en la Universidad de Padua, alumno y sucesor de Andreas

Vesalius (1.514-1.564), el “Padre de la anatomía moderna” y escritor del libro *De Humani Corporis Fabrica* publicado en 1.543.

La primera intervención realizada por colelitiasis complicada de la que se tiene noticias en el mundo se realizó en 1.673, cuando Joenisius realizó una colecistolitotomía a través de una fístula colecisto-cutánea que se estableció como consecuencia del drenaje espontáneo de un absceso vesicular. Aquí nació la cirugía biliar para el mundo. Basado en esa descripción, el cirujano parisino Jean Louis Petit, demostró que la vesícula podía ser aspirada y describió que de encontrar enrojecimiento de la piel abdominal asociado a cólico biliar el cirujano debe perforar la zona para eliminar los cálculos biliares y dejar una fistula biliar, llevando a cabo con éxito esta cirugía 60 años después.

En 1.846 se administró en Boston la primera anestesia de la historia, el dolor fue eliminado y cayó el mayor obstáculo para la práctica de la Cirugía. El 15 de julio de 1.867, John S. Bobbs, profesor de Cirugía del Colegio Médico de Indiana, realizó la primera colecistostomía de la historia, acto que le hizo merecedor del título de “Padre de la Colecistostomía”. Y como ha sucedido en innumerables pasajes de la historia de la Medicina, llegó a ella por equivocación, al intervenir lo que creía que era un quiste ovárico, del cual drenó líquido claro y cálculos.

A pesar de esto, debieron pasar 205 años para que Theodor Kocher (1.841-1.917), en 1.878, realizara la primera colecistostomía con la intención de tratar un empiema vesicular, lo que nos da a una idea de la resistencia que existió a incursionar en esta cirugía, ya sea por ignorancia o por temor.

En 1.881 cuando William S. Halsted (1.852-1.922) realizó la primera intervención sobre la vía biliar a su anciana madre, quien desarrolló una sepsis de origen biliar. Halsted halló a su madre icterica y séptica, le palpó una masa abdominal sobre la que incidió, liberó pus y cálculos de la vesícula biliar en su casa de Albany, Nueva York. La paciente mejoró, pero 2 años más tarde falleció por las complicaciones de una coledocolitiasis residual.

Con la hipótesis de que la vesícula biliar había que extirparla, no porque tuviera cálculos si no porque estaba enferma, Carl Langenbuch (1.846-1.901), quien a sus 27 años había sido nombrado director del Hospital San Lázaro de Berlín, desarrolló la técnica de la colecistectomía tras de varios años de disección con cadáveres. El 15 de julio de 1882, 15 años después de la primera colecistostomía realizada por Bobbs, Langenbuch realizó la primera colecistectomía en un hombre de 43 años que había sufrido durante 16 años cólicos biliares. La primera coledocotomía con éxito fue practicada el 9 de mayo de 1889 por el cirujano inglés Knowsley Thorton en Londres y 8 meses más tarde, el 21 de enero 1890 por Ludwig G. Courvosier (1.843-1.918) en Riehen. En 1894 en Edimburgo, Ludwig Rehn realizó la primera colecistectomía con exploración de vía biliar.

William Halsted después de operar a su madre tuvo la premonición de que él también padecería la misma enfermedad. En 1.901 advirtió que era indispensable diseñar un método que determinara de una forma precisa la presencia de cálculos en la vía biliar, lo cual resultó profético: en 1.922, 21 años después que su madre, William Halsted murió por la misma patología que su madre.

A partir de 1.905 se comenzó a realizar la cirugía de la vesícula biliar con mayor frecuencia y tal vez con menor inseguridad, pero aún con la duda sobre si era mejor hacer la colecistectomía o la colecistostomía y extraer solamente los cálculos, en el entendido de que, si se extirpaba el órgano, al perder el almacenaje de la bilis se comprometía la digestión. Esta disyuntiva fue resuelta por Hans Kehr (1.865-1.916), al presentar en el Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía de 1913 en Berlín, su experiencia de 2000 intervenciones biliares, lo que afianzó, definitivamente a la colecistectomía sobre la colecistostomía en el tratamiento de la litiasis biliar. La experiencia de Kehr fue respaldada por Charles Mayo, quien publicó en 1916, una serie de 2493 colecistectomías con una mortalidad del 1,3%[1,2].

Con el pasar del tiempo y la experiencia, la colecistectomía se practicó cada vez más, con gran habilidad y destrezas quirúrgicas. Actualmente estamos volviendo al inicio de la polémica sobre el tratamiento de la

colecistitis aguda con numerosas indicaciones de la colecistostomía percutánea para los pacientes más graves.

1.2 DEFINICIONES

La colecistitis aguda es todo aquel proceso inflamatorio agudo de la vesícula biliar [3,4] causado por distintas etiologías. La más frecuente es la colelitiasis, que causa más del 90% de las colecistitis agudas. No obstante, existen otras causas como la isquemia (colecistitis aguda alitiásica), neoplasia, infecciosa...etc., que se explican en el siguiente punto.

1.3 PREVALENCIA

La colecistitis aguda es la complicación más frecuente de la colelitiasis y representa del 3% al 10% de los síndromes de abdomen agudo en adultos, con una probabilidad de ser operado de urgencia del 6-8%. Esta afectación se ha incrementado más del 20% en las últimas tres décadas y en EEUU supone un total de 700.000 colecistectomías anuales con un gasto de 6.5 billones de dólares, derivando en un problema sanitario a nivel mundial en morbilidad e incidiendo en la economía y la calidad de vida de la población.

Entre un 10 y un 20% de los pacientes con colelitiasis sintomática [3] sufren una colecistitis aguda como complicación, y en el caso de no realizar una colecistectomía para el tratamiento de la colecistitis aguda la recurrencia es del 14% a las 6 semanas, 19% a los 3 meses y 29% al año [5].

1.4 TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento estándar de la colecistitis aguda es distinto en función del hospital y el país en el que debuta el episodio agudo. El “Gold standard” ampliamente aceptado es la colecistectomía laparoscópica[6–8]. Sin embargo, en un estudio realizado en EEUU en una inmensa cohorte de 2.5 millones de pacientes con colecistitis aguda, tan sólo se realizaron 1.011.949 colecistectomías (40,5%) [9] y

en Europa, la *European Society of Emergency Surgery* (ESTES) realizó una encuesta en la que participaron 25 Hospitales de 9 países distintos, en la que se objetivó que, de 338 colecistitis agudas, se intervinieron 169 (50%)[10]. En España, la Asociación Española de Cirujanos (AEC) realizó una encuesta en el año 2013, en la cual el 92,7% de los cirujanos encuestados prefirió la colecistectomía en el primer ingreso, sin embargo, tan sólo un 42,7% la llevó a cabo[11]. En el Hospital del Mar, el 95% de las colecistitis agudas se operan en el primer ingreso.

1.5 ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL

Normalmente el tratamiento de la colecistitis aguda es satisfactorio en la gran mayoría de pacientes. Sin embargo, algunos pacientes mueren y la variabilidad de resultados es amplísima. No conocemos que pacientes están demasiado graves para soportar el postoperatorio de una colecistectomía. Este problema es tan destacado que más de 46 especialistas han formado un grupo de trabajo multidisciplinar y han publicado las *Tokyo Guidelines*, que actualmente van por la tercera edición y ocupan 178 páginas y hasta un libro dedicado solamente a la “*Difficult Cholecystitis*” ha sido publicado recientemente.

Esta investigación se ha llevado a cabo con la intención de contribuir a esclarecer que pacientes con colecistitis aguda se beneficiarán de un tratamiento inicial quirúrgico y cuáles están demasiado graves y/o demasiado frágiles para soportar con garantías una intervención quirúrgica y se beneficiarán de un tratamiento inicial no quirúrgico.

Teniendo en cuenta la exposición descriptiva de la situación actual en el tratamiento y valoración de la colecistitis aguda, la pretensión es analizar los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad a través de una gran serie unicéntrica y con una elevada uniformidad, considerando en un estado inicial valorar los factores etiopatogénicos conducentes a diseñar y formular una estrategia terapéutica mediante los resultados obtenidos.

2 FUNDAMENTOS

2.1 ETIOPATOGENIA DE LA COLECISTITIS AGUDA

En la colecistitis aguda destacan tres factores etiopatogénicos: distensión de la vesícula con isquemia de mucosa y consiguiente inflamación “mecánica”, degradación de solutos en bilis causando inflamación química y, finalmente, el 85% de los cultivos de bilis cuando son positivos en esta patología, se observa inflamación bacteriana. Entre las bacterias más comunes causantes de colecistitis aguda se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Streptococcus spp.*; y dentro de los anaerobios los géneros *Bacteroides spp.* y *Clostridium spp.*

La mayoría de las colecistitis agudas son consecuencia de la litiasis biliar y únicamente un 2-3% son colecistitis alitiásicas. Las complicaciones más frecuentes en las alitiásicas son perforación o gangrena, con mortalidad del 10%-50% y en la colecistitis litiásica la mortalidad es del 1%-5%.

2.1.1 La colecistitis aguda litiásica

Los cálculos biliares son muy frecuentes en occidente, afectando principalmente personas mayores de 40 años. No obstante, un 80% de casos son colelitiasis asintomáticas.

El riesgo de episodios de colecistitis se encuentra en el 10% de pacientes con litiasis biliar. La colecistitis aguda alitiásica se produce en pacientes con traumatismos, ayuno prolongado, postoperatorio, nutrición parenteral total, diabetes, infecciones (*Leptospira spp.*, *Salmonella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Treponema pallidum*, *Actinomices*, *Mycobacterium tuberculosis*, Citomegalovirus) o en asociación a enfermedades sistémicas, como sarcoidosis o vasculitis.

2.2 FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA

2.2.1 Cólico hepático persistente

Aunque *sensu stricto* no es una colecistitis aguda según la definición la sintomatología es idéntica a la colecistitis aguda. Los pacientes que lo presentan explican dolor en hipocondrio derecho que no remite con analgesia, incluso el signo de Murphy puede ser positivo. No obstante, generalmente no se elevan reactantes de fase aguda o la alteración es mínima[4,12]. El resultado del estudio anatomopatológico describe una colecistitis crónica. Es una condición muy frecuente en las salas de Urgencias Quirúrgicas de todo el mundo.

2.2.2 Colecistitis litiásica aguda pura

La colecistitis aguda pura es la inflamación de la vesícula biliar secundaria a colelitiasis sin ningún otro diagnóstico que pueda cambiar el pronóstico.

2.2.3 Colecistitis aguda con pancreatitis concomitante

La colecistitis aguda litiásica que además asocia una inflamación pancreática o viceversa. El diagnóstico predominante es la Colecistitis aguda[13,14].

2.2.4 Colecistitis aguda con colangitis concomitante

La colecistitis aguda litiásica asociada a una colangitis aguda originada en contexto de una obstrucción de la vía biliar por coledocolitiasis.

2.2.5 Colecistitis aguda en contexto de neoplasia biliar

La colecistitis aguda en la que se asocia a una neoplasia biliar ya sea incidental o conocido, tanto en la misma vesícula biliar o en la vía biliar principal.

2.2.6 Colecistitis aguda posterior a una CPRE

Se trata del diagnóstico de colecistitis aguda en las 2 semanas posteriores a la realización de una CPRE, la incidencia oscila entre un 0,5 y un 1%. [15,16]

2.3 GRAVEDAD DE LOS PACIENTES CON COLECISTITIS AGUDA

La gravedad de la colecistitis no sólo reside en la evolución local de la patología, sino también en la respuesta sistémica inflamatoria, el germen infeccioso y la capacidad de respuesta inmunitaria de la persona que la presenta.

2.3.1 Evolución local de la patología

Colecistitis flemonosa/edematosa: entre 2 y 4 días de síntomas. La pared de la vesicular biliar está edematosa con un incremento de capilares. La histología del tejido está íntegra, tan sólo con edema en la submucosa[4].

Colecistitis gangrenosa[4]: entre 3 y 5 días de síntomas. La pared de la vesícula biliar presenta área de necrosis superficial (usualmente no transmural). Asocia trombosis capilar por incremento de la presión intravesicular.

Empiema Vesicular[4]: entre 7 y 10 días de síntomas. La pared vesicular tiene leucocitos con área de necrosis y supuración con abscesos intramurales.

Colecistitis perforada[4]: es la progresión de la necrosis y perforación de la pared de la vesicular biliar. A continuación, se detallan los tipos de perforación vesicular según la clasificación de Niemeier publicada en 1935[17]:

- Tipo I: Perforación libre a cavidad peritoneal con coleperitoneo secundario.
- Tipo II: Perforación subaguda en la que se perfora la vesícula biliar, pero se mantiene contenida la perforación formando un absceso
- Tipo III: Perforación crónica en la que se realiza un trayecto fistuloso entre la vesícula biliar y otras vísceras (duodeno, colon, pared abdominal, etc.)

2.3.2 Antecedentes patológicos del paciente

- Edad: el tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda en edades superiores a 65 años se ha cuestionado en distintos estudios debido a una elevada tasa de mortalidad (4,8% vs. 0,5%) y complicaciones (31% vs. 15%)[18]. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que, por sí sólo, sea un factor independiente de mortalidad ni contraindicación para una colecistectomía laparoscópica[19,20].

- Charlson Comorbidity Index[21]: en 1986 Mary E. Charlson, internista neoyorquina, creó un índice de comorbilidades en el que se predice la mortalidad según las enfermedades crónicas sin tener en cuenta la patología aguda. Este índice de comorbilidades, ilustrado en la **Tabla 5** del capítulo de “Pacientes y Métodos” se compone de 19 variables con distintos valores que predicen el porcentaje de mortalidad entre 1 y 10 años.

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. La predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). Itaru Endo, cirujano hepatobiliar japonés, analiza el valor del CCI en los pacientes con colecistitis aguda y en el análisis multivariante con el punto de corte en 6 observa diferencias significativas en la tasa de mortalidad, motivo por el cuál, añaden este factor de riesgo en las últimas *Tokyo Guidelines* de 2018[22]. No obstante, el CCI se creó para estimar la esperanza de vida más que para evaluar el riesgo quirúrgico, con lo cual, seguramente disponemos de otras herramientas mejores para la estimación del riesgo quirúrgico. Algunas de las escalas propuestas por otros autores son la escala P-POSSUM (*Portsmouth Physiological and Operative Severity Score*)[23] o el APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)[24]

- Fragilidad: el término fragilidad se utiliza frecuentemente para referirnos a personas añosas, pero su definición ha sido difícil de conceptualizar. La mayoría de los autores concuerda que la fragilidad es un estado asociado al envejecimiento, y se caracteriza por la disminución de la reserva fisiológica. Este estado conlleva al individuo en un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia

y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos manifestada por mayor morbimortalidad[25]. Otros autores la definen como una capacidad reducida del organismo a enfrentar el estrés[26]. A pesar de la claridad conceptual de las definiciones, una característica del envejecimiento es su heterogeneidad, que resulta de interacciones complejas entre los factores ambientales y genéticos, llevando una variabilidad individual de edad fisiológica que no coincide exactamente con la edad cronológica y la presencia de la comorbilidad y discapacidad.

A lo largo de la historia del concepto se han utilizado distintos criterios para definir la persona frágil, una de las principales investigadoras de fragilidad, Linda Fried, publicó los resultados de seguimiento de 5317 personas entre 65 y 101 años, seguidos entre 4 y 7 años, en quienes definió la fragilidad de acuerdo con la presencia de al menos 3 de 5 criterios adjuntos en la tabla siguiente[25]:

Tabla 1. Criterios del síndrome de fragilidad según Linda Fried

Pérdida de peso involuntaria	pérdida mayor de 4,5kg en el último año
Bajo nivel de actividad física	Bajo nivel de actividad física medido en kilocalorías gastadas semanalmente por el Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire (MLTAQ)[27]
Sentimiento de agotamiento general	Sentimiento de agotamiento: respuesta afirmativa de cualquiera de las preguntas de la <i>Depression Scale del Center for Epidemiologic Studies</i> (CES-D) ¹ .
Debilidad	Medida en fuerza prensora
Lenta velocidad al caminar	Medido en tiempo que tarda en dar 15 pasos

El grupo canadiense de Kenneth Rockwood siguió trabajando para obtener una puntuación de fragilidad y creó un índice que va de 0 (poco frágil) a 1 (muy frágil), llamado Frailty Index[28,29], además de crear una clasificación mucho más simple que es el *Clinical Frailty Scale* (CFS)[30].

¹ <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/depression-scale>

La CFS es una herramienta de cribado de fragilidad muy sencilla que puede ser utilizada por cualquier profesional de la salud, incluso en el departamento de urgencias. Se ha estudiado la asociación entre la CFS y la mortalidad postoperatoria en pacientes frágiles que han requerido una laparotomía, y la CFS presenta una asociación con la mortalidad a 30 y 90 días[31].(Figura 1)

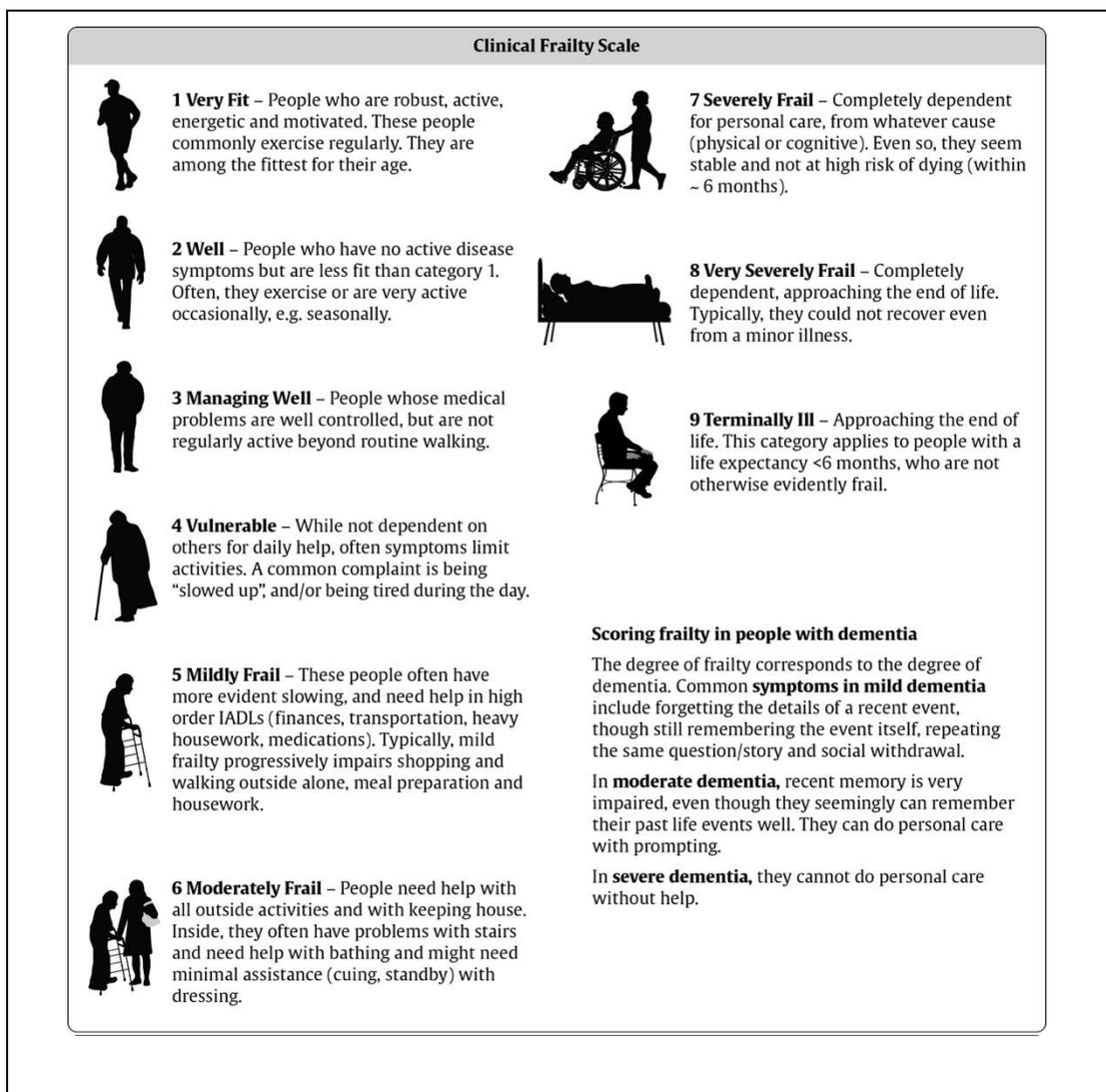


Figura 1. Clinical Frailty Scale

Se ha estudiado la fragilidad en la CAL, Fragenon *et al*, realizan un estudio en una población de 6898 colecistectomías laparoscópicas por colecistitis aguda de 2005 a 2010, en la cual se demuestra que a mayor fragilidad, mayor mortalidad. En los pacientes no frágiles, la mortalidad fue del 0,2%, en los pacientes poco frágiles del 1,3%, en los pacientes moderadamente frágiles del 6% y finalmente en los pacientes muy frágiles del 20% (P=0,001)[32].

2.3.3 Repercusión sistémica

La disfunción orgánica por la sepsis se incluye en las *Tokyo Guidelines* como factor de gravedad, clasificando la colecistitis aguda como grave[33] (Mortalidad al 6% vs. < 1%)

Se ha propuesto recurrir a escalas como APACHE (*Acute Phisiology and Chronic Health Evaluation*), P-POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score*) y la clasificación creada en las *Tokyo Guidelines* con 3 grados para catalogar la repercusión de la colecistitis aguda.

2.4 OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA COLECISTITIS AGUDA

2.4.1 Tratamiento quirúrgico.

La primera colecistectomía reconocida a nivel mundial fue realizada por Carl Johan August Langenbuch el 15 de Julio de 1882 en Berlin, sin embargo, el primer cirujano que afianzó la colecistectomía como tratamiento de la colelitiasis sintomática fue Hans Kehr en 1913. Su experiencia fue respaldada por Charles Mayo. En España Enrique Diego de Madrazo, cirujano cántabro que ejercía la cátedra en Barcelona, realizó las primeras colecistectomías y colecistostomías en 1884 que poco después dimitió de su labor asistencial y docente como protesta por no disponer de medios adecuados. En los casos en los que el paciente estaba en mejores condiciones clínicas se realizaba una colecistostomía, se extraían los cálculos y se terminaba la intervención con una colecistorrafía. Esta intervención se denominaba “colecistotomía ideal”, que en España se realizó por primera vez en 1901 por Ribera. En 1914 los hermanos Mayo dieron el impulso definitivo al tratamiento, siendo la colecistectomía el *Gold Standard* hasta la actualidad.

La primera colecistectomía laparoscópica se realizó en cerdos por Frimberger, hasta 1985 que Eric Mühe, cirujano general alemán, la realizó exitosamente en humanos. En España la primera colecistectomía laparoscópica se realizó en Barcelona el 4 de diciembre de 1989 por el Dr. Enric Laporte... y de Laporte a hoy en día.

2.4.1.1 Técnicas para el tratamiento quirúrgico

La colecistectomía laparoscópica se puede realizar en posición francesa o americana. La posición francesa consiste en colocar al paciente con las piernas separadas, el cirujano se coloca entre ellas y el ayudante a la izquierda del paciente. La colocación de los trócares es en epigastrio, flanco e hipocondrio derechos y en la región umbilical. La posición americana consiste en que los 2 cirujanos se colocan a la izquierda del paciente y la colocación de los trócares es en flanco derecho, hipocondrio derecho, epigastrio y umbilical.

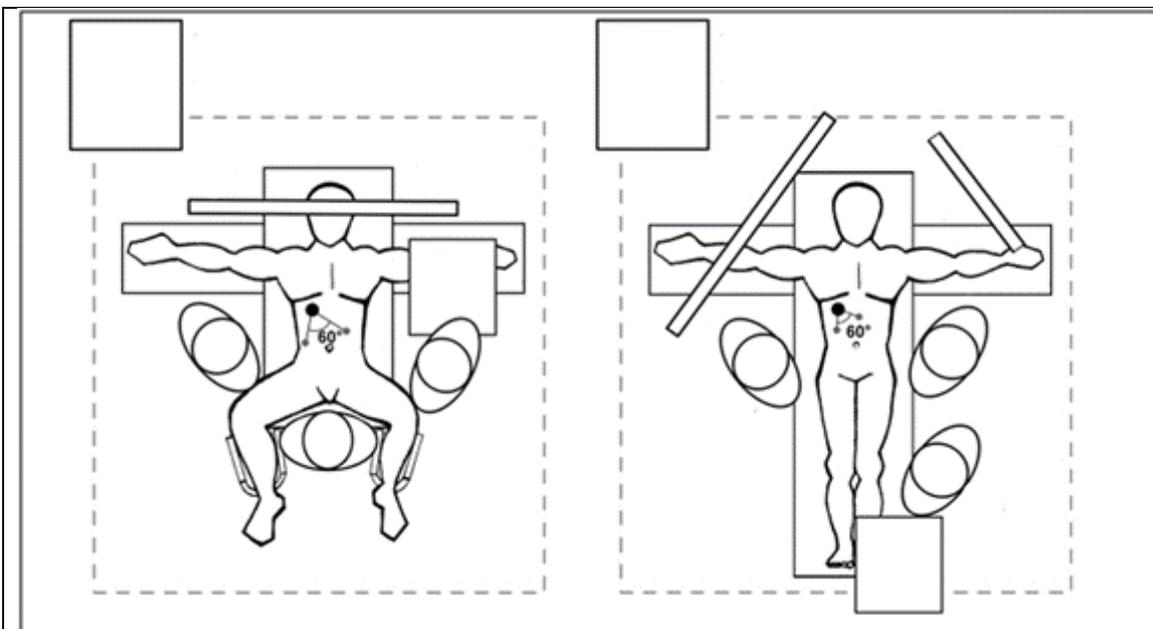


Figura 2. Opciones en la colocación del equipo quirúrgico en la colecistectomía laparoscópica: Imagen izquierda: Posición Francesa o Europea; Imagen derecha: Posición Americana * Cirujano.

Desde el punto de vista técnico, la intervención debe seguir las mismas normas que las de una colecistectomía electiva. Para evitar lesión de la vía biliar principal u otra estructura vascular del ligamento hepatoduodenal, se recomienda obtener la visión crítica de Strasberg[34], cirujano americano, que ha descrito los pasos para realizar una colecistectomía segura. Inicialmente, se recomienda liberar la hoja peritoneal visceral de la vesícula en la cara anterior y posterior (según la visión en 2D laparoscópica) hasta la base del

segmento IVb y seguir la disección hacia el cuerpo de la vesícula cranealmente para mantener en la pinza el infundíbulo aislado del segmento IVb. De esa manera, la vesícula se continúa con el conducto cístico y la arteria cística, no es necesario buscar el conducto hepático común para mostrar todos los elementos del triángulo de Calot. En caso de no poder conseguir la visión crítica con claridad, se debe convertir a cirugía abierta o bien realizar una colecistectomía subtotal siempre y cuándo, tengamos la certeza de que no permanecen litiasis en el remanente vesicular.

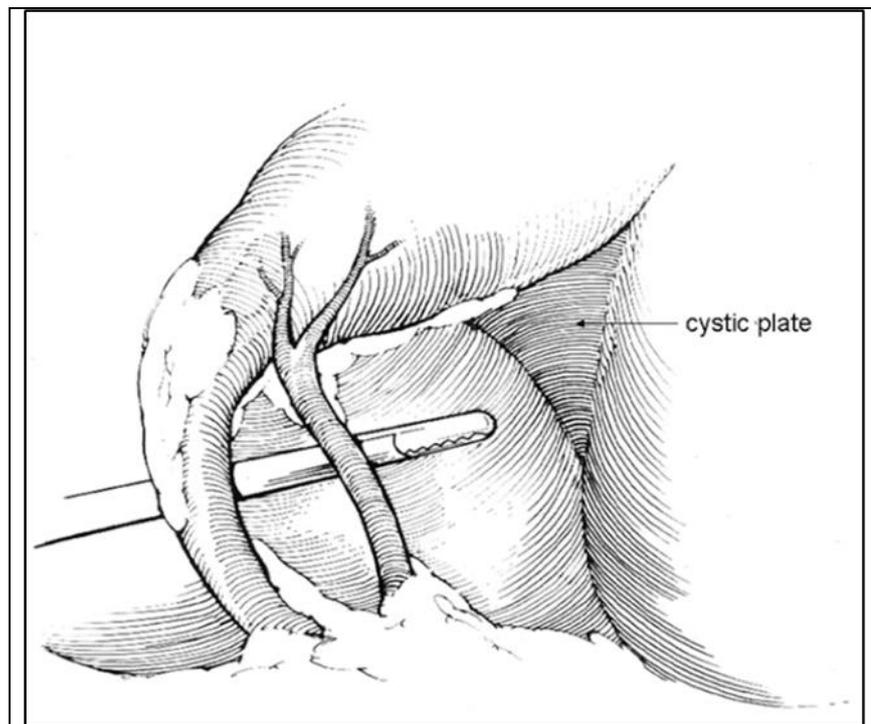


Figura 3. *Critical view* de Steven Strasberg

2.4.1.2 *Momento ideal para el tratamiento quirúrgico*

El momento ideal del tratamiento quirúrgico es lo antes posible durante el ingreso hospitalario. Existe una gran diversidad con 2 variables en la literatura: días de síntomas y días de ingreso. Cada estudio ha definido de manera distinta la colecistectomía precoz (24h, 72h, 96h, 5 y 7 días...) y la tardía (> 72h, > 7 días, >6 semanas, >12 semanas...). En la última actualización de la WSES[7] se propone establecer las siguientes definiciones:

- Colecistectomía precoz: antes de los 10 días de síntomas o 7 días de ingreso.
- Colecistectomía de intervalo: entre los 10 días y las 6 semanas del inicio de síntomas de la colecistitis aguda.
- Colecistectomía tardía: entre las 6 semanas y las 12 semanas.

2.4.1.2.1 COLECISTECTOMÍA AL INGRESO O EN UN SEGUNDO TIEMPO.

Disponemos de una decena ensayos clínicos aleatorizados que estudian la colecistectomía temprana o tardía. Todos ellos concluyen que la colecistectomía precoz es más recomendable que la colecistectomía tardía debido a una menor tasa de complicaciones, una menor estancia hospitalaria y menor recurrencia de síntomas. (Ver 7.11.2)

2.4.1.2.2 COLECISTECTOMÍA SÓLO EN LAS PRIMERAS 72H

A partir de las 72h de los síntomas se considera que la vesícula biliar tiene las paredes gangrenosas y este estadio evolutivo dificulta el tratamiento quirúrgico. En 2016 se publicó un ensayo clínico aleatorizado suizo comparando la colecistectomía precoz o tardía en pacientes con síntomas que superaban las 72h. La mediana de días de síntomas fueron 4 (RIQ 3 – 7). Las complicaciones en el grupo de colecistectomía precoz fueron del 14% vs. el 39% de la cirugía en un segundo tiempo (P=0,015). El 29,5% de los pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad en forma de una nueva colecistitis aguda, pancreatitis aguda o colangitis aguda. La estancia hospitalaria mediana fue de 4 días en los pacientes intervenidos contra 7 días en los pacientes intervenidos tardíamente (P<0,001) y la mediana de días de tratamiento antibiótico fue de 2 días en los colecistectomizados al inicio versus 10 días en los intervenidos a partir de las 6 semanas (P< 0,001)[35]. Disponemos de otros estudios prospectivos en los que se demuestra que superar las 72h horas de síntomas y realizar una colecistectomía precoz en el mismo ingreso no conlleva más complicaciones que una colecistectomía tardía.

2.4.1.2.3 COLECISTECTOMÍA EN LOS CASOS GRAVES

Una de las principales dificultades en el estudio del paciente grave en la colecistitis aguda es la amplia heterogeneidad en la definición del paciente grave. Según las *Tokyo Guidelines*, la colecistitis grave es aquella colecistitis aguda diagnosticada en un paciente con disfunción de uno o más órganos. Sin embargo, no se plantea en la literatura, por ejemplo, al paciente añoso con hemocultivos positivos en los que se aíslan 2 bacilos Gram negativos, que puede tratarse de una colecistitis aguda igual o más grave que el paciente de 50 años con insuficiencia renal aguda.

Como referencia tomaremos inicialmente la clasificación de las *Tokyo Guidelines*, en un estudio multicéntrico promovido por Itaru Endo y publicado en 2017, analizan 5.329 pacientes con colecistitis aguda, de los cuáles, la subpoblación de colecistitis aguda grave fueron 931 (17%). En ellos se realizaron distintos tratamientos. El tratamiento quirúrgico en los pacientes graves presentó una tasa de mortalidad del 4,13% a diferencia del 0,25 (grado I) y 0,37% (grado 2) en los pacientes no graves[22].

2.4.2 Justificación para las opciones iniciales no quirúrgicas

Por otro lado, para pacientes con colecistitis aguda de alto riesgo hay un estudio aleatorizado que evidenció en colecistectomía laparoscópica *versus* drenaje percutáneo, la primera era una estrategia preferible desde el punto de vista clínico y económico. En este sentido, demuestran que redujo la tasa de complicaciones mayores (infecciones, cardiopulmonares, reintervención o enfermedad biliar recurrente) y reducción de recursos médicos y económicos superior al 30%. A mayor abundamiento, otro estudio reciente cuestionó la colecistostomía rutinaria en la colecistitis aguda para pacientes de alto riesgo recomendando colecistectomía laparoscópica, excepto contraindicación absoluta por enfermedad cardiopulmonar, anestesia o riesgo excesivo de hemorragia.

La técnica de la colecistostomía percutánea ha evolucionado en las dos últimas décadas. No obstante, no es inocua su aplicación clínica en

colecistitis agudas. En la actualidad, hay aceptación cuando se utiliza como primer eslabón al tratamiento definitivo. Estudios recientes comparan las dos alternativas, colecistostomía percutánea *versus* cirugía laparoscópica. También en fase de investigación, se encuentra la colocación endoscópica de endoprótesis guiada por ecografía.

2.4.3 Tratamiento inicial exclusivamente antibiótico

La colecistitis aguda es una patología infecciosa en el 90% de los casos. En la captura de la pantalla del formulario de la base de datos de la **Figura 6** se puede observar que en nuestro estudio recogimos los datos tanto del antibiótico administrado como de los gérmenes identificados en los cultivos realizados en el 67% de los pacientes. La magnitud del estudio que comporta esta tesis doctoral nos alcanzó para iniciar un estudio paralelo que se centra preferentemente en los gérmenes de la colecistitis aguda, los antibióticos prescritos y la adecuación de la cobertura, en un estudio denominado “Terapia antibiótica en la colecistitis aguda litiásica” y que es el tema de la tesis doctoral de la Dra. Maite De Miguel Palacios del Servei de Cirurgia General i Digestiva del Hospital del Mar.

Con relación al tratamiento, hay que destacar el papel desarrollado por la terapia antibiótica. En la actualidad este papel es incierto antes de la colecistectomía, en la medida que no ha sido posible efectuar un metaanálisis comparando tratamiento antibiótico *versus* no antibiótico. Los estudios realizados hasta la fecha no son comparativos o están focalizados en la estrategia conservadora, es decir administrando antibióticos y colecistectomía o colecistostomía percutánea posterior. Un estudio reciente demuestra fracaso del 20% en terapia antibiótica cuando se actuó en intervenciones urgentes y con recurrencia de síntomas del 10% tras cese de su administración. Por otro lado, el mismo estudio evidencia un rango amplio (7% al 67%) de pacientes tratados con antibioticoterapia no requiriendo colecistectomía posterior. Otro estudio de 84 pacientes reflejó que los antibióticos intravenosos no mejoran el curso clínico del paciente

hospitalizado o la resolución temprana en pacientes con colecistitis aguda leve, siendo el único que comparó el tratamiento antibiótico en la colecistitis aguda con y sin antibióticos. No obstante, este ensayo se realizó sin placebo ni fue ciego.

Los antibióticos intravenosos siguen siendo el tratamiento inicial en la colecistitis aguda antes de la colecistectomía tardía o como tratamiento definitivo, pero no hay suficiente evidencia de su efectividad por falta de concreción en las infecciones intraabdominales. En este sentido, los cultivos biliares positivos no se correlacionan con la gravedad de la colecistitis aguda que se encuentra entre 23% y 72% de los pacientes con colecistitis aguda. Los antibióticos más frecuentemente utilizados son las cefalosporinas y las fluoroquinolonas para tratar la colecistitis aguda. No obstante, resulta controvertido que el antibiótico pueda alcanzar dosis terapéuticas en la pared de la vesícula biliar, principalmente en la obstrucción biliar y los pacientes con bacteriemia. En este sentido, hay que destacar la falta de estudios con elevado grado de evidencia clínica sobre la administración de antibióticos en la colecistitis aguda, considerando los niveles de gravedad.

2.4.4 Colecistostomía Percutánea

2.4.4.1 *Historia de la colecistostomía percutánea*

La primera colecistostomía percutánea guiada por ecografía fue realizada en un paciente icterico en 1979 por Elyaderani y Gabriele[36]. En 1982 Radder, seguido un año después por Elyaderani[37], realizaron el procedimiento en pacientes con colecistitis aguda y publicaron sus resultados. La técnica fue perfeccionada por Shaver[38], y se estableció como una alternativa mínimamente invasiva para pacientes con colecistitis aguda que no son considerados candidatos para intervención quirúrgica urgente.

2.4.4.2 *Variedades de colecistostomía*

El acceso percutáneo a la vesícula biliar se realiza habitualmente bajo control ecográfico[39] dependiendo de la situación anatómica individual de la vesícula. En ocasiones, la TC se puede emplear si la ecografía no proporciona suficiente información. La mayoría de los

autores proponen un abordaje transhepático de la vesícula biliar, ya que de esta manera se reduce el riesgo de una fuga biliar a la cavidad peritoneal durante el procedimiento[40] y especialmente, tras la retirada del catéter. La maduración del trayecto es de 14 días[41]. Sin embargo, puede presentar complicaciones como un hematoma hepático o hemorragia activa y está contraindicada en pacientes con alteración de la coagulación. El catéter anclado en forma de *pigtail* fue ideado para prevenir la salida accidental del mismo. En la colecistostomía percutánea por vía transperitoneal, el principal inconveniente es la tardanza en formar el trayecto fibroso que es de 3 semanas, y la principal complicación es la pérdida del catéter que suele provocar una coleperitoneo y una peritonitis biliar.

2.4.4.3 *Indicaciones de la colecistostomía percutánea*

La colecistostomía percutánea se indica en principalmente dos escenarios clínicos:

- 1) Fracaso del tratamiento con exclusivamente antibiótico[42].
- 2) Situación clínica desfavorable para una cirugía:
 - a. Comorbilidades del paciente[8,43].
 - b. Shock séptico con disfunción orgánica[8,44].

2.4.4.4 *Resultados de la colecistostomía percutánea*

Los resultados de la colecistostomía percutánea en la colecistitis aguda son controvertidos. La revisión sistematizada más extensa publicada hasta la fecha ha sido publicada por Winbladh *et al.* y recoge 53 estudios con un total de 1.918 pacientes tratados con una colecistostomía percutánea (12 prospectivos, 41 retrospectivos). En este análisis la tasa de mejoría clínica es del 85,5%, la tasa de complicaciones es del 14,81% y la mortalidad del 15,4%[45]. Casi todos los estudios son descriptivos, excepto 3 ensayos prospectivos. No obstante, no fue hasta 2018 cuando Loozen *et al*[24], publicaron el ensayo clínico CHOCOLATE TRIAL iniciado en 2012[46], en el que evaluaron las complicaciones de la colecistostomía percutánea comparándolas con la colecistectomía en pacientes con APACHE entre 7 y 15. La colecistectomía urgente presentó un menor número de complicaciones (12 vs. 65%; $P < 0,001$) y no se hallaron diferencias

significativas en la mortalidad, que no obstante, fue 3 veces superior en la colecistostomía percutánea (3 vs. 9% $p=0,27$), probablemente en un ejemplo claro de sobre la limitación de la interpretación del valor de “p” en un ensayo clínico con población escasa o grupos muy asimétricos[47].

Colecistectomía y colecistostomía comparten la característica de ser terapéuticas dependientes del profesional que la practica y por tanto están sujetas a una curva de aprendizaje. Sin embargo, debemos tener en cuenta que mientras la curva de aprendizaje de la colecistectomía es siempre tutorizada por un colega experto (el procedimiento siempre requiere cirujano y ayudante), la colecistostomía la realiza habitualmente un solo radiólogo, y por tanto la variabilidad de los resultados incluso dentro de un mismo centro, es más amplia.

2.4.4.5 Otros tratamientos para la colecistitis aguda

Se han descritos otros tratamientos para la colecistitis aguda que están mucho menos extendidos mundialmente.

- Aspiración percutánea transhepática de la vesícula: mediante ecografía y con una aguja fina de 21-G, vía transhepática, se aspira el contenido de la vesícula biliar sin dejar drenaje. Uno de los principales inconvenientes es que la densidad de la bilis obliga a realizar más de una punción con agujas más gruesas. El éxito del tratamiento varía entre el 75 y el 95%, aunque la evidencia es muy débil, pues se apoya en series cortas de casos. En un ensayo clínico aleatorizado, resultado inferior a la colecistostomía[48–50].
- Drenaje vesicular endoscópico nasobiliar, indicado especialmente en los pacientes a los que no se les puede realizar una colecistostomía percutánea, con un éxito del drenaje que varía entre 64 y 100%, no obstante, se realiza en muy pocas instituciones [51,52].
- Colocación de un *stent* cístico vía transpapilar: está descrito en algún estudio de serie de casos en los que a través de la papila se ha colocado un *stent* en el cístico [53,54]. Las complicaciones

descritas son un 10% de recurrencia de síntomas, colangitis aguda y absceso perivesicular.

- Drenaje vesicular vía ecoendoscopia: a través del antro gástrico o del bulbo duodenal, se coloca un drenaje doble *pigtail* entre tracto digestivo y la vesícula biliar, el éxito descrito es del 100% no obstante las complicaciones, algunas muy graves, oscilan entre un 11 y 33%[55]. Un grupo coreano publicó un estudio prospectivo aleatorizado de pacientes en los que el tratamiento antibiótico fue insuficiente y comparó los resultados de la colecistostomía percutánea y del drenaje vesicular vía endoscópica. De un total de 352 pacientes con colecistitis aguda, 59 (16%) no respondieron adecuadamente a tratamiento inicial antibiótico y aleatorizaron 2 brazos: CP (30) y drenaje entero-vesicular (29). El éxito técnico fue en los 2 casos del 96% y el éxito clínico fue del 100% en la CP y del 93% en el drenaje entero-vesicular. No encontraron diferencias en la tasa de complicaciones (3% CP versus 7% drenaje entero-vesicular) y concluyen que esta técnica es apropiada en casos en los que no es posible colocar un drenaje percutáneo[55].

2.5 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

2.5.1 Parámetros para la valoración del tratamiento

Los parámetros para la valoración del tratamiento realizado en la colecistitis son:

- Complicaciones: ya sean locales, a distancia, secundarias al procedimiento realizado o a las enfermedades concomitantes.
- Mortalidad: la causa de mortalidad puede ser originada por descompensación de comorbilidades previas al episodio agudo de colecistitis como por progresión de la sepsis.
- Estancia hospitalaria: suelen aceptarse mejor los tratamientos con menor estancia hospitalaria, esto conlleva menor coste sanitario y temprana recuperación del paciente.
- Recurrencia: nuevo episodio de colecistitis aguda tras la resolución del previo, en la literatura hay casi unanimidad sobre el hecho de que está estrechamente relacionada con el tratamiento no

quirúrgico. No obstante, en casos de colecistectomía subtotal con un gran remanente vesicular en el que puedan generarse litiasis podría también ocurrir.

2.5.2 Resultados de registros

2.5.2.1 *Complicaciones de la colecistitis aguda*

Los registros más importantes de colecistitis aguda son de la NSQIP (*National Surgical Quality Improvement Program*) y del Servio Nacional de Salud de Suecia.

Los estadounidenses en una cohorte de 2013 a 2014 de su extenso programa NSQIP describen un 11% de complicaciones tras el tratamiento quirúrgico de la colecistitis[56], y recientemente han publicado datos del periodo 2014 a 2016 de 21.392 pacientes colecistectomizados en donde las complicaciones postoperatorias oscilaron entre un 5,4% y un 12%[57]. En 2019 se estudiaron las lesiones de vía biliar en una amplia cohorte de 217.775 colecistectomías. En esta serie, las colecistectomías urgentes por colecistitis aguda fueron cerca del 68% (147.609) y en ellas se registraron un 0,21% de lesiones de vía biliar[58].

El registro sueco describe entre un 11,5% y 17,3% de complicaciones postoperatorias en un registro de 15.189 colecistitis agudas. En esta serie, se describen entre un 0,17 y 0,9% de lesiones de vía biliar[59].

2.5.2.2 *Mortalidad de la colecistitis aguda*

La mortalidad en el registro sueco oscila entre un 0,15[60] y 1,3%[59] y en el NSQIP entre 0,5 y 2,4%.

2.5.3 Resultados de estudios multicéntricos.

2.5.3.1 *Complicaciones*

En un estudio multicéntrico nacional de 1.868 colecistitis agudas publicado en noviembre de 2020 se registraron un 20,6% de complicaciones (6,6% Graves)[61]. Otro estudio multicéntrico en Reino Unido describe una tasa de complicaciones entre un 2,9 y un 11%[62].

2.5.3.2 Mortalidad

En un estudio multicéntrico con 5.459 pacientes de 2017 (Japón y Taiwán) describen una mortalidad media del 1,1%[63], no obstante, si se analizan separadamente las colecistitis leves y las graves, la mortalidad oscila entre el 0,8 y el 5,4%[64]. A nivel nacional, se publicó en noviembre de 2020 un estudio de 1.868 colecistitis agudas en las que la mortalidad fue del 1,4%[61]

2.5.4 Resultados en el *Servei de Cirurgia* del Hospital del Mar

En nuestro hospital, igual que en el resto de las instituciones, la colecistitis aguda es muy prevalente. Entre los años 2010 y 2015 se intervinieron 967 colecistitis, este dato supone una media de 187 colecistitis anuales intervenidas. En las auditorias anuales realizadas en urgencias, las complicaciones de las colecistectomías urgentes se mantuvieron estables todos los años, aunque mejorables, entre 42 y 43%. Sin embargo, la mortalidad que descendía hasta el año 2014 descendía a un 1,9%, ascendió al 3,3% en 2015.



Figura 4. Evolución de la mortalidad de los pacientes con colecistitis aguda intervenidos en urgencias de Hospital del Mar.

Este fue el motivo por el cuál, en el segundo semestre de 2016, se inició el proyecto del que es parte esta tesis doctoral, dedicada exclusivamente al estudio de los factores de riesgo de la colecistitis aguda.

2.6 GUÍAS CLÍNICAS ACTUALES

2.6.1 Contexto actual de las guías clínicas sobre CA

Las guías clínicas pretenden ofrecer una visión sintética y fusionar toda la información científica sobre la colecistitis aguda, concretándola en una serie formal de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la colecistitis aguda. En PubMed la búsqueda de colecistitis aguda en el título o *abstract* de publicaciones indexadas muestra que el número de publicaciones anuales supera los 350 artículos. El inmenso número de publicaciones tiene además una heterogeneidad espeluznante en aspectos como en la selección de pacientes, las definiciones para cada variable, el diagnóstico de colecistitis aguda, la identificación del paciente de alto riesgo, o la duración del seguimiento.

2.6.2 TOKYO GUIDELINES

2.6.2.1 *Historia, versiones y descripción de sus componentes*

En este contexto tenemos que mencionar las ampliamente conocidas Tokyo Guidelines. Son pioneras en realizar una revisión exhaustiva de la literatura abarcando la definición, diagnóstico, clasificación de gravedad y tratamiento de la CAL. Tadahiro Takada[65], destacó que la evidencia científica sobre colecistitis aguda era muy escasa y de pobre calidad, y decidió solventar este problema convocando un consenso de expertos. El 1 y 2 de abril de 2006, se cerró el consenso de 46 expertos de todo el mundo (gastroenterólogos, cirujanos, epidemiólogos, médicos internistas, intensivistas y medicina de urgencias) para el manejo de la patología biliar aguda. Sus promotores proponen una estrategia de tratamiento, tras evaluar la gravedad de la colecistitis, el estado del paciente y la enfermedad subyacente, cada 4 años realizan una actualización, siendo su última edición en 2018. No obstante, en la segunda página de su primer artículo, definen que, las guías no representan el standard en la práctica clínica habitual, ellos sugieren planes terapéuticos, pero la lectura de las guías son un análisis de la evidencia actual y no como un protocolo estricto a seguir.

Las *Tokyo Guidelines* establecen tres niveles de gravedad (Grado I: leve, Grado II: moderado, Grado III: grave). En relación con el Grado I recomiendan practicar cirugía laparoscópica cuanto antes y después de la evaluación del paciente, atendiendo a los índices de Charlson y ASA, si no es posible recomiendan optar por un tratamiento conservador para la cirugía posterior. En el Grado II también sugieren la misma opción que el Grado I, pero requieren que el paciente se encuentre en un servicio quirúrgico avanzado y sugieren, además, considerar la posibilidad de una intervención de colecistectomía subtotal o abierta; también dependiendo de la valoración puede optarse por un tratamiento conservador y drenaje biliar. El Grado III, con la disfunción de órgano, se procurará recuperar su función y la administración de antimicrobianos, posteriormente consideran valorar el paciente por si podría ser tributario de una cirugía laparoscópica, también la recomendación está en la línea de realizar una intervención precoz con un equipo de especialistas experimentado; si la valoración es negativa para cirugía se optará por un tratamiento conservador y si la inflamación de la vesícula biliar no se puede controlar se practicará un drenaje biliar.

Esta clasificación, es controvertida y no ha estado validada. En ella se utilizan fuentes bibliográficas en las cuales los grupos son heterogéneos para comparar los riesgos, y además no incluyen en la valoración la etiopatogenia como factor de riesgo.

Cada nueva versión de las *Tokyo Guidelines* parece ser más “quirúrgica” que las anteriores. Esperamos impacientes la inminente publicación de las *Tokyo Guidelines 2022*.

2.6.3 WSES GUIDELINES

Escasamente satisfechos con las recomendaciones de las *Tokyo Guidelines*[66], en Agosto de 2013 el “*Scientific Board*” del segundo congreso de la WSES propuso una “*consensus conference*” para redactar las guías de la colecistitis aguda. Organizaron grupos de trabajo para búsqueda de cada uno de los siguientes temas sobre la

colecistitis aguda: diagnóstico, tratamiento, antibióticoterapia, definición de alto riesgo quirúrgico, tiempo para la colecistectomía, técnica quirúrgica, coledocolitiasis concomitante, tratamientos alternativos en los pacientes de alto riesgo quirúrgico. Hasta Julio de 2015 estuvieron discutiendo sobre las nuevas guías vía email, y el 6 de Julio de 2015 en Jerusalem (Israel) en el 3er congreso de la WSES se realizó la “conferencia de consenso” de la siguiente manera: en la primera parte, cada grupo de trabajo expuso cada una de las preguntas realizadas con el nivel de evidencia LoE y GoR, y la literatura que respalda cada una de sus conclusiones. Estas guías las exponen como una herramienta más y no como un sustituto del juicio clínico de cada caso. Constan de 36 puntos en los que se revisa toda la literatura sobre la colecistitis aguda, con un aire mucho más quirúrgico y occidental que las Tokyo Guidelines.

3 HIPÓTESIS

Partiendo de la pregunta clínica:

¿Estamos ofreciendo el tratamiento óptimo a todos los pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda?

Hemos formulado la siguiente hipótesis:

“Un estudio retrospectivo unicéntrico de una población de 1000 colecistitis agudas será capaz de aislar los factores de riesgo para identificar los pacientes más graves que se podrían beneficiar de un tratamiento alternativo a la colecistectomía urgente”.

4 OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo de tesis es analizar los factores de riesgo para complicaciones y mortalidad de los pacientes con colecistitis aguda litiásica con la intención de determinar el mejor curso de tratamiento para los pacientes más frágiles y graves.

Los objetivos específicos son:

1. Seleccionar a una población de colecistitis aguda litiásica “pura” y demostrar que la mortalidad de cada etiología es distinta.
2. Analizar los factores condicionantes de la morbilidad según las Tokio Guidelines 2018 de todos los pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda tratados en nuestro centro
3. Analizar los factores condicionantes de la mortalidad de todos los pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda tratados en nuestro centro.
4. Simplificar la elección del tratamiento de la colecistitis aguda
5. Facilitar la identificación del paciente de alto riesgo quirúrgico.
6. Valorar qué puntos de esta estrategia son aplicables en nuestra población para establecer un nuevo protocolo del manejo de la colecistitis aguda.

5 PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

El trabajo que sustenta esta tesis doctoral es un estudio clínico retrospectivo y unicéntrico, realizado en el Hospital del Mar² mediante la revisión exhaustiva de historiales clínicos electrónicos de los pacientes candidatos a su inclusión en el estudio, a partir de una base de datos prospectiva preexistente de todos los pacientes ingresados y/o intervenidos de Urgencias en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital del Mar durante 5 años.

5.2 ENTORNO DEL ESTUDIO

El Hospital del Mar es el hospital universitario del sur de la ciudad de Barcelona. Este centro es el proveedor de servicios sanitarios una población aproximada de unos 350.000 habitantes, y tiene a su cargo la atención de los habitantes de los distritos de Ciudad Vella y de Sant Martí de la ciudad de Barcelona, caracterizados por albergar una densa población excepcionalmente heterogénea, multicultural y con una importante proporción de ciudadanos añosos, frágiles y desvalidos. La edad media de los pacientes es de 59 años, pero casi el 40% de los pacientes tienen más de 70 años.

En el Hospital del Mar se forman asimismo estudiantes pre y post grado, siguiendo los estudios de formación profesional sanitaria y los estudios del Campus Universitario Mar, donde se imparten Grados de Medicina, Enfermería, Biología Humana, Bioinformática, Ingeniería Biomédica y Fisioterapia.

² <https://www.parcdesalutmar.cat/ca/hospitals/hospital-del-mar/>

Algunos de los parámetros que dimensionan el Hospital del Mar se recogen en la Tabla 2 .

El Servicio de Cirugía y del Aparato Digestivo del Hospital del Mar, está organizado desde el año 2002 en tres secciones: Cirugía General, Cirugía Colorrectal y Cirugía del Tracto digestivo Superior. Dentro de la Sección de Cirugía General, se encuadra la Unidad de Cirugía de Urgencias. La Unidad de Cirugía de Urgencias se estableció como unidad dedicada desde abril del año 2003, y desde entonces cuenta con un personal estable y una actividad asistencial, docente e investigadora propias.

Tabla 2. Parámetros dimensionales del Hospital del Mar (Barcelona)

Camas convencionales	404
Puntos de atención de hospital de día	73
Puntos de atención de urgencias	101
Consultorios	69
Gabinetes diagnósticos	21
Quirófanos	12
Salas de partos	7
Profesionales Sanitarios	2.089
Residentes MIR, BIR y PIR	265
Altas diarias de Unidades de Hospitalización	84
Pacientes atendidos diariamente en Urgencias	341
Pacientes atendidos anualmente en Urgencias	124.465
Intervenciones quirúrgicas mayores programadas diarias	39
Sesiones diarias de Radioterapia	73
Pacientes atendidos diariamente en Hospital de día	151
Pacientes atendidos diariamente en consultas externas	1185
Pacientes atendidos en Atención Primaria	616

5.3 PACIENTES

5.3.1 Criterios de inclusión

Los candidatos para ser incluidos en el estudio fueron los 963 pacientes consecutivos con el diagnóstico de colecistitis aguda formulado en la sala de urgencias o durante su ingreso en el Hospital del Mar desde enero de 2011 a diciembre de 2016.

De los pacientes candidatos se seleccionaron los pacientes para el estudio sólo si cumplían:

- 1) Tenían un diagnóstico definitivo de colecistitis aguda según la definición de las *Tokyo Guidelines* de 2013 (TG13)[67] / 2018 (TG18)[33], y/o
- 2) Recibieron el diagnóstico de colecistitis aguda litiásica en el informe de Anatomía Patológica de la vesícula extirpada.

La definición estricta de caso de estudio fue la colecistitis aguda litiásica “pura”, excluyendo todos aquellos pacientes que se operaron de colecistitis aguda pero que incurrieron en alguno de los siguientes criterios de exclusión.

Tabla 3. Criterios diagnósticos TG18/TG13 para colecistitis aguda*

A. Signos locales de inflamación, etc.	(1) Signo de Murphy (2) Masa/dolor/sensibilidad hipocondrio derecho
B. Signos sistémicos de inflamación, etc.	(1) Fiebre (2) PCR elevada (3) Recuento elevado de leucocitos
C. Hallazgos de imágenes	Hallazgos de imágenes característicos de la colecistitis aguda
Sospecha de diagnóstico	Un ítem en A + un ítem en B
Diagnóstico definitivo	Un ítem en A + un ítem en B + C

Los criterios diagnósticos TG13 de colecistitis aguda se juzgaron a partir de numerosos estudios de validación como indicadores útiles en la práctica clínica y se adoptaron como criterios diagnósticos TG18 sin ninguna modificación.

La hepatitis aguda, otras enfermedades abdominales agudas y la colecistitis crónica deben excluirse.

PCR: Proteína C reactiva.

* Traducción de la *Table 1* de [1]: Yokoe M *et al.* Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:41–54.

5.3.2 Criterios de exclusión

Todos los pacientes con cualquier diagnóstico de los siguientes que pudiera influir en el pronóstico fueron excluidos:

- Colecistitis aguda crónica o cólico biliar persistente: Con mucha diferencia el grupo de excluidos más numeroso. Corresponde a sintomatología idéntica a la colecistitis aguda pura: dolor en hipocondrio derecho que no remite con analgesia, incluso el Murphy puede ser positivo. No obstante, generalmente no se elevan reactantes de fase aguda o la alteración es mínima[4,12]. El resultado del estudio anatomopatológico describe una colecistitis crónica.
- Colecistitis aguda con colangitis concomitante: La colecistitis aguda litiásica asociada a una colangitis aguda originada en contexto de una obstrucción de la vía biliar por coledocolitiasis.
- Colecistitis aguda con pancreatitis concomitante: La colecistitis aguda litiásica que además asocia una inflamación pancreática o viceversa. El diagnóstico predominante es la Colecistitis aguda[13,14]
- Colecistitis aguda tras la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): Se trata del diagnóstico de colecistitis aguda en las 2 semanas posteriores a la realización de una CPRE, la incidencia oscila entre un 0,5 y un 1%[15,16]
- Neoplasia vesicular o biliar en el análisis de anatomía patológica: La colecistitis aguda en la que se asocia a una neoplasia biliar, ya sea incidental o conocido, tanto en la misma vesícula biliar o en la vía biliar principal.
- Colecistitis alitiásica: Se desarrollan en pacientes con traumatismos, ayuno prolongado, postoperatorio, nutrición parenteral total, diabetes, infecciones (*Leptospira spp.*, *Salmonella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Treponema pallidum*, *Actinomyces spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*,

Citomegalovirus) o en asociación a enfermedades sistémicas, como sarcoidosis o vasculitis.

- Colecistectomía añadida a una laparotomía o laparoscopia realizara por otra etiología:
- Colecistitis aguda postoperatoria: colecistitis diagnosticada en el postoperatorio de otra intervención quirúrgica.

Tras aplicar los criterios de exclusión, quedaron 725 pacientes (75% de los candidatos) para el análisis. (Figura 5). La mortalidad de cada uno de los grupos de pacientes excluidos fue registrada y analizada, pero no se registraron la totalidad de las variables del estudio para este subgrupo.

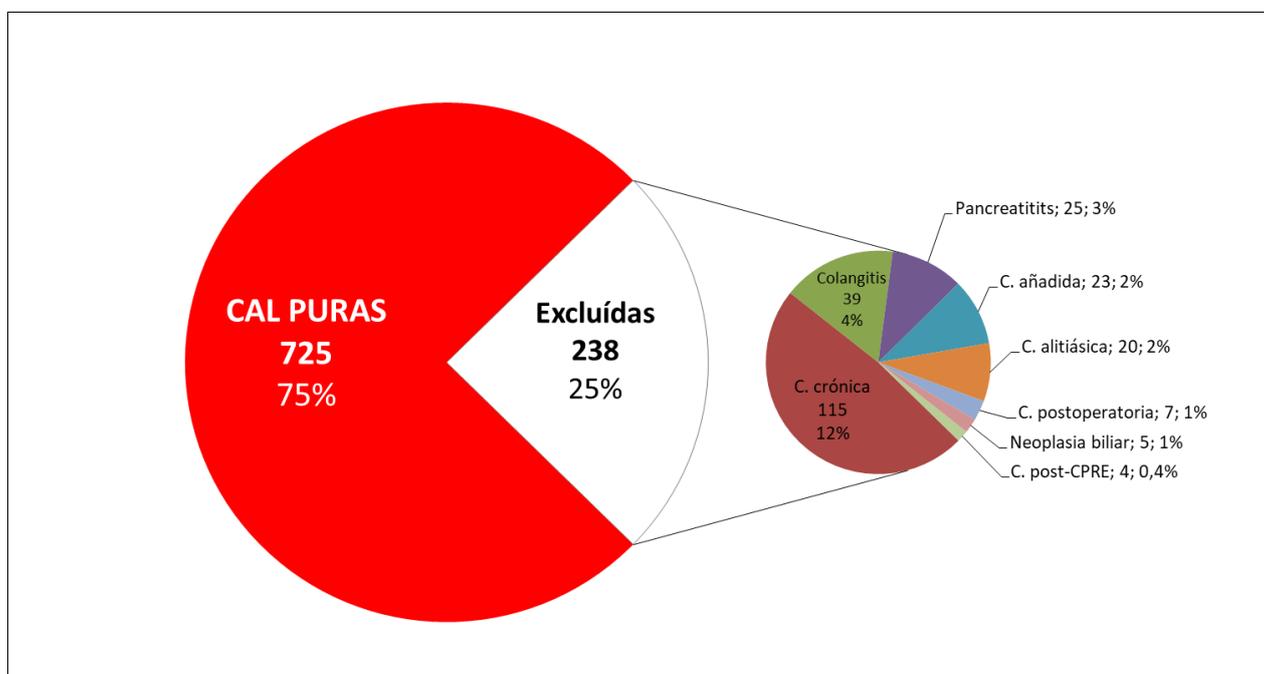


FIGURA 5. PROPORCIÓN DE PACIENTES INCLUIDOS Y EXCLUIDOS.

CAL: Colecistitis Aguda Litiásica. Colangitis: Colangitis concomitante a la CAL. Pancreatitis: Pancreatitis concomitante a la CAL. C.añadida: Colecistectomía añadida en el curso de otra intervención urgente. C. Alitiásica: Colecistitis alitiásica. C. Postoperatoria: Colecistitis como complicación postoperatoria de otro procedimiento. Neoplasia biliar: Neoplasia maligna vesicular o de la vía biliar. C. Post-CPRE: Colecistitis tras colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

5.4 MÉTODOS

5.4.1 Definiciones

Se definió como **éxito del tratamiento inicial** cuándo el tratamiento inicial realizado resolvió la CAL, el paciente pudo ser dado de alta con o sin complicaciones, pero no requirió otro procedimiento quirúrgico ni radiológico para tratar la CAL.

Se definió **fracaso del tratamiento inicial** cuando el tratamiento inicial realizado fue insuficiente para resolver la CAL y el paciente precisó otro tratamiento para curar la CAL, o bien falleció por cualquier causa dentro del mismo ingreso o en los 30 días posteriores al procedimiento.

El tipo de tratamiento inicial fue definido como Tratamiento Quirúrgico (TQ) o Tratamiento No Quirúrgico (TNQ). El TQ consistió en una colecistectomía por abordaje laparoscópico o por laparotomía. Se consideró que habían recibido TNQ aquellos pacientes en los que la CAL se trató inicial bien sólo con antibioticoterapia o bien con antibioticoterapia y una colecistostomía percutánea.

5.4.2 Variables

Los datos se extrajeron de la base de datos mantenida prospectivamente en FileMaker v.12 (Mountainview, CA, USA). Se dispuso la base de datos del estudio de forma que presentara la información en una pantalla con siete paneles distintos, cada uno de ellos con varias pestañas que a su vez dan acceso a formularios accesorios para el registro de datos (**Figura 6**).

COLECISTITIS AGUDA

Archivo Edición Vista Insertar Formato Registros Guiones Ventana Ayuda

966 Total (Desord.)

Presentación: Intervenciones Ver como: Vista previa

Data: 21/02/2012 N° Registro: 1624327 DataRegistre: 12/03/2012

NHC: 1624327 Edad: 81 Sexo: Masculino

Antecedentes: CLINICA Preop LAB Preop TTO GERMEN I ATB BOCHLER VALORACION TAG SI NO

Diagnóstico: COLECISTITIS AGUDA GANGRENOSA PERFORADA

Diagnóstico: Colección de gases y gases, Colección de gases perforada, IEC magnificada, Ileo paralítico, Anemia hemolítica-normocítica, Infección respiratoria por probable broncoaspiración, Antecedente de ictus lacunar, Parálisis, SÍ depresivo

PROCEDIMIENTOS: Colectomía total + ileorrectostomía, Colectomía, Colocación sonda nasogástrica, Sondaje vesical, IEC, Neostigmina, TAC craneal, TAC abdominal, Estancia en UCI, Perfusiones furosemida, Perfusiones noradrenalina, Perfusiones amiodarona, IEC, Neostigmina, Hemodiálisis, Transfusión de concentrados de hemáties, IEC, PCA

ANTECEDENTES: No refiere alergias medicamentosas conocidas, Nega hábitos tóxicos, ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: HTA de larga evolución, IEC estable a no fallada y no biopsiada con creatinina de 2,6-2,5 mg/dl diagnosticada hace 2 años, FGE, Anemia que ha sido tratada con darbepoetina, Ictus isquémico de perfil lacunar en junio 2010 con diarrea y parálisis facial derecha, Recuperación completa, TAC normal, Ictus de repetición, Placas de ateroma en TSA/TC sin repercusión hemodinámica, en ambas hemisferios, carotídeos, En tratamiento con antiagregantes y estatinas a dosis plenas, Síndrome depresivo, HSP en tratamiento, Enfermedad de Parkinson diagnosticada en septiembre de 2009, en tratamiento con Aclitac, Controlada por Neurología St. Vall Hebrón, Fístula colélica bilatral, MEDICACIÓN HABITUAL: Losartan 50 mg, Amelodipino 10 mg, Furosemida 40 mg, 1-1-0, Clopidogrel 75 mg, 0-1-0, Asitrect 1-1-0, Metformina 1-0-0, Omeprazol 20 mg, 0-0-1, Torvast 40 mg, 0-0-1, fexofenadina, Atorvastatina 80 mg, 0-0-1, Valproato 200 mg, 0-1-1, agomelatina, Rivastrol 0-0-1, Sinemet plus 1-1-1.

ENFERMEDAD ACTUAL:

PREOP MASA PALPABLE SI NO PREOP TAQUIPNEA SI NO
 PREOP MURPHY SI NO PREOP SIRS SI NO
 PREOP DURA > 72h SI NO PREOP FIO2 % (P.E) 0.21
 PREOP T*Ax SI NO
 TG AMINAS SI NO
 TG CONSCIENCIA SI NO
 TG PAFI < 300 SI NO UK
 TG OLIGURIA SI NO
 PREOP Gangrenosa SI NO
 PREOP enfisematosa SI NO
 PREOP Absceso Hep Pericole SI NO
 PREOP Perit biliar SI NO
 PREOP DIAGNOSTICO POR ECO SI NO

Días de dolor preingreso: Tal como conste en la nota de ingreso y según refiera el paciente

Numero de consultas previas a UCIIAS por dolor HD: Sin contar esta

HP Clínica	Germen	AMUCLV	AMP	BEA	BEPA	PRETZ	BEYA	YOPA	AMKA	HP	MEBO	BEA	BEU	CP	QUA	WADO
1624327	Klebsiella pneumoniae	S	UK	S	S	S	S	S	S	S	UK	UK	UK	UK	UK	UK

Data: 21/02/2012 Diagnóstico: COLECISTITIS AGUDA GANGRENOSA Procedimiento: Intervención Quirúrgica Reintervención: SI NO 001 SI NO Tratamiento quirúrgico: COLECISTECTOMIA Cirujía: Courtier Bonafont, SI NO Exitus: SI NO

CLASIFICACION: COLE PURA COLIC PERSISTENT/CRONICA PANCREATITIS POSTOPERATORIA POST CPRE ALTASICA COLANGITIS NEOPLASIA GEST AFEGIT POST ATB/PC

Figura 6. Hoja de registro de datos del estudio. Esta es una de las hojas de la base de datos del estudio que condensa la información en una pantalla con siete paneles distintos, cada uno de ellos con varias pestañas que a su vez dan acceso a formularios accesorios para el registro de datos. Aplicación FileMaker™ v.12 (Mountainview, CA, USA).

En el Anexo 1 se expone un despiece de los formularios de captura de datos en los que se aprecia la distribución y contenido de los distintos paneles de datos.

La primera explotación de datos y la estadística descriptiva básica, especialmente la distribución de frecuencias por grupos y subgrupos, se realizó inicialmente y de forma interactiva en esta base de datos, antes de su explotación más completa en la aplicación *IBM SPSS Statistics v.22 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics, Armonk, NY, USA)*.

El conjunto inicial de variables incluye datos demográficos, tipo de intervención, días de ingreso hospitalario y complicaciones.

El registro de cada paciente se completó retrospectivamente con datos de laboratorio, microbiología, antibioticoterapia, duración de la cirugía, procedimientos añadidos (colangiografía intraoperatoria, coledocotomía, hernioplastia entre otros), clasificación según las normas establecidas en las TG18, las comorbilidades preoperatorias fueron clasificadas por el *Charlson Comorbidity Index* (CCI)[9] (Tabla 5). En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. La predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectuaría añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Como sea que en nuestro estudio el seguimiento ha sido inferior, no se ha corregido el CCI por la edad.

El riesgo quirúrgico global se registró según la puntuación dada por el anestesiólogo de guardia siguiendo los ejemplos de la clasificación actualizada [10] de la clásica ASA-PS (*American Society of Anesthesia Physical Status*) [11], tal como se registra rutinariamente en el formulario electrónico de Anestesia en todas las intervenciones de nuestro centro. Todos los pacientes fueron intervenidos con carácter de urgencia, aunque no se incluyó rutinariamente la clasificación “U” en el registro de Anestesia. Obviamente no se registró a ningún paciente en la nueva categoría ASA VI. (Tabla 4)

Tabla 4. Sistema de clasificación del estado físico según la ASA*

Clase	Definición (SIN CAMBIOS)	Ejemplos que incluyen pero no se limitan a: (NUEVO)
ASA I	Un paciente sano normal	Sano, no fumador, abstinencia o ingesta mínima de alcohol
ASA II	Enfermedad sistémica leve	<i>Enfermedades leves sin limitación funcional importante</i> Fumador activo Consumo social de alcohol Embarazada Obesidad (30 < IMC <40) Diabetes o hipertensión arterial bien controladas
ASA III	Enfermedad sistémica grave	<i>Enfermedades con limitación funcional importante.</i> Una o más enfermedades de gravedad moderada o severa. Diabético mal controlado Obesidad mórbida (IMC ≥ 40) Estado post-infarto de miocardio o accidente cerebrovascular sin complicaciones residuales (> 3 meses). Reducción moderada de la fracción de eyección. Hepatitis. Dependencia del alcohol Portador de marcapasos Enfermedad tiroidea sintomática. Insuficiencia renal en hemodiálisis Epilepsia no controlada (varias crisis por año) Insuficiencia cardíaca congestiva con ortopnea y/o edema pulmonar EPOC
ASA IV	Enfermedad sistémica grave con riesgo constante para la vida	Sepsis Arritmia cardíaca o valvulopatía cardíaca no controlada ICC o EPOC grave Epilepsia no controlada Diabetes insulino dependiente no controlada. Estado post-infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (< 3 meses)
ASA V	Paciente moribundo sin esperanza de sobrevivir sin cirugía	Ruptura de aneurisma torácico o abdominal Accidente traumático masivo Hemorragia intracraneal con síntomas de efecto de masa Isquemia intestinal con
ASA VI	Paciente con muerte cerebral declarada	Candidato a trasplante de órganos.
U	Se añadirá "U" tras la puntuación si se trata de una intervención urgente	

* *American Society of Anesthesiologists. As Approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014, and last amended on December 13, 2020.*

Tabla 5. Índice de Clasificación de Comorbilidades de Mary Charlson (versión original) *

Condición	Detalles	Puntos
Infarto de miocardio:	Debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca:	Debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica:	Incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular:	Pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia:	Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica:	Debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo:	Incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal:	Incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un <i>ulcus</i> y aquellos que tuvieron hemorragia por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve:	Sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes:	Incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía:	Evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa:	Incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dL objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana:	Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida:	Incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia:	Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma:	Incluye todos los linfomas, Waldeström y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa:	Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis		6
Sida definido:	No incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =		

* Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83. [21]

La variable principal del estudio fue la mortalidad tras el tratamiento inicial indicado. Se consignaron con *exitus laetalis* tanto los pacientes que fallecieron durante el mismo ingreso hospitalario tras el diagnóstico de colecistitis aguda, como aquellos que fallecieron dentro o fuera del hospital en los siguientes 30 días a su ingreso.

Las variables secundarias fueron todas las complicaciones desde el momento del inicio del tratamiento tanto leves como graves según la clasificación original de Clavien-Dindo[68]. Asimismo, se calcularon para cada paciente el índice de complicaciones postoperatorias descrito por Gutt *et al.* [69] en uno de los ensayos clínicos de CAL más citado de la literatura y el índice publicado por Büchler, creado específicamente para detallar las complicaciones tras cirugía de la colecistitis agudas [70]. Los baremos de resultados postoperatorios fueron extrapolados para evaluar los resultados del subgrupo de **pacientes no quirúrgicos**.

Tabla 6. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones quirúrgicas*

I	Cualquier desviación de la normalidad que altera el curso natural del posoperatorio sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista. Se permiten los siguientes regímenes terapéuticos en esta categoría: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. También se incluyen las dehiscencias por infección de herida
II	Complicaciones que requieren tratamiento farmacológico con otros medicamentos no mencionados en la categoría I. También incluye transfusiones de sangre y nutrición parenteral total
III	Complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista
IIIa	Intervención que no requiere anestesia general
IIIb	Intervención que requiere anestesia general
IV	Complicación que compromete la vida del paciente y requiere manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Incluye complicaciones del sistema nervioso central
IVa	Disfunción de un solo órgano. Incluye la diálisis
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte del paciente
Sufijo "d"	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, se agrega el sufijo "d" (por discapacidad) al grado de complicación respectivo. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento para evaluar completamente la complicación

5.4.3 Introducción y validación de los datos

5.4.3.1 Fuente inicial de datos

La fuente original de datos para identificar los pacientes que bien habían ingresado con el diagnóstico de colecistitis aguda, o bien habían sido intervenidos de colecistitis aguda, fue la base de datos de cirugía de urgencias que desde el año 2002 se mantiene en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital del Mar.

5.4.3.2 Importación y validación de los pacientes candidatos

Se importaron todas las colecistectomías realizadas y los pacientes ingresados con diagnóstico de colecistitis aguda durante los años 2011 a 2016 ambos incluidos y añadimos todas las variables del CCI, *Tokyo Guidelines*, parámetros analíticos, tratamiento realizado, detalles de la microbiología, así como el antibiótico recibido y el seguimiento.

5.4.3.3 Selección de pacientes a incluir

La selección de pacientes inicial fueron todas las colecistectomías urgentes realizadas y todos los ingresos por colecistitis aguda. A posteriori, en vista a los distintos tipos de colecistitis que requirieron colecistectomía, se incluyeron las variables que indicaron cada una de las colecistitis agudas y solamente escogimos las “puras” para el análisis de los factores de riesgo.

5.4.3.4 Relleno del formulario individual de datos para cada paciente

Los 2 primeros años del estudio fueron exclusivamente para la introducción de los 963 pacientes, resolución de dudas y exposición de uno a uno de los casos que generaban dudas en la distribución de diagnósticos para consensuar su clasificación exacta.

5.4.4 Métodos estadísticos

Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, demostrando que ninguna de ellas se distribuyó de normalmente y por tanto, sus valores se expresan como mediana y rango intercuartil (25-75 RIQ), como recomiendan Sackett et al. [71]

Para evaluar la significación de las diferencias entre las medias de las variables se utilizaron pruebas no paramétricas U-Man-Whitney para dos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis [72] para tres grupos.

La asociación entre variables cualitativas para complicaciones entre grupos se evaluó con la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según estuviera indicado. El aumento de riesgo de un evento asociado a una variable se expresó mediante su *Odds-Ratio* (OR) y el correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Se elaboró modelo predictivo de mortalidad y de complicaciones mediante análisis multivariante utilizando la técnica de regresión logística binaria, con entrada condicional progresiva paso a paso con una *F-to-enter* de 0.5, sin alterar las condiciones basales de la admisión y se rechazaron las variables con diferencias no significativas en el análisis univariante, tal como se recomienda en Katz *et al.*[73] Se compararon los distintos métodos predictivos mediante sus curvas de características funcionales (Curvas ROC ó *Receiver-operating characteristic*) y las curvas se compararon entre sí mediante el método DeLong[74,75].

Como se trata de un estudio retrospectivo y los grupos de tratamiento fueron marcadamente asimétricos, se re-analizaron los datos mediante *Propensity Score Matching* [76] emparejando por gravedad según las variables de riesgo significativas identificadas en el estudio multivariante de la mortalidad y complicaciones graves para así reducir las probabilidades de sesgo. [77]

Se evaluó la tasa de *Failure-to-Rescue* (FTR) como indicador de calidad de la atención global a los pacientes con CAL, que tal y como fue descrito por Silber *et al.* es la proporción de mortalidad en los pacientes que tienen alguna complicación.[78,79]

5.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio ha sido aprobado por la C.E.I.C del Hospital del Mar y se clasificó como un estudio no clínico. (Ver ANEXO II)

En conformidad con los preceptos indicados en la orgánica ley de protección de Personal datos de España (BOE 15/1999), todos los datos recogidos en la base de datos clínicos han sido totalmente anonimizada y todos los archivos se guardan encriptados.

Se han registrado los 2 artículos publicados con los resultados de esta tesis en el registro realizado del estudio clínico en *Clinical Trials* (NCT04744441 y NCT05135299).

6 RESULTADOS

6.1 DEMOGRAFÍA

La mediana de edad fue de 69 años (RIQ: 53-80) y el 26% fueron mayores de 80 años. El 52,6% de los pacientes fueron varones y el 47,4% mujeres. (Tabla 1).

Si segmentamos la edad de la serie en décadas, la CAL es más frecuente en mujeres hasta los 60 años. A partir de los 70 años se igualan los porcentajes de CAL en ambos sexos, incrementando el porcentaje en varones hasta los 90 años. A mayor edad, mayor incidencia de CAL en ambos sexos (**Figura 7**).

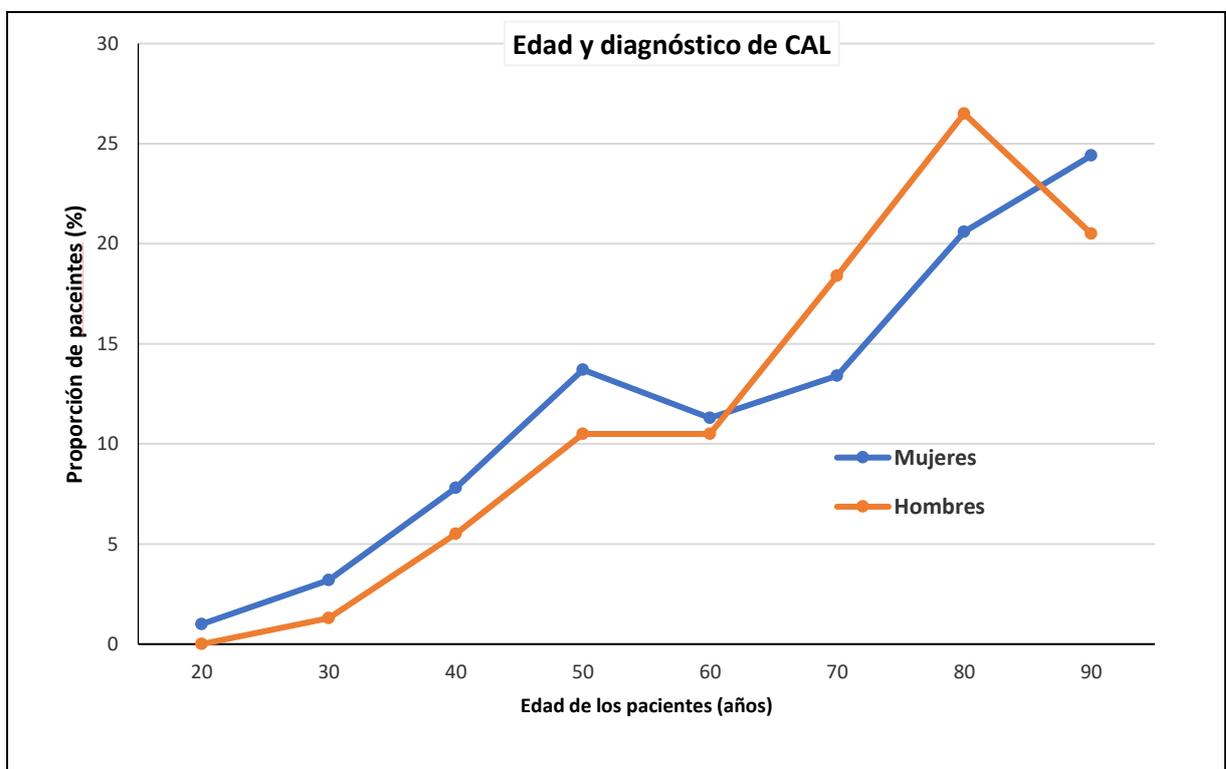


Figura 7. Diagnósticos de CAL según la edad y el sexo.

6.2 GRAVEDAD DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

6.2.1 Gravedad según la puntuación ASA PS

La mayoría de los pacientes fueron clasificados como ASA II (50,6%) ó ASA III (31,7%) (Figura 8-A). Los pacientes clasificados como ASA I y ASA II tenían una proporción similar de varones y mujeres. Sin embargo, tal como se puede apreciar en la figura, a partir de ASA III fue más prevalente el sexo masculino (Figura 8-B).

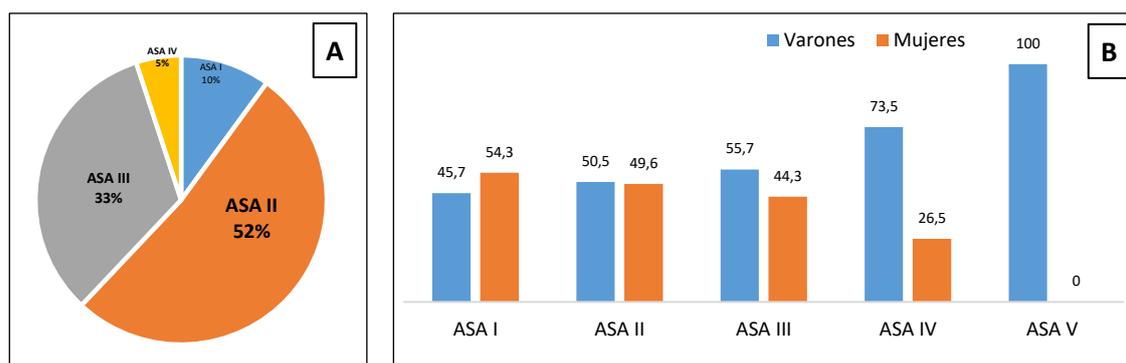


Figura 8. Proporción de pacientes en cada categoría según la clasificación ASA-PS (Panel A) y distribución por género (Panel B).

6.2.2 Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)

La mitad de los pacientes con CAL (355; 49%) no presentó ningún antecedente relevante para el pronóstico según el CCI. De los que presentaron alguna comorbilidad, la mayoría obtuvieron puntuaciones bajas en el CCI. Así, la mediana de puntuación CCI de la serie fue de 1 (RIQ 0-2)(Tabla 7). Las dos comorbilidades que destacan en frecuencia son la diabetes *mellitus* sin daño tisular y la insuficiencia cardíaca. El grupo de patologías más prevalentes está constituido por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad vascular y cerebrovascular, la insuficiencia renal crónica y el infarto agudo de miocardio. El resto de los antecedentes patológicos son mucho menos frecuentes y no afectan a más del 5% de la población estudiada (Figura 9). Según las TG18, los pacientes de bajo riesgo son los que tienen 5 o menos puntos del CCI (330; 45% de nuestra serie) y de alto riesgo los que tienen 6 o más puntos (43; 6% de nuestra serie) (Figura 10). Los pacientes con CCI>5 fueron mayoritariamente varones 76,2% vs. 23,8% y el 80% tuvieron una edad entre los 70 y 90 años.

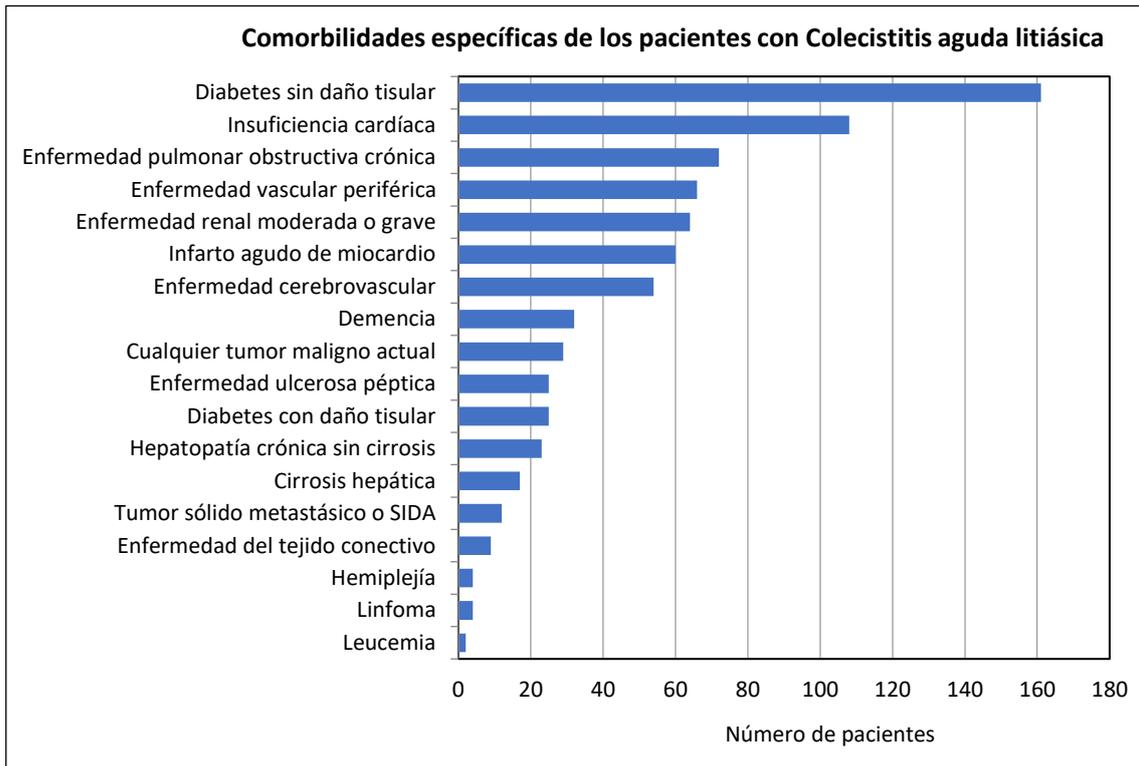


Figura 9. Distribución de frecuencias de los antecedentes patológicos incluidos en el CCI. (Índice de Comorbilidad de Charlson) [80]

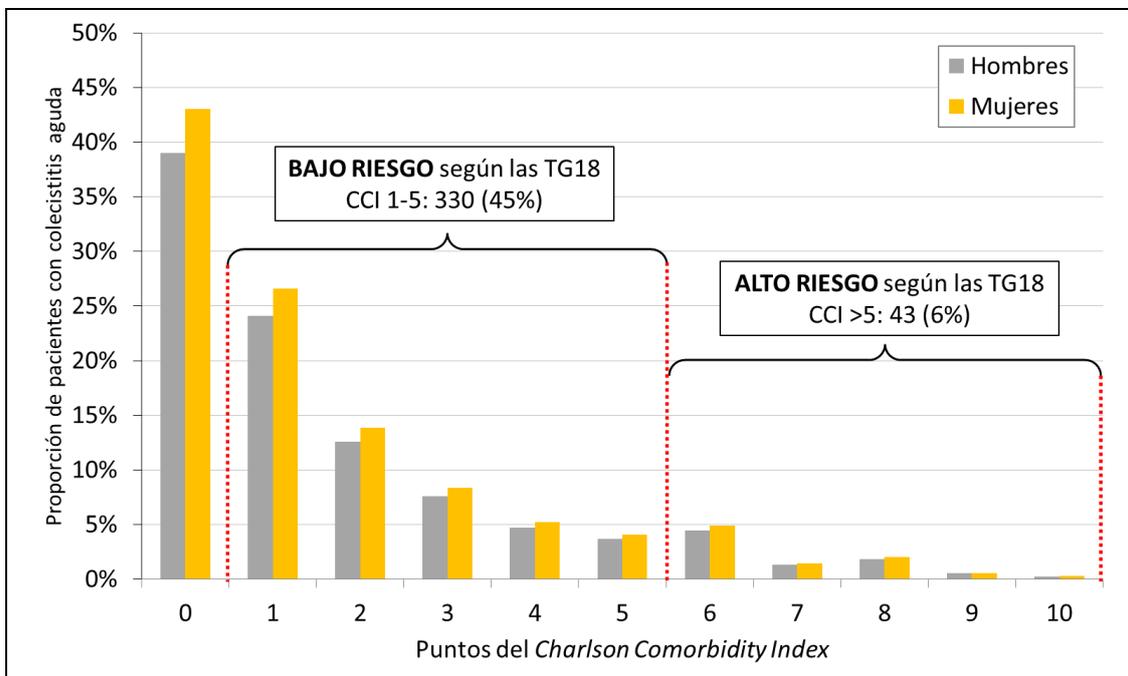


Figura 10. Distribución de pacientes según la puntuación del CCI. (Índice de Comorbilidad de Charlson) [80]

Tabla 7. Descripción general de la serie.

Variable	Valor		
Edad, años* [M (RIQ)]	69 (27)		
Sexo	Femenino (% , n)	47,4% (344)	
	Masculino (% , n)	52,6% (381)	
Charlson Comorbidity Index [M (RIQ)]	1 (2)		
Gravedad según TG18 (% , n)	I	20,6% (149)	
	II	39,2% (284)	
	III	40,3% (292)	
Puntuación ASA PS (% , n)	I	9,7% (70)	
	II	50,6% (367)	
	III	31,7% (230)	
	IV	4,7% (34)	
	V	0,1% (1)	
Tratamiento inicial (% , n)	Laparoscopia	89,3% (623)	
	Quirúrgico	Laparoscopia convertida	14% (95)
		Laparotomía	10,7% (75)
		NO quirúrgico	Antibiótico exclusivo
		Colecistostomía percutánea	1,8% (13)

M (RIQ): Mediana (Rango intercuartil). TG18 *Tokyo Guidelines* 2018 [81]. ASA-PS: *American Society of Anesthesiologists Physical Status*.

6.2.3 Gravedad de la CAL según las TG18

Según la clasificación de las TG18, el 20,6% de los pacientes de nuestra población fueron CAL leves, el 39,2% fueron CAL moderadas y el 40,3% CAL graves. No se identificaron diferencias significativas entre sexos al analizar cada uno de los grupos de gravedad de CAL (Tabla 7). Sin embargo, el 60% de las CAL graves se diagnostican con una edad superior a los 70 años, tal y como se ilustra en la **Figura 11**, y su frecuencia aumenta con la edad de forma exponencial ($R^2=0,94$).

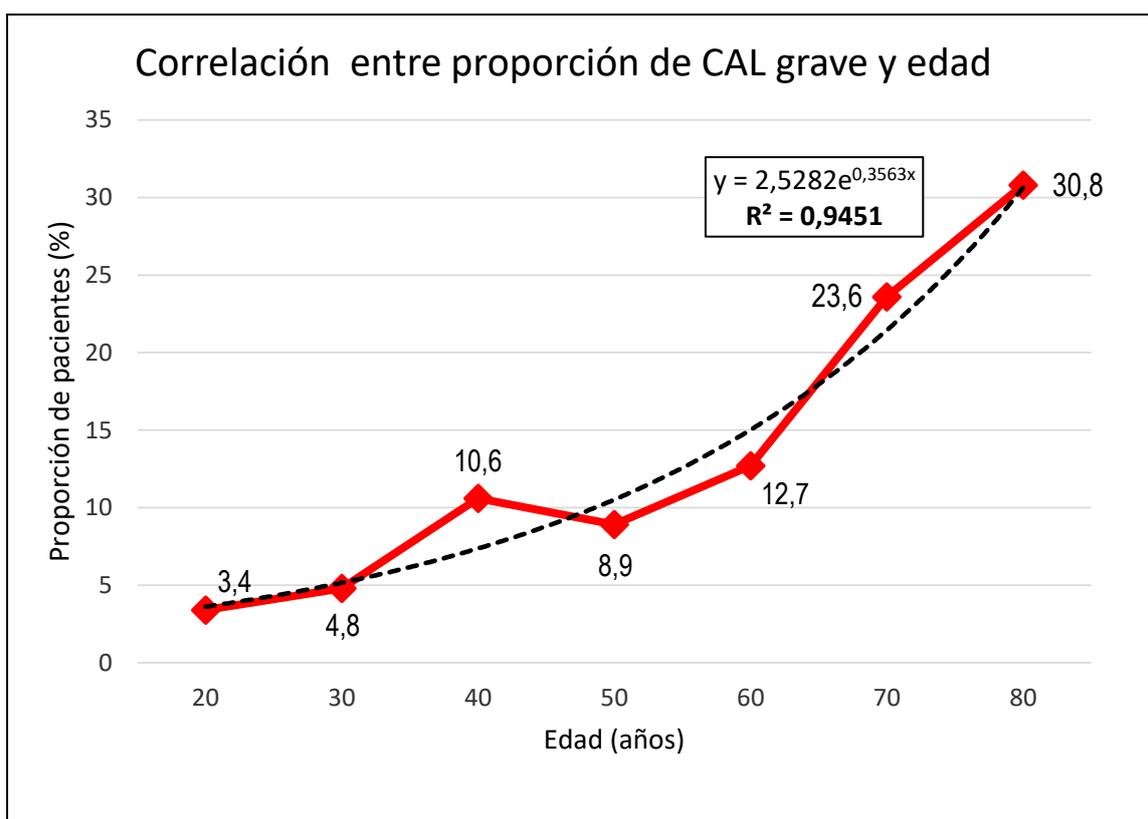


Figura 11. Correlación entre la proporción de pacientes graves para cada década de edad. Las frecuencias de las proporciones de CAL Grave (según TG18) -línea roja- se ajustan estrechamente a una curva exponencial - línea de trazos- ($R^2=0,94$).

Tabla 8. Gravedad de la CAL* y género.

Gravedad de la CAL	Varones	Mujeres	P
CAL leve	53% (79)	47% (70)	0,486
CAL moderada	53,5% (152)	46,5(132)	0,366
CAL grave	51,4% (150)	48,6%(142)	0,327

CAL: Colecistitis aguda litiásica

En la Tabla 3 se detallan las frecuencias de cada uno de los factores que utilizan las TG18 para clasificar la gravedad de la CAL. En orden descendente, el más frecuente fue la presencia de signo de Murphy (58,2%), seguido de dolor de una evolución superior a 72h (37,1%), la mediana de días de sintomatología antes de su ingreso fue de 3 días (RIQ: 2-5). Con proporciones descendentes, aparecen la presencia de masa palpable (23,6%), la disfunción neurológica (20,1%), la leucocitosis > 18000/mm³ (19,3%), signos de complicación locales en

la prueba de imagen (11,6%), la insuficiencia renal (11,4%), oliguria (6,1%), disfunción cardiovascular (4,1%), disfunción hematológica (3,6%) e insuficiencia respiratoria (2,6%).

Tabla 9. Parámetros de gravedad según las TG18*.

Grado - TG18	Alteración	% (n)
Grado II (39%)	Dolor superior a 72h	37,1% (269)
	Masa palpable	23,6% (171)
	Signo de Murphy positivo	58,2% (422)
	Leucocitosis > 18000 / mm ³	19,3% (140)
	Complicaciones locales	11,6% (84)
Grado III (40%)	Disfunción cardiovascular	4,1% (30)
	Disfunción neurológica	20,1% (146)
	Disfunción hepática	14,2% (103)
	Disfunción renal	11,4% (140)
	Oliguria	6,1% (44)
	Disfunción respiratoria	2,6% (19)
	Disfunción hematológica	3,6% (26)

TG18: Tokio Guidelines 2018 [81].

Cabe destacar el contraste de nuestra población entre las distintas escalas de medida de la gravedad en el momento de realizarse el diagnóstico. Si nos limitamos a la clasificación según la ASA PS y según el CCI, la mayoría de nuestros pacientes no se hallan aquejados de una enfermedad grave, ni lastrados por un elevado número de comorbilidades. Sin embargo, la clasificación de gravedad de la TG18, aun incluyendo al CCI en su cálculo, clasifica como graves a un masivo 40% de nuestros pacientes.

6.3 TRATAMIENTOS REALIZADOS A LOS PACIENTES CON CAL

6.3.1 Tratamiento quirúrgico vs. Tratamiento no quirúrgico.

De las 725 CAL puras, a 689 (95%) se les practicó una colecistectomía y sólo en 36 pacientes (5%) se optó por el Tratamiento NO Quirúrgico. En este grupo de Tratamiento NO Quirúrgico, 27/36 (75%) se trataron exclusivamente con antibióticos y a 9/36 (25%) se les indicó una colecistostomía percutánea. La evolución desfavorable de algunos pacientes inicialmente tratados sólo con antibióticos conllevó a realizar 4 colecistostomías percutáneas adicionales, alcanzando un total de 13 colecistostomías percutáneas. Además, a un reducido subgrupo de 9 pacientes, algunos tratados inicialmente con colecistostomía y otros con antibioticoterapia, se les acabó practicando una colecistectomía de rescate por mala evolución. En total se practicaron 698 (96,2%) colecistectomías (Figura 12).

Tabla 10. Características de los pacientes con TQ vs. TNQ inicial.

Variables	TQ N=689 (95%)	TNQ N=36 (5%)	P	
Edad (años)*	69 (27)	81 (19)	0,001	
Sexo, % (n)	Femenino	95,6% (329)	4,4% (15)	0,295
	Masculino	94,5% (360)	5,5% (21)	0,295
Charlson Comorbidity Index [M (RIQ)]	0 (2)	3 (4)	0,001	
Gravedad según las TG18 % (n)	Grado I	97,3% (145)	2,7% (4)	0,105
	Grado II	95,4% (271)	4,6% (13)	0,421
	Grado III	93,5% (273)	6,5% (19)	0,083
ASA SP, % (n)	I	100% (70)	0%	0,001
	II	98,1% (370)	1,9% (7)	0,001
	III	92,6% (225)	7,4% (18)	0,001
	IV	67,6% (23)	32,4% (11)	0,001
	V	100% (1)	0%	0,001

M (RIQ): Mediana (Rango intercuartil)

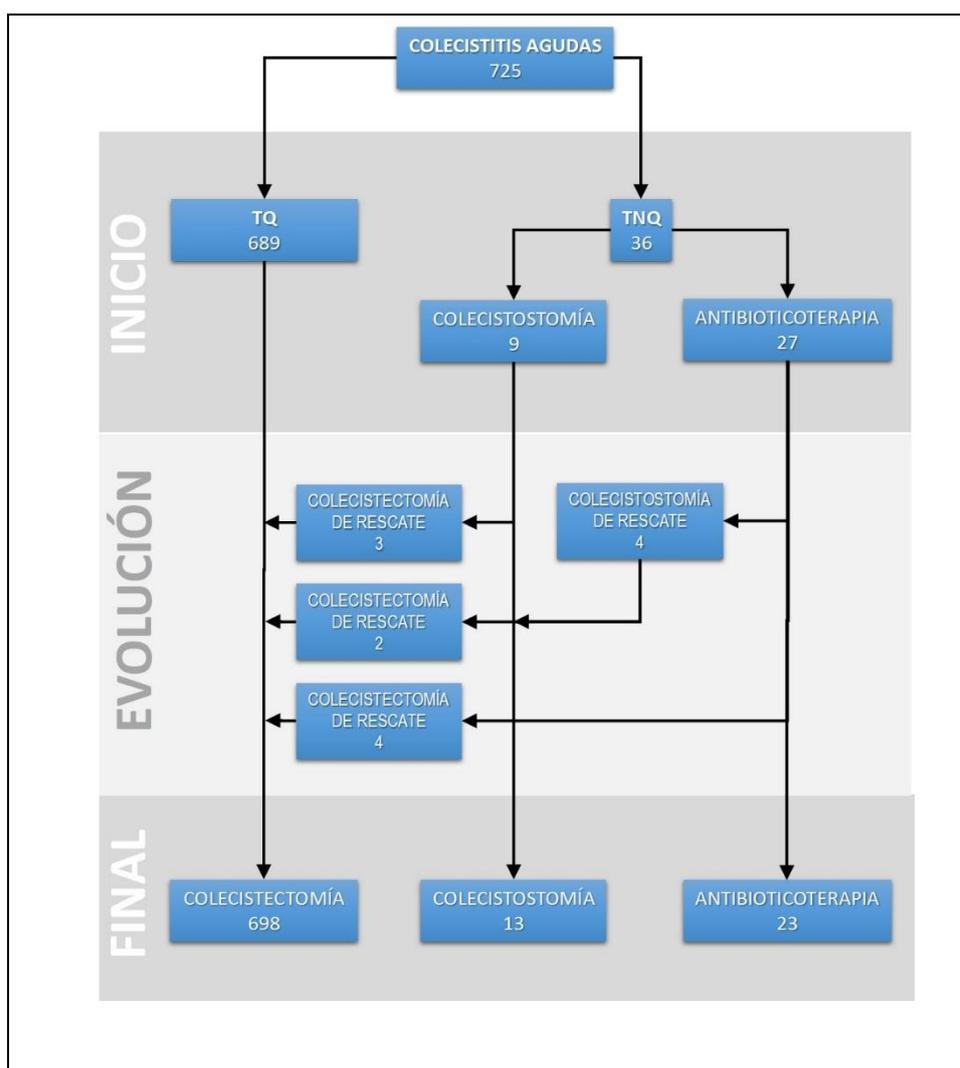


Figura 12. Flujo de pacientes según el tratamiento.

TQ: tratamiento quirúrgico. TNQ: tratamiento no quirúrgico.

Colecistostomía de rescate: evolución tórpida con exclusivamente antibioticoterapia endovenosa en la que se indica la colocación de una colecistostomía percutánea. Colecistectomía de rescate: evolución tórpida con TNQ en el que se decide cambio a TQ.

El abordaje quirúrgico de la CAL fue vía laparoscopia en el 90% de los pacientes intervenidos. La tasa de conversión por dificultad técnica fue del 14%. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente al inicio fueron 12 años más jóvenes y con un CCI 3 veces menor. A mayor ASA menor porcentaje de TQ inicial (Tabla 10).

Las CAL no intervenidas fueron en un 53% CAL graves, un 36% CAL moderadas y un 11% CAL leves.

Se colecistectomizaron el 100% de los pacientes con antecedentes patológicos de hemiplejía, linfoma, leucemia y enfermedad de tejido conectivo. Las enfermedades con mayor tasa de TNQ fueron la diabetes con daño tisular (25%), seguido de los pacientes con cardiopatía (IAM e ICC) y vasculopatía periférica, EPOC, enfermedad renal moderada-grave y cirrosis hepática. (Tabla 11)

Tabla 11. Comorbilidades según el *Charlson Comorbidity Index*: TQ vs. TNQ inicial. %(n)

Variables		TQ N=689 (95%)	TNQ N=36 (5%)	P
Diabetes	Diabetes sin lesión tisular	94,9% (129)	5,1% (7)	0,527
	Diabetes con lesión tisular	75% (18)	25% (6)	0,001
Cirrosis hepática		88,2% (15)	11,8% (2)	0,205
Hemiplejía		100% (4)	0%	0,815
Leucemia		100% (2)	0%	0,903
Linfoma		100% (4)	0%	0,815
Cualquier tumor maligno		89,7% (26)	10,3% (3)	0,169
Demencia		71,9% (23)	28,1% (9)	0,001
Enfermedad renal moderada-grave		87,3% (55)	12,7% (8)	0,009
EPOC		87,1% (61)	12,9% (9)	0,005
Enfermedad tejido conectivo		100% (9)	0%	0,631
Enfermedad ulcerosa péptica		96% (24)	4% (1)	0,644
Hepatopatía crónica sin cirrosis		91,3% (21)	8,7% (2)	0,318
Insuficiencia cardiaca congestiva		85,8% (91)	14,2% (15)	0,001
Infarto agudo de miocardio		83,3% (50)	16,7% (10)	0,001
Enfermedad vascular cerebral		88,9% (48)	11,1% (6)	0,044
Enfermedad vascular periférica		84,5% (55)	15,4% (10)	0,001
Tumor metastásico / SIDA		91,7% (11)	8,3% (1)	0,460

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

En la Tabla 12 se ilustra el análisis de cada uno de los factores de riesgo para la clasificación de gravedad de la CAL según las TG18, se ha identificado que las variables con mayor porcentaje de TNQ han sido la oliguria (13,6%), seguido de la insuficiencia renal (10,8%), la leucocitosis >18000/mm³ (10,7) y el shock séptico (10%).

Tabla 12. Componentes TG18: TQ vs. TNQ inicial.

Variables	TQ N=689 (95%)	TNQ N=36 (5%)	P
¶G-Duración > 72h síntomas	92,6% (249)	7,4% (20)	0,009
§G-Leucocitosis > 18000/mm ³	89,3% (125)	10,7% (15)	0,001
TG-Signo de Murphy	96,4% (407)	3,6% (15)	0,025
¶G-Masa palpable	95,6% (163)	4,7% (8)	0,538
¶G-Progresión inflamación local	91,7% (77)	8,3% (7)	0,063
¶G-Disfunción cardiovascular	90% (27)	10% (3)	0,169
¶G-Disfunción hematológica	96,2% (25)	3,8% (1)	0,626
¶G-Disfunción neurológica	95,9% (140)	4,1% (6)	0,415
¶G-Disfunción renal	89,2% (74)	10,8% (9)	0,015
¶G-Oliguria	86,4% (38)	13,6% (6)	0,012
TG-Disfunción hepática	91,3% (94)	8,7% (9)	0,050
¶G-Disfunción respiratoria	94,7% (18)	5,3% (1)	0,268

Los pacientes con TNQ inicial tuvieron una peor función renal (Cr 1,1mg/dL vs.0, 81mg/dL) y mayor INR (1,18 vs. 1,13). No se hallaron diferencias en los parámetros de laboratorio restantes. El 92% de los pacientes con SIRS se intervinieron quirúrgicamente (Tabla 13).

Tabla 13. Datos de laboratorio y SIRS: TQ vs. TNQ inicial.

Variables	TQ N=689 (95%)	TNQ N=36 (5%)	P
SIRS	91,6% (208)	8,4% (19)	0,012
Temperatura (°C)*	36,3 (1,1)	36,7 (2,2)	0,244
Bilirrubina (mg/dL)*	0,86 (1,13)	1,4 (1,84)	0,147
GOT (UI/L)*	27 (43)	58 (175)	0,093
GGT (UI/L)*	134 (219)	138 (166)	0,144
FA (UI/L)*	93 (76)	161 (224)	0,126
Creatinina (mg/dL)*	0,81 (0,43)	1,1 (1,12)	0,017
INR*	1,18 (0,29)	1,33(0,4)	0,002
Lactato (gr/dL)*	1,5 (0,9)	1,45 (1,4)	0,906
Leucocitos (UI/mm ³)*	13800 (6520)	17480 (13310)	0,048
Lipasa (UI/L)*	27 (20)	30 (29)	0,442
PaO ₂ (mmHg)*	99 (1)	99(3)	0,825
PCR (mg/dL)*	14,4 (26)	21 (26,8)	0,086
Plaquetas (UI/mm ³)*	223x10 ³ (109x10 ³)	212x10 ³ (144x10 ³)	0,725

*Mediana (Rango intercuartil)

6.3.2 Tratamiento quirúrgico: abordaje

La forma de abordaje mayoritario (90%) para los pacientes con colecistitis aguda litiásica en nuestro centro es la vía laparoscópica.

Los pacientes que se intervinieron mediante abordaje abierto (10%) fueron pacientes con mayor gravedad, usualmente con necesidad de soporte metabólico con amins vasoactivas en el pre y peroperatorio. El 64% de los pacientes en los que se optó por un abordaje abierto por laparotomía subcostal de entrada, fueron CAL graves y con puntuaciones ASA mayores que los pacientes con abordaje laparoscópico inicial. El 82% de los pacientes con abordaje inicial abierto fueron clasificados como ASA III-IV y su mediana de edad fue de 81 años, sin observarse diferencias respecto al sexo (Tabla 14).

Tabla 14. Características de los pacientes.

Variables		Laparoscopia N=623 (90%)	Abierto N=75 (10%)	P
Edad (años)*		67 (27)	81 (13)	0,001
Sexo	Femenino	89,7% (295)	10,3% (34)	0,994
	Masculino	89,5% (322)	10,6% (38)	0,994
<i>Charlson Comorbidity Index</i>		0(2)	2 (2)	0,001
Gravedad según las TG18	Grado I	96,6% (140)	5 (3,4%)	0,006
	Grado II	91,9% (249)	8,1% (22)	0,138
	Grado III	83,5% (228)	16,5% (48)	0,001
ASA PS	I	98,6% (69)	1,4% (1)	0,001
	II	97% (353)	3% (11)	0,001
	III	78,4% (174)	20,7% (46)	0,001
	IV	52,2% (12)	47,8% (11)	0,001
	V	0%	100% (1)	0,001

No sólo la gravedad del paciente condicionó la elección de la vía laparotómica, sino que también alguno de los antecedentes patológicos registrados en el índice de comorbilidad de Charlson están en proporciones significativamente distintas en los pacientes en los que se escogió un abordaje abierto inicial. El análisis de cada uno de los componentes del CCI en relación con el abordaje realizado la mitad de los pacientes con hemiplejía recibió un abordaje abierto ($P=0,035$), seguido de un tercio de los pacientes con tumor metastásico concomitante ($P=0,018$), enfermedad vascular periférica (25%) y EPOC (24,6%) (Tabla 15).

El resto de los antecedentes patológicos del índice de comorbilidades de Charlson no están sobrerrepresentados en el grupo de abordaje inicialmente abierto.

Tabla 15. Comorbilidades y abordaje laparoscópico vs. laparotómico

Variables	Laparoscopia N=623 (90%)	Abierto N=75 (10%)	P	
Diabetes	Sin lesión tisular	87,6% (113)	12,4% (16)	0,373
	Con lesión tisular	83,3% (15)	16,7% (3)	0,667
Cirrosis hepática	80% (12)	20% (3)	0,035	
Hemiplejía	50% (2)	50% (2)	0,035	
Leucemia	100% (2)	0%	0,886	
Linfoma	75% (3)	25% (1)	0,632	
Cualquier tumor maligno	76,9% (20)	23,1% (6)	0,097	
Demencia	76% (19)	24% (6)	0,037	
Enfermedad renal moderada-grave	76,4% (42)	23,6% (13)	0,004	
EPOC	75,4% (46)	24,6% (15)	0,001	
Enfermedad tejido conectivo	88,9% (8)	11,1% (1)	0,985	
Enfermedad ulcerosa péptica	87,5% (21)	12,5% (3)	0,914	
Hepatopatía crónica no CH	95,2% (20)	4,8% (1)	0,664	
Insuficiencia cardiaca congestiva	82,4% (75)	17,6% (16)	0,017	
Infarto agudo de miocardio	78% (39)	22% (11)	0,020	
Enfermedad vascular cerebral	83,3% (40)	16,7% (8)	0,323	
Enfermedad vascular periférica	74,5% (41)	25,5% (14)	0,001	
Tumor metastásico / SIDA	63,6% (7)	36,4% (4)	0,018	

En el estudio de cada uno de los factores de riesgo de la CAL según las TG18 y el abordaje quirúrgico realizado (descritos en la Tabla 16), se encontró que la disfunción cardiovascular fue la variable que presentó un mayor porcentaje de laparotomías (52% P=0,001), seguido de la oliguria (47,4%; P=0,001) e insuficiencia renal (32,5%; P=0,001).

Prácticamente todos los factores que las TG18 señalan como factores de gravedad están sobrerrepresentados en el grupo de abordaje abierto, excepto la masa palpable y la duración > 72h.

Tabla 16. Variables clasificación TG18: abordaje laparoscópico vs. laparotómico.

Variables	Laparoscopia N=623 (90%)	Abierto N=75 (10%)	P
TG-Duración > 72h síntomas	88,8% (221)	11,2% (28)	0,443
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	81,6% (102)	18,4% (23)	0,004
TG-Murphy	92,3% (376)	7,6% (31)	0,014
TG-Masa palpable	88,3% (144)	11,7% (19)	0,569
TG-Progresión inflamación local	79,2% (61)	20,8% (16)	0,005
TG-Disfunción cardiovascular	48,1% (13)	51,9% (14)	0,001
TG-Disfunción hematológica	68% (17)	32% (8)	0,002
TG-Disfunción neurológica	85,7% (120)	14,3% (20)	0,031
TG-Disfunción renal	67,5% (52)	32,5% (25)	0,001
TG-Oliguria	52,6% (20)	47,4% (18)	0,001
TG-Disfunción hepática	80,9% (76)	19,6% (18)	0,010
TG-Disfunción Respiratoria	94,4% (17)	5,6% (1)	0,017

En el análisis de las variables SIRS y los datos de laboratorio en función del abordaje realizado, se observa como los pacientes en los que se optó por una laparotomía tuvieron casi el doble del valor absoluto de Proteína C reactiva ($P=0,021$), un valor mayor de INR, peor función renal y una bilirrubina superior a los intervenidos por vía laparoscópica (Tabla 17), reflejando la gravedad de los pacientes que fueron inicialmente laparotomizados. En la comparación de parámetros bioquímicos, destaca la significación estadística de valores parejos (como la GGT, con una diferencia de tan sólo una unidad en la mediana y una $p=0,001$) reflejando probablemente la combinación de una población relativamente elevada y una dispersión de la variable relativamente reducida para los valores de las medianas que se comparan.

Tabla 17. Bioquímica y SIRS: abordaje laparoscópico vs. laparotómico

Variables	Laparoscopia N=623 (90%)	Laparotomía N=75 (10%)	P
SIRS	81,2% (169)	18,8% (39)	0,001
Temperatura (°C)*	36,2 (1)	36,7 (1,6)	0,115
Bilirrubina (mg/dL)*	0,84 (1)	1,4 (1,84)	0,001
GOT (UI/L)*	26 (36)	58 (175)	0,630
GGT (UI/L)*	139 (244)	138 (166)	0,001
FA (UI/L)*	90 (67)	161 (224)	0,001
Creatinina (mg/dL)*	0,79 (0,39)	1,1 (0,86)	0,001
INR*	1,17 (0,27)	1,33 (0,3)	0,001
Lactato (gr/dL)*	1,4 (1)	2 (2,5)	0,001
Leucocitos (UI/mm ³)*	13730 (6343)	15055 (9027)	0,057
Lipasa (UI/L)*	27 (20)	26 (38)	0,438
PaO ₂ (mmHG)*	99 (1)	99 (4)	0,016
PCR (gr/dL)*	13,8 (25,85)	23 (21)	0,021
Plaquetas (UI/mm ³)*	225x10 ³ (108x10 ³)	197x10 ³ (138x10 ³)	0,079

* Mediana (Rango Intercuartil), PCR: proteína C Reactiva.

Debido a dificultades técnicas, fue necesario realizar una conversión a vía abierta en un 14% de los pacientes a los que se indicó abordaje laparoscópico. En el estudio de cada una de las variables preoperatorias, no se identificaron diferencias en la edad, sexo, duración de síntomas ni puntuación de ASA. Las CAL graves se convirtieron en un 16,5% vs. un 3% de las CAL leves (Tabla 18).

Comparando las colecistectomías laparoscópicas convertidas y no convertidas, no se detectaron diferencias en la puntuación ASA ni en la clasificación de gravedad de la CAL.

Tabla 18. Abordaje laparoscópico vs. conversión.

Variables		Laparoscopia N=533 (86%)	Conversión N=90 (14%)	P
Edad (años)*		69 (25)	70 (27)	0,242
Sexo	Femenino	88,9% (297)	11,1% (37)	0,146
	Masculino	86% (313)	14% (51)	0,146
<i>Charlson Comorbidity Index</i>		0 (2)	1 (2)	0,002
Gravedad según TG18	Grado I	87% (122)	13% (18)	0,320
	Grado II	86% (249)	14% (35)	0,419
	Grado III	84% (194)	16% (37)	0,229
ASA	I	87,6% (127)	12,4% (18)	0,533
	II	87,6% (240)	12,4% (34)	0,498
	III	87,1% (243)	12,9% (36)	0,468
	IV	92,3% (24)	7,7% (2)	0,206

* Mediana (Rango intercuartil).

El *Charlson Comorbidity Index* fue la única de las variables integradas que resultó significativamente peor en los pacientes que se tuvieron que convertir. El estudio pormenorizado de cada uno de los antecedentes de comorbilidad revela que no todos tienen la misma influencia en la probabilidad de precisar una conversión de laparoscopia a laprotomía-

El estudio de los componentes del *Charlson Comorbidity Index* y los pacientes que requirieron conversión a vía abierta, la variable "Cirrosis Hepática" muestra un porcentaje de 35,3% de conversión, seguida de la variable "Enfermedad de tejido conectivo" (33,3%) y finalmente seguido de "Diabetes con lesión tisular" (26,3%) y "Linfoma" (25%)(Tabla 19).

Tabla 19. Componentes del CCI: abordaje laparoscópico vs. conversión.

Variables	Laparoscopia N=533 (86%)	Conversión N=90 (14%)	P
Diabetes	Sin lesión tisular	86,3% (113)	23,7% (18) 0,379
	Con lesión tisular	73,7% (14)	26,3% (5) 0,079
Cirrosis hepática	64,7% (11)	35,3% (6)	0,013
Hemiplejía	100% (4)	0%	0,583
Leucemia	100% (2)	0%	0,764
Linfoma	75% (3)	25% (1)	0,417
Cualquier tumor maligno	85,2%(23)	14,8% (4)	0,450
Demencia	73,7% (14)	26,3% (5)	0,032
Enfermedad renal moderada-grave	78,6% (44)	21,4% (12)	0,037
EPOC	84,1% (53)	15,9% (10)	0,260
Enfermedad tejido conectivo	66,7% (6)	33,3% (3)	0,093
Enfermedad ulcerosa péptica	87,5% (21)	12,5% (3)	0,642
Hepatopatía crónica no CH	90,5% (19)	9,5% (2)	0,494
Insuficiencia cardiaca congestiva	84% (79)	16% (15)	0,186
Infarto agudo de miocardio	80,8% (42)	19,2% (10)	0,104
Enfermedad vascular cerebral	85,7% (42)	14,7% (7)	0,424
Enfermedad vascular periférica	83,9% (47)	16,1% (9)	0,264
Tumor metastásico / SIDA	90,9% (10)	9,1% (1)	0,587

IAM infarto agudo de miocardio, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En las variables recomendadas por las TG18 para clasificar la CAL, no se objetivó que ninguno de los factores fuera significativamente superior a otros en las cirugías que precisaron conversión. (Tabla 20). El análisis de cada uno de los parámetros de laboratorio mostró que los pacientes en los que se finalizó la cirugía vía laparoscópica tenían un menor número absoluto de Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina, GOT y PCR (Tabla 21).

Tabla 20. Variables clasificación TG18: abordaje laparoscópico vs. conversión.

Variables	Laparoscopia N=533 (86%)	Conversión N=90 (14%)	P
TG-Duración > 72h síntomas	85,9% (219)	14,1% (36)	0,226
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	83,1% (108)	16,9% (22)	0,072
TG-Signo de Murphy	85,6% (352)	14,4% (59)	0,075
TG-Masa palpable	88,6% (148)	11,4% (19)	0,347
TG-Progresión inflamación local	81% (51)	19% (12)	0,274
TG-Disfunción cardiovascular	86,2% (25)	13,8% (4)	0,515
TG-Disfunción hematológica	88,5% (23)	11,5% (3)	0,581
TG-Disfunción neurológica	86,5% (122)	13,5% (19)	0,419
TG-Disfunción renal	80,% (42)	19% (10)	0,202
TG-Oliguria	90,2% (37)	9,8% (4)	0,399
TG-Disfunción hepática	86,6% (84)	13,4% (13)	0,467
TG-Disfunción respiratoria	94,7% (18)	5,3% (1)	0,201

Tabla 21. Datos de laboratorio y SIRS: abordaje laparoscópico vs. conversión.

Variables	Laparoscopia N=533 (86%)	Conversión N=90 (14%)	P
SIRS	86% (185)	14% (30)	0,429
Temperatura (° Celsius)*	36,2(1,1)	36,4 (1,3)	0,489
Bilirrubina (mg/dL)*	0,85(1)	1,1 (2)	0,005
GOT (UI/L)*	26,5(29)	33 (127)	0,022
GGT (UI/L)*	143 (219)	106 (446)	0,850
FA (UI/L)*	90,5 (71)	113 (125)	0,003
Creatinina (mg/dL)*	0,8(0,43)	0,84 (0,45)	0,284
INR*	1,18(0,29)	1,23(0,26)	0,158
Lactato (gr/dL)*	1,5 (1,1)	1,23 (0,26)	0,354
Leucocitos (U/mm ³)*	13730 (6502)	14480 (7222)	0,627
Lipasa (UI/L)*	26(21)	29 (23)	0,310
PaO ₂ (mmHg)*	99 (1)	99(2)	0,051
PCR (gr/dL)*	13,8 (26)	17,2 (28)	0,031
Plaquetas (U/mm ³)*	222 x 10 ³ (109 x 10 ³)	226X10 ³ (113X10 ³)	0,818

* Mediana (Rango intercuartil). PCR: proteína C reactiva.

6.4 MORTALIDAD

6.4.1 Mortalidad y etiopatogenia de la colecistitis aguda

Los pacientes excluidos del análisis con una colecistitis aguda “no pura” presentaron una amplia variación de la mortalidad, entre 0% y 28%, dependiendo de la etiología de la colecistitis aguda.

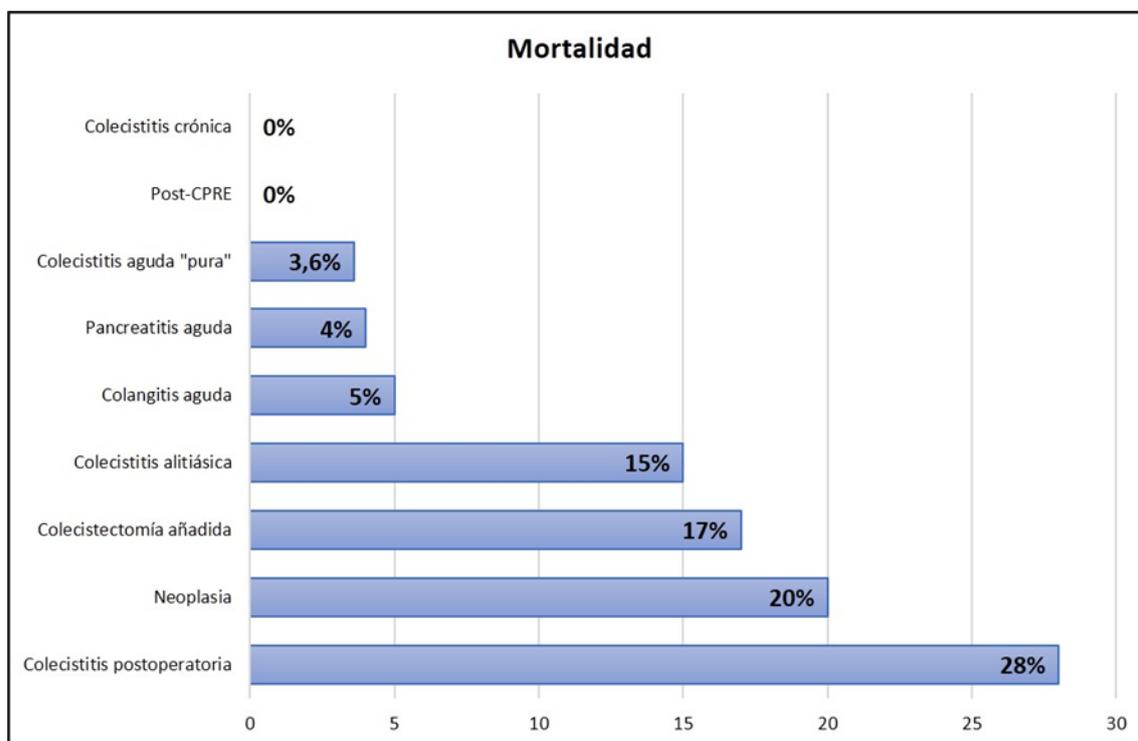


Figura 13. Etiopatogenia y mortalidad de toda la cohorte antes de seleccionar las colecistitis litiásicas "puras".

Las colecistitis con mayor mortalidad es la colecistitis aguda postoperatoria (28% mortalidad) seguidas de las colecistitis en contexto de neoplasia biliar concomitante (20%). La colecistectomía añadida a otro procedimiento urgente presenta una mortalidad del 17% y la colecistitis alitiásica del 15%. En el caso de coexistir una colangitis aguda con la CAL, la mortalidad alcanza el 5%, sin embargo, la pancreatitis aguda concomitante se aproxima a la mortalidad global de la CAL, superándola en un 0,4% (4% vs. 3,6%). En los pacientes que sufrieron una CAL posterior a la realización de una CPRE y los pacientes con diagnóstico de CAL en la que en AP no se objetivan cambios inflamatorios agudos no se registró ninguna mortalidad. Si separamos la población global en tres grupos: los pacientes con colecistitis puras, los pacientes que tienen “menos” que una

colecistitis” y los pacientes que han sufrido una colecistitis complicada con otro proceso o bien alitiásicas observamos como la tasa de mortalidad es muy distinta y estadísticamente significativa entre las tres categorías (3,6% vs 0% vs 10,9%; $P<0,001$) (Tabla 22).

Tabla 22. Mortalidad según la etiopatogenia de las colecistitis agudas.

Variables	Vivos N=924 (96%)	Exitus N=39 (4%)	P*
CAL “puras” (n=725)	699 (96,4%)	26 (3,6)	<0,001
No CAL (n=119)	119 (100%)	0	
Colecistitis “+” (m=119)	106 (89%)	13 (11%)	

*Chi cuadrado con la corrección de Yates.

6.4.2 Mortalidad global

La mortalidad global en la serie fue del 3,6%. Los pacientes que murieron en los 30 días posteriores al tratamiento fueron 15 años mayores, tenían puntuaciones ASA y CCI más elevadas y no se objetivan diferencias en el género.

Tabla 23. Condicionantes preoperatorios de mortalidad

Variables	Vivos N=699 (96,4%)	Exitus N=26 (3,6%)	P	
Edad (años)*	68 (27)	83 (5,5)	0,001	
Sexo	Femenino	96,2% (331)	3,8% (13)	0,473
	Masculino	96,6% (368)	3,4% (13)	0,473
<i>Charlson Comorbidity Index</i>	0 (2)	3,5 (5,3)	0,001	
Gravedad según TG18	Grado I	99,3% (148)	0,7% (1)	0,018
	Grado II	97,9% (278)	2,1% (6)	0,063
	Grado III	93,5% (273)	6,5% (19)	0,001
ASA	I	100% (70)	0%	0,001
	II	99,7% (366)	0,3% (1)	0,001
	III	93,9% (216)	6,1% (14)	0,001
	IV	82,4% (28)	17,6% (6)	0,001
	V	0%	100%	0,001

* mediana (Rango intercuartil)

6.4.3 Mortalidad según la puntuación ASA PS

Las distintas niveles de la puntuación de ASA PS, conllevan una mayor mortalidad conforme asciende el ASA. Los pacientes clasificados como ASA I tuvieron una mortalidad nula mientras que los pacientes ASA IV sufrieron una mortalidad del 17%. (Tabla 23)

6.4.4 Mortalidad y clasificación de gravedad según las TG18

Se ha analizado la mortalidad de cada una de las variables que las TG18 identifican para construir sus grupos de riesgo y se ha calculado la tasa de mortalidad para cada una de ellas. Como se muestra en la Tabla 24, la variable con mayor tasa de mortalidad fue la disfunción cardiovascular (30%; P=0,001). En un primer análisis, la mortalidad tiende a concentrarse en los pacientes con shock séptico, oliguria (25%; P=0,001) y disfunción renal (18%; P=0,001).

Se estudió el riesgo individual asociado a cada una de las variables descritas en los grupos de gravedad de las TG18. De todos ellos, el factor de riesgo con mayor OR es la disfunción cardiovascular (OR 18,94; IC 7,44-48,18; P=0,001) seguido por la oliguria (OR 18,19; 7,47-44,29; P=0,001). El riesgo de cada uno de los factores descritos por las TG18 parece muy variable como se aprecia en la Tabla 24. Sin embargo, en la **Figura 14** se han representado gráficamente la *Odds Ratio* de cada factor de riesgo para mortalidad, agrupándolas según su magnitud y utilizando una escala semilogarítmica. Se pueden apreciar tres grupos de factores de riesgo muy bien delimitados: El primer grupo está constituido por los cinco factores letales que se asocian a un incremento 10 veces mayor de mortalidad (Disfunción cardiovascular, oliguria, disfunción renal, SIRS y taquipnea). El segundo grupo queda reducido a dos factores de riesgo, que multiplican por tres las probabilidades de mortalidad (Disfunción hepática y leucocitosis>18000). Finalmente, los restantes siete factores de riesgo que utilizan las TG18 para clasificar el riesgo de los pacientes con CAL como grave, moderado o leve, no llegaron en nuestra serie a alcanzar

una significación estadística (el límite inferior del ^{95%}IC de su OR cruzaba en todas ellas la unidad) para predecir la mortalidad de nuestros pacientes con CAL.

Entre los factores de riesgo para CAL moderada, la leucocitosis > 18000 presenta una mortalidad 3,73 veces superior y es la única variable significativa. La presencia de SIRS con el diagnóstico de CAL, que no se describe en las TG18 como factor de riesgo, presenta una mortalidad 10 veces superior (OR 10,1; 3,45-30,27; P=0,001). Las CAL graves tienen una mortalidad 10 veces superior a las CAL leves (**Tabla 24**).

Tabla 24. Riesgo de mortalidad asociado a las variables pre-tratamiento según TG18

Variables	OR ^b	IC ⁹⁵	P	
Sexo M vs. F	0,898	0,41-1,97	0,791	
Gravedad según TG18	Grado II	3,19	0,38-26,78	0,258
	Grado III	10,3	1,36-77,7	0,005
ASA PS ^a	II	1,03	0,99-1,08	0,666
	III	1,08	1,04-1,12	0,019
	IV	1,21	1,04-1,42	0,001
Taquipnea (>20 r.p.m)	9,46	4-22,4	0,001	
TG-Duración de síntomas > 72h	2,15	0,96-4,82	0,056	
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	3,73	1,63-8,52	0,001	
TG-Signo de Murphy	0,5	0,23-1,11	0,082	
TG-Masa palpable	1,4	0,62-3,4	0,399	
TG-Progresión inflamación local	2,26	0,811-6,29	0,109	
TG-Disfunción cardiovascular	18,94	7,44-48,18	0,001	
TG-Disfunción hematológica	2,34	0,52-10,49	0,238	
TG-Disfunción neurológica	1,65	0,67-4,06	0,269	
TG-Disfunción renal	12,65	5,58-28,65	0,001	
TG-Oliguria	18,19	7,47-44,29	0,001	
TG-Disfunción hepática	3,83	1,6-9	0,001	
TG-Disfunción respiratoria	0,39	0,042-3,58	0,390	
SIRS	10,21	3,45-30,27	0,001	

a) N (%) / Mediana±RIQ; b) *Odds-Ratio* para mortalidad; c) La puntuación de ASA I se utiliza para calcular el OR de cada grupo; la puntuación de ASA V no se consigna porque únicamente hay 1 paciente en este grupo.

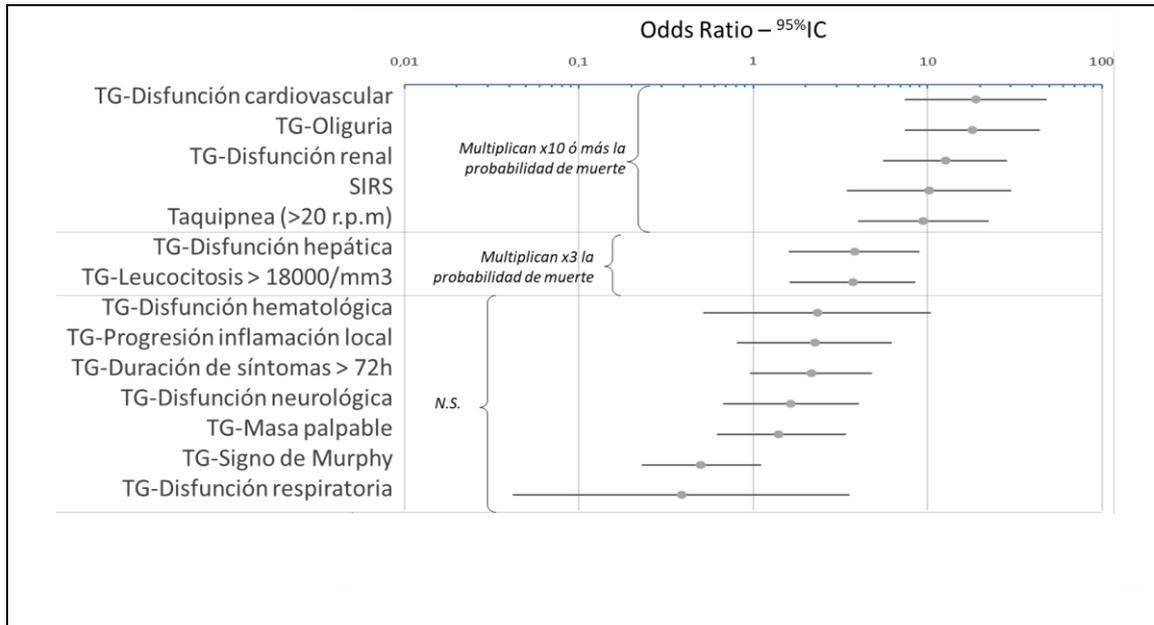


Figura 14. Odds Ratio y 95%IC para la mortalidad asociados a los factores de riesgo de las TG18.

Tabla 25. Variables Clasificación TG18 y mortalidad.

Variables	Vivos n=699 (96,4%)	Exitus n=26 (3,6%)	P
TG-Duración > 72h síntomas	94,8%% (255)	5,2% (14)	0,046
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	92,1% (129)	7,9% (11)	0,002
TG-Murphy	97,4% (411)	2,6% (11)	0,063
TG-Masa palpable	95,3% (163)	4,7% (8)	0,264
TG-Progresión inflamación local	94% (79)	6% (5)	0,108
TG-Disfunción cardiovascular	70% (21)	30% (9)	0,001
TG-Disfunción hematológica	92,3% (24)	7,7% (2)	0,238
TG-Disfunción neurológica	95,2% (139)	4,8% (7)	0,194
TG-Disfunción renal	81,9% (68)	18,1% (15)	0,001
TG-Oliguria	75% (33)	25% (11)	0,001
TG-Disfunción hepática	91,3%(94)	8,7% (9)	0,004
TG-Disfunción Respiratoria	94,7% (18)	5,3% (1)	0,363

6.4.5 Mortalidad y *Charlson Comorbidity Index*

Los factores de riesgo con mayor OR fueron: demencia (OR 12,5; ⁹⁵IC 4,9-31,6; P= 0,001), tumor sólido metastásico (OR 10; 2,5-39,4; P=0,001), Enfermedad de tejido conectivo (OR 8,2; ⁹⁵IC 1,6-41,8; P=0,038). Cada factor de riesgo del CCI tiene un riesgo distinto para mortalidad en la CAL con una OR que varía entre 1 y 12 tal y como se indica en la Figura 3.

Tabla 26. Componentes del CCI* y la mortalidad.

Variables		Vivos N=699 (96,4%)	Exitus N=26 (3,6%)	P
Diabetes <i>d</i>	Sin lesión tisular	96,3% (131)	3,7% (5)	0,557
	Con lesión tisular <i>e</i>	87,5% (21)	12,5% (3)	0,05
Cirrosis Hepática <i>f</i>		94,1% (16)	5,9% (1)	0,466
Hemiplejía <i>g</i>		100% (4)	0%	0,864
Leucemia <i>h</i>		100% (2)	0%	0,930
Infoma <i>i</i>		75% (3)	25% (1)	0,864
Cualquier tumor maligno <i>j</i>		89,7% (26)	10,3% (3)	0,081
Demencia <i>k</i>		75% (24)	25% (8)	0,001
Enfermedad renal moderada-grave <i>l</i>		85,7% (44)	14,3% (9)	0,001
EPOC <i>m</i>		87,1% (61)	12,9% (9)	0,001
Enfermedad tejido conectivo <i>n</i>		77,8% (7)	22,2% (2)	0,038
Enfermedad ulcerosa péptica <i>o</i>		100% (25)	0%	0,395
Hepatopatía crónica sin cirrosis <i>p</i>		100% (23)	0%	0,426
Insuficiencia cardiaca congestiva <i>q</i>		84% (79)	16% (15)	0,186
Infarto agudo de miocardio <i>r</i>		87,7% (93)	12,3% (13)	0,001
Enfermedad vascular cerebral <i>s</i>		90,7% (49)	9,3% (5)	0,037
Enfermedad vascular periférica <i>t</i>		86,2% (56)	13,8% (9)	0,001
Tumor metastásico/SIDA <i>u</i>		75% (9)	25% (3)	0,007

*CCI: *Charlson Comorbidity Index*. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

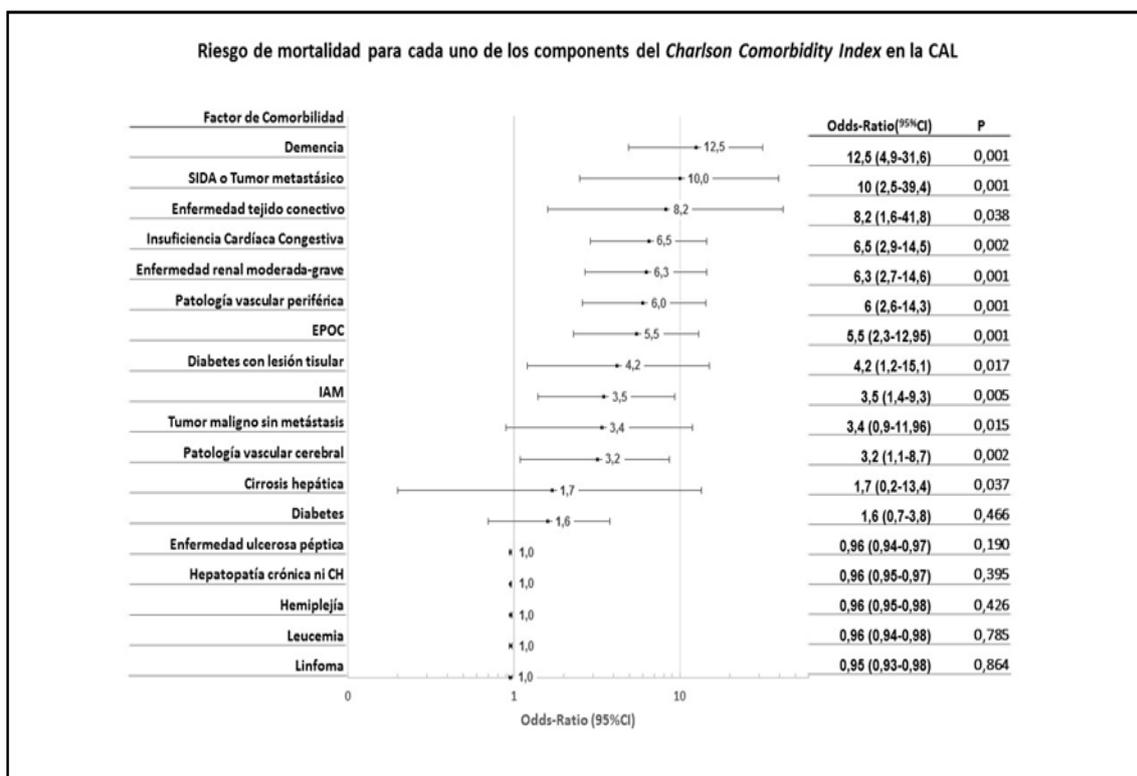


Figura 15. Odds ratio para mortalidad de cada uno de los componentes individuales del Charlson Comorbidity Index (CCI). Deconstrucción del CCI para mortalidad. CH cirrosis hepática, IAM: infarto agudo de miocardio, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SIDA síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Se estudió la mortalidad de cada una de las variables de laboratorio y el SIRS (Tabla 27).

La proporción de pacientes con SIRS que fallecieron fue casi tres veces superior a la esperada

Los pacientes que fallecieron tenían alteración en la biología hepática: bilirrubina mediana de 1,64g/mdL vs. 0,86mg/dL (P=0,002), insuficiencia renal (Creatinina mediana de 1,7mg/dL vs. 0,8mg/dL; P=0,001), INR mediano alargado: 1,43 vs. 1,19 (P=0,001), Mayor concentración de lactato (2,2 vs. 1,5g/dL; P=0,008) y una mediana de leucocitosis superior (17000 vs. 14000; P=0,016)

Tabla 27. Datos de laboratorio y SIRS: mortalidad

Variables	Vivos N=699 (96,4%)	Exitus N=26 (3,6%)	P
SIRS	91,2% (207)	8,8% (20)	0,001
Temperatura (°C)*	36,3 (1,1)	37 (1,7)	0,289
Bilirrubina (mg/dL)*	0,86 (1,1)	1,64 (0,9)	0,002
GOT (UI/L)*	27 (41)	57 (167)	0,005
GGT (UI/L) *	123 (219)	71 (71)	0,317
FA (UI/L) *	93 (72)	142 (152)	0,001
Creatinina (mg/dL)*	0,8 (0,4)	1,7 (2,2)	0,001
INR*	1,19 (0,2)	1,43(0,3)	0,001
Lactato (g/dL) *	1,5 (1,1)	2,2 (3)	0,008
Leucocitos (UI/mm ³)*	14000 (7000)	17000 (13000)	0,016
Lipasa (UI/L)*	27 (21)	28 (38)	0,547
PaO ₂ (mmHg)*	99 (1)	98 (10)	0,010
PCR (gr/dL)*	14 (26)	23,7 (22)	0,110
Plaquetas (UI/mm ³)*	210 x 10 ³ (129 x 10 ³)	262X10 ³ (162X10 ³)	0,210

* mediana (Rango Intercuartil) PCR: proteína C reactiva.

6.4.6 Mortalidad según el tratamiento realizado

La mortalidad en el tratamiento quirúrgico es el 2,9% vs. el 16,7% del TNQ (P=0,001). En la siguiente figura se ilustra el número de fallecidos en cada tratamiento realizado, la estancia hospitalaria mediana fue de 13 días (RIQ 19) vs. los no fallecidos que fue de 3 días (RIQ 5) P=0,001.

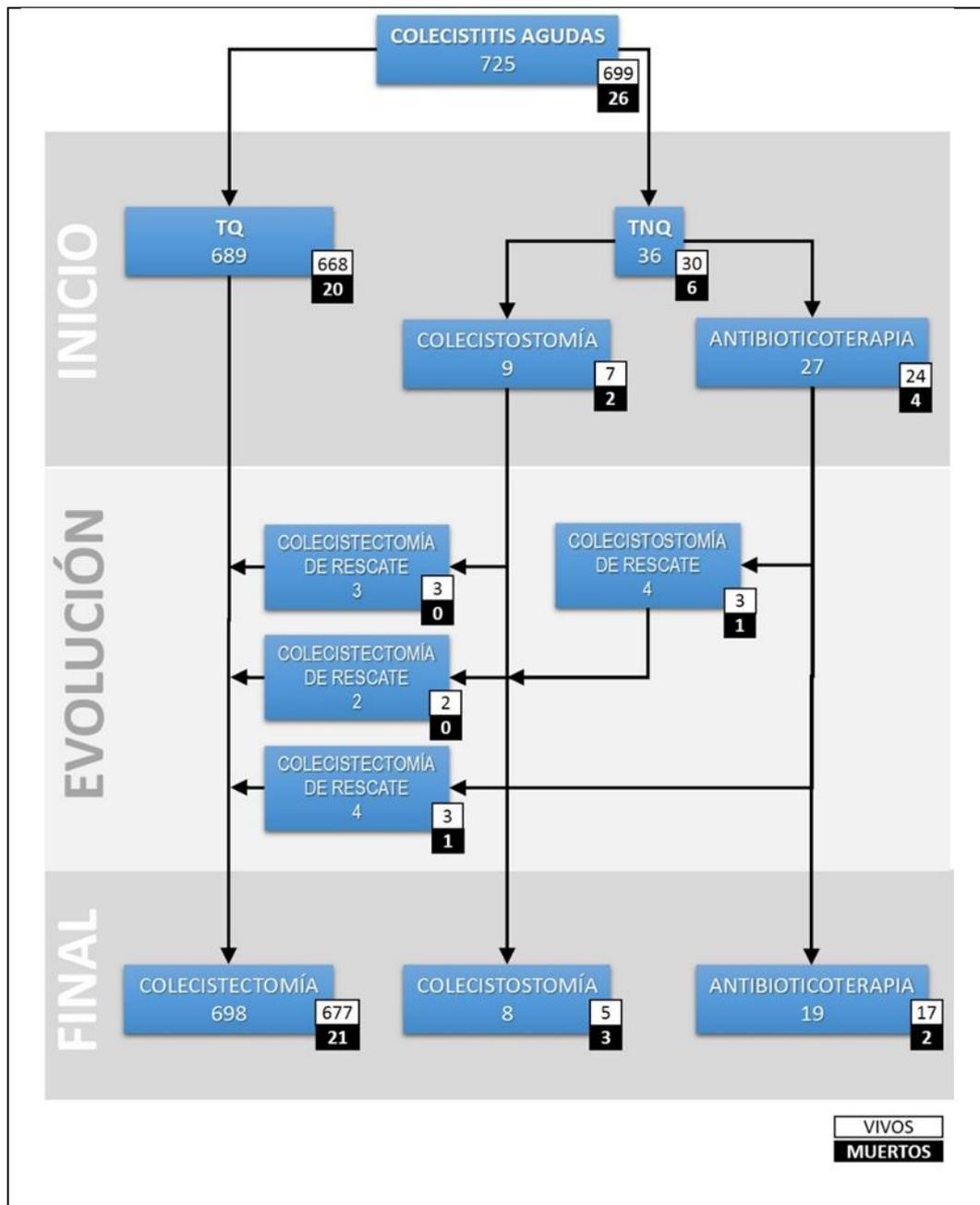


Figura 16. Diagrama de flujo con la mortalidad según el tratamiento realizado. TQ: tratamiento quirúrgico, TNQ: tratamiento no quirúrgico.

Según el tratamiento realizado y el momento de su realización (inicial o de rescate por evolución tórpida del tratamiento inicial) en relación con la variable mortalidad, se obtienen una diversidad de resultados que oscilan entre una mortalidad del 25% a una mortalidad del 1%. (Tabla 28) Los pacientes intervenidos mediante laparotomía tienen un riesgo de mortalidad 25 veces superior a la laparoscopia. La cirugía de

rescate tiene 4 veces más mortalidad de la cirugía laparoscópica como tratamiento inicial (Tabla 29).

Tabla 28. Mortalidad para cada uno de los tratamientos.

Variables	Vivos N=699 (96,4%)	Exitus N=26 (3,6%)	P
TQ inicial (% , n)	97,1% (669)	2,9% (20)	0,001
TQ rescate (% , n)	88,9% (8)	11,1% (1)	0,242
Laparotomía (% , n)	79,5% (58)	20,5% (15)	0,001
Laparoscopia (% , n)	99% (619)	1% (6)	0,001
Laparoscopia convertida (% , n)	97,8% (90)	2,2% (2)	0,001
Laparoscopia sin conversión (% , n)	99,2% (529)	0,8% (4)	0,001
TNQ inicial (% , n)	83,3% (30)	16,7% (6)	0,001
Antibioticoterapia (% , n)	85,2% (23)	14,8% (4)	0,475
Colecistostomía inicial (% , n)	77,8% (7)	22,2% (2)	0,475
Colecistostomía rescate (% , n)	75% (3)	25% (1)	0,535

TQ: tratamiento quirúrgico. TNQ: tratamiento no quirúrgico.

Tabla 29. Riesgo de mortalidad según el tratamiento realizado.

Variables	N	OR	IC95	P
TQ inicial	689 (95)	0,149	0,056-0,399	0,001
TQ rescate	9 (1,2)	4,181	0,499-35,041	0,242
Laparotomía	75 (10)	25,708	9,618-68,71	0,001
Laparoscopia convertida	93 (13)	0,678	0,155-2,959	1,000
Procedimientos adicionales	164 (23)	3,087	1,28-7,40	0,015
CP inicial	9 (1,2)	1,643	0,247-10,95	0,627
CP rescate	4 (0,5)	1,800	0,154-20,99	0,535
Antibioticoterapia inicial	27 (3,7)	0,609	0,091-4,056	0,627

TQ: tratamiento quirúrgico. CP: colecistostomía percutánea.

6.4.7 Tratamiento Quirúrgico

La colecistectomía abierta presentó una mortalidad del 20% vs. el 1% de la colecistectomía laparoscópica ($P=0,001$). La colecistectomía laparoscópica convertida presenta un 2,2% de mortalidad ($P=0,001$). A los pacientes que precisan procedimientos adicionales como exploración de la vía biliar en el mismo acto quirúrgico presentan una mortalidad 3 veces superior a los que no lo precisan ($P=0,015$) (Tabla 28 y Tabla 29)

En el grupo de pacientes que se rescataron quirúrgicamente debido a una evolución tórpida de la CAL con TNQ, la mortalidad fue del 11%. (Figura 16, Tabla 28)

6.4.8 Tratamiento No Quirúrgico

El TNQ ocasionó una mortalidad 6 veces mayor que el TQ. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que se trataron exclusivamente con antibióticos y a los que se les indicó una CP (15% vs. 22%; $P=0,475$), ni a los que se les realizó una colecistostomía de rescate (25% $P=0,535$) (Tabla 28)

6.4.9 Mortalidad según el tratamiento realizado en subgrupos de idéntica gravedad según las TG18

Mediante el PSM, de todos los pacientes colecistectomizados se escogió un subgrupo de 36 pacientes idénticos según la clasificación de gravedad de las TG18, a los 38 pacientes no intervenidos inicialmente. (Tabla 30)

Tabla 30. Criterios de selección de pacientes para PSM*.

Variables	TQ inicial	TNQ inicial	P
ASA > 2 (% , n)	50% (1)	50% (1)	0,001
Cualquier Tumor maligno (% , n)	50% (6)	50% (6)	0,001
TG-Grado III (% , n)	50% (12)	50% (12)	0,001

* PSM: *Propensity Matching Score*.

La mortalidad del TNQ fue el doble de la mortalidad del TQ, aunque no fue estadísticamente significativo (10,5% TQ vs. 26,5% TNQ) (Tabla 31). No se hallaron diferencias en complicaciones totales (63,2% en ambos grupos, $P=0,631$) ni graves (TNQ 42% vs. 26,3% TQ $P=0,248$), no obstante, aunque no alcanza la significación, la tasa de complicaciones graves tiene tendencia a ser superior en los pacientes con TNQ.

Tabla 31. Mortalidad en los dos grupos seleccionados mediante el PSM.

	TQ inicial n=19	TNQ inicial n=19	P
Complicaciones	63,2%	63,2%	0,631
Complicaciones graves	26,3%	42,1%	0,248
	No	36,8%	36,8%
	I	10,5%	5,3%
	II	15,8%	5,3%
Complicaciones Clavien-Dindo	IIIa	10,5%	10,5%
	IIIb	5,3%	10,5%
	IVb	10,5%	5,3%
	V	10,5%	26,3%

PSM: *Propensity Score Matching*. TQ: tratamiento quirúrgico. TNQ: tratamiento no quirúrgico.

6.4.10 Modelo predictivo de mortalidad

Se elaboraron ambos modelos con sendos análisis multivariantes utilizando la técnica de regresión logística binaria con entrada condicional progresiva paso a paso sin alterar las condiciones basales para admisión y rechazo de las variables con diferencias significativas en el análisis univariante. El modelo predictor de mortalidad, por su parte, retuvo un conjunto disimilar de variables que incluían EPOC (OR 4,66; 95% IC 1,7-12,8) $P=0,001$), la demencia (OR 4,12; 95% IC 1,34-12,7), administración de aminos en el preoperatorio (OR 9,9; 95%

IC3,5-28,3; $P=0.001$) y la edad \geq a 80 años (OR 1,12; 95%IC 1,02-1,21; $P=0.001$) prediciendo la mortalidad en un 92% de los casos.

Con el modelo predictivo, se realizó la curva ROC obteniendo un área bajo la curva de 88% (80,4%-96% $P=0,001$) vs. el 68% (58,2%-78,8%; $P=0,002$), curva que se obtiene en la clasificación de CAL grave según las TG18. Se compararon las curvas mediante el Método DeLong obteniendo una $P=0,003$.

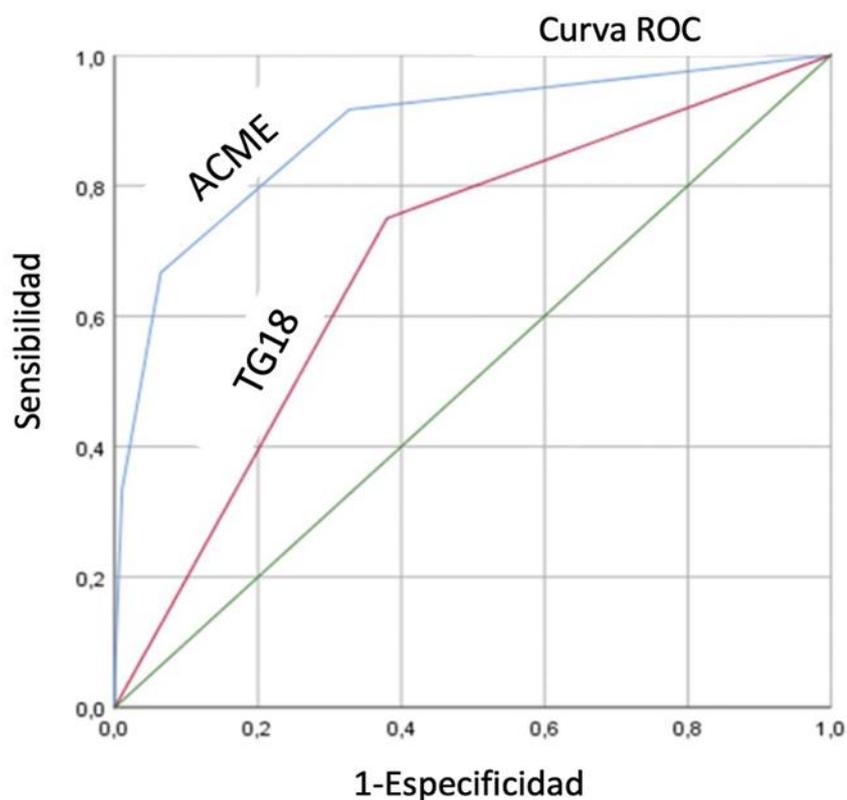


Figura 17. Comparación de curvas ROC entre distintos modelos de predicción de mortalidad por CAL.

6.4.11 Causas de mortalidad

Se analizaron minuciosamente las causas de mortalidad de los 26 exitus. Se clasificaron por grupos de causas de muerte más probable, tras discusión en el comité multidisciplinar. Por causa respiratoria fallecieron 6 pacientes, 3 por neumonía (1 EPOC) y 3 por broncoaspiración. Por descompensación cardíaca fallecieron 6 pacientes, por progresión de la neoplasia 2 pacientes y debido a complicaciones sépticas de la CAL 12 pacientes, lo que representa tan sólo un 46% de los desenlaces fatales por colecistectomía.

Tabla 32. Causas de mortalidad en la CAL

Causas de muerte		TQ	TNQ	P
Cardíaca	% (nº/N)	0,4% (3/686)	9% (3/33)	0,002
Infecciosa	% (nº/N)	1,6% (11/678)	2,8% (1/35)	0,460
Respiratoria	% (nº/N)	0,6% (4/685)	5,8% (2/34)	0,032
Neoplasia	% (nº/N)	0,73% (2/723)	0 (0/36)	0,903
Total	% (nº/N)	2,9% (20/689)	16,7% (6/36)	0,001

6.5 COMPLICACIONES

6.5.1 Complicaciones globales

El 43% de los pacientes sufrieron alguna complicación. Las complicaciones de toda la muestra se clasificaron según Clavien-Dindo como leves en 238 pacientes (76%) (Grado I a IIIa) y graves en 75 (24%). Los pacientes con complicaciones tenían 13 años más y el doble de CCI. La estancia hospitalaria mediana fue de 7 días (RIQ 8)

Tabla 33. Características de los pacientes según complicaciones totales

Variables		Sin Complicaciones N=412 (57%)	Complicaciones N=313 (43%)	P
Edad (años)*		63 (27)	76 (21)	0,001
Sexo	Femenino	55,8% (192)	44,2% (152)	0,327
	Masculino	57,7% (220)	42,3% (161)	0,327
Charlson Comorbidity Index		0 (1)	0 (2)	0,001
Gravedad según TG18	Grado I	67,8% (101)	32,2% (48)	0,002
	Grado II	63,7% (181)	36,3% (103)	0,002
	Grado III	44,5% (130)	55,5% (162)	0,001
ASA	I	84,3% (59)	15,7% (11)	0,001
	II	64,9% (238)	35,1% (129)	0,001
	III	39,6% (91)	60,4% (139)	0,001
	IV	32,4% (11)	67,6% (23)	0,001
	V	0	100% (1)	0,001

* mediana (Rango Intercuartil)

No se identificaron diferencias en complicaciones según el sexo y según la puntuación ASA, a mayor ASA, mayor número de complicaciones, por ejemplo, los ASA IV sufrieron un 67,6% de complicaciones comparados con los ASA I que sufrieron un 50% menos de complicaciones (15,7%; $p=0,001$). (Tabla 33)

6.5.2 Complicaciones y gravedad según las TG18

Los porcentajes de complicaciones en los grupos de CAL leve y moderada fueron similares (32% vs. 36%). Los pacientes con CAL grave (TG18) sufrieron un porcentaje significativamente mayor (55,5%) de complicaciones, comparadas con las leves y moderadas. (Tabla 33)

Las variables que presentaron un mayor porcentaje de complicaciones fueron disfunción cardiovascular (86,7%; $P=0,001$), seguido de un 74,7% de la variable disfunción renal ($P=0,001$) y disfunción hematológica (61,5%; $P=0,043$).

Tabla 34. Variables Clasificación TG18 y complicaciones.

Variables	Sin Complicaciones N=412 (57%)	Complicaciones N=313 (43%)	P
TG-Duración > 72h síntomas	55,4% (149)	44,6% (120)	0,242
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	44,3% (62)	55,7% (78)	0,001
TG-Signo de Murphy	54,5% (230)	45,5% (192)	0,077
TG-Masa palpable	50,3% (86)	49,7% (85)	0,021
TG-Progresión inflamación local	42,9% (36)	57,1% (48)	0,003
TG-Disfunción cardiovascular	13,3% (4)	86,7% (26)	0,001
TG-Disfunción hematológica	38,5% (10)	61,5% (16)	0,043
TG-Disfunción neurológica	50,7%(74)	49,3% (72)	0,048
TG-Disfunción renal	25,3% (21)	74,7% (62)	0,001
TG-Oliguria	13,6% (6)	86,4% (38)	0,001
TG-Disfunción hepática	40,8% (12)	59,2% (61)	0,001
TG-Disfunción respiratoria	57,9% (11)	42,1% (8)	0,084

La variable que menor porcentaje de complicaciones tiene es disfunción neurológica, aunque en un valor no desdeñable, (49,3%; $P=0,004$) No se encontraron diferencias en la duración de síntomas mayor de 72h, en el Murphy ni en la masa palpable en hipocondrio derecho. (Tabla 34)

6.5.3 Complicaciones y Charlson Comorbidity Index

Se analizaron individualmente cada uno de los factores constitutivos del CCI para cualquier tipo de complicación.

En la Tabla 35 se observa cómo la variable con mayor porcentaje de complicaciones fue demencia con un 81,3% ($P=0,001$), seguida de enfermedad vascular cerebral 70,4% ($P=0,001$). La diabetes con daño tisular 66,7% de complicaciones ($P=0,016$), cualquier tumor maligno

Tabla 35. Componentes del CCI y complicaciones.

Variables	Sin Complicaciones N=412 (57%)	Complicaciones N=313 (43%)	P	
Diabetes	Sin lesión tisular	50,7% (69)	49,3% (67)	0,068
	Con lesión tisular	33,3% (8)	66,7% (16)	0,016
Cirrosis hepática	41,2% (7)	58,8% (10)	0,142	
Hemiplejía	25% (1)	75% (3)	0,217	
Leucemia	50% (1)	50% (1)	0,677	
Linfoma	50% (2)	50% (2)	0,579	
Cualquier tumor maligno	37,9% (11)	62,1% (18)	0,029	
Enfermedad renal moderada-grave	34,9% (22)	65,1% (41)	0,001	
EPOC	32,9% (23)	67,1% (47)	0,001	
Enfermedad tejido conectivo	33,3% (3)	66,7% (6)	0,138	
Enfermedad ulcerosa péptica	48% (12)	43,2% (13)	0,240	
Hepatopatía crónica sin cirrosis	60,9% (14)	39,1% (9)	0,431	
Insuficiencia cardiaca congestiva	36,8% (39)	63,2% (67)	0,001	
Infarto agudo de miocardio	35% (21)	65% (39)	0,001	

VARIABLES	SIN COMPLICACIONES N=412 (57%)	COMPLICACIONES N=313 (43%)	P
Enfermedad vascular cerebral	29,6% (16)	70,4% (38)	0,001
Enfermedad vascular periférica	33,8% (22)	66,2% (43)	0,001
Tumor metastásico/SIDA	50% (6)	50% (6)	0,421
Demencia	18,8% (6)	81,3% (26)	0,001

un 62,1% de complicaciones ($P=0,029$), EPOC y Enfermedad renal moderada-grave un 67,1 y 65,1% ($P=0,001$). Las variables con antecedentes patológicos como IAM e insuficiencia cardíaca congestiva muestran una tasa de complicaciones del 65 y 63,2% ($P=0,001$)

Se estudió el riesgo de complicaciones para cada uno de los componentes del CCI mediante la *OR*, que varió hasta un orden de magnitud para distintos antecedentes tal y como se ilustra a continuación.

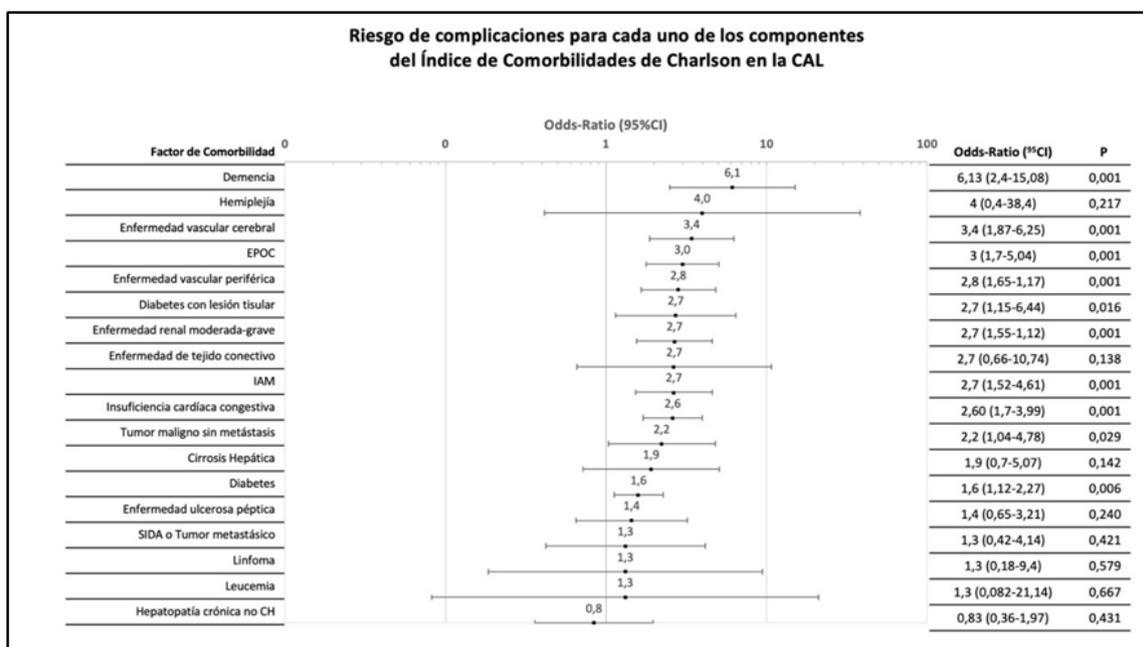


Figura 18. Deconstrucción del *Charlson Comorbidity Index* para complicaciones. EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM infarto agudo de miocardio, CH cirrosis hepática, SIDA síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con SIRS presentaron alguna complicación, y los parámetros analíticos fueron muy similares entre complicaciones y no complicaciones (Tabla 36).

Tabla 36. Datos de laboratorio y SIRS: complicaciones.

Variables	Sin Complicaciones N=412 (57%)	Complicaciones N=313 (43%)	P
SIRS	42,3% (96)	57,7% (131)	0,001
Temperatura (° C)*	36,2 (0,9)	36,5 (1,4)	0,010
Bilirrubina (mg/dL)*	0,8 (0,94)	1,01 (1,21)	0,001
GOT (UI/L)*	25 (33)	34 (66)	0,001
GGT (UI/L)*	119 (301)	118 (180)	0,969
FA (UI/L)*	86(63)	112 (118)	0,001
Creatinina (mg/dL)*	0,75 (0,32)	0,93 (0,64)	0,001
INR*	1,14 (0,22)	1,28 (0,3)	0,001
Lactato (g/dL)*	1,4 (1,08)	1,6 (1,3)	0,004
Leucocitos (UI/mm ³)*	13300 (6100)	14600 (7600)	0,016
Lipasa (UI/L)*	27 (19)	27 (25)	0,939
PaO ₂ (mmHg)*	99(1)	99(3)	0,010
PCR (gr/dL)*	10,4 (25,4)	19 (23,8)	0,110
Plaquetas (UI/mm ³)*	216 x 10 ³ (129 x 10 ³)	190 x 10 ³ (134 x 10 ³)	0,013

* mediana (Rango Intercuartil)

Tabla 37. Riesgo de complicaciones según las variables pre-tratamiento.

Variables	OR ^b	IC ⁹⁵	P	
Sexo M vs. F	1,08	0,81-1,45	0,327	
Gravedad según TG18	Grado II	1,19	0,78-1,8	0,232
	Grado III	2,62	1,73-3,97	0,001
ASA ^a	II	2,82	1,4-5,56	0,001
	III	8,35	4,17-16,71	0,001
	IV	11,21	4,274-29,42	0,001
Taquipnea	3,63	2,12-6,2	0,001	
TG-Duración > 72h síntomas	1,11	0,82-1,51	0,272	
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	1,9	1,3-2,76	0,001	
TG-Murphy	1,25	0,93-1,7	0,077	
TG-Masa palpable	1,45	1,02-2,05	0,021	
TG-Progresión inflamación local	1,9	1,2-3	0,003	
TG-Disfunción cardiovascular	9,23	3,2-26,7	0,001	
TG-Disfunción hematológica	2,16	0,969-4,84	0,043	
TG-Disfunción neurológica	1,38	0,96-1,99	0,048	
TG-Disfunción renal	4,6	2,73-7,73	0,001	
TG-Oliguria	9,48	3,96-22,75	0,001	
TG-Disfunción hepática	2,16	1,4-3,3	0,001	
TG-Disfunción Respiratoria	0,392	0,128-1,19	0,084	
SIRS	2,42	1,7-3,4	0,001	

En el estudio del riesgo individual de las variables preoperatorias se identificó que la variable ASA IV presentó 11 veces más complicaciones que ASA I, las CAL graves complicaron 2,62 veces más que las CAL leves y que la variable oliguria y disfunción cardiovascular fueron las que presentaron una OR superior dentro de los factores de riesgo para la clasificación de la CAL en las TG18. (Tabla 37)

6.5.4 Complicaciones según el tratamiento realizado

En el análisis por intención de tratar, los pacientes con TQ ó TNQ sufrieron un número similar de complicaciones (53% vs. 42%; P=0,3).

6.5.5 Complicaciones según el Tratamiento Quirúrgico

La colecistectomía abierta (11%) presentó cerca de un 47% más de complicaciones que la vía laparoscópica (84,9% vs. 38,4%; P=0,001), y la colecistectomía laparoscópica convertida tuvo un 33% más de complicaciones que la no convertida (72% vs. 39%; P=0,001). Respecto a los pacientes operados por abordaje laparoscópico, los pacientes en los que se realizó el abordaje inicial laparotómico sufrieron mayor número de complicaciones de (84,9% vs 38%; P=0,001). Asimismo, las colecistectomías laparoscópicas convertidas tuvieron mayor número de complicaciones que las no convertidas, (71,7% vs 38,4%; P=0,001).

Tabla 38. Complicaciones para cada uno de los tratamientos.

Variables	Sin Complicaciones N=412 (57%)	Complicaciones N=313 (43%)	P
TQ inicial (% , n)	57,3% (395)	42,7% (294)	0,154
TQ rescate (% , n)	0	100% (9)	0,007
Laparotomía (% , n)	15,1% (11)	84,9% (62)	0,001
Laparoscopia global (% , n)	61,6% (385)	38,4% (240)	0,001
Laparoscopia convertida (% , n)	28,3% (26)	71,7% (66)	0,001
Laparoscopia sin conversión (% , n)	67,4% (359)	32,6% (174)	0,001
TNQ inicial (% , n)	47,2% (17)	52,8% (19)	0,154
Antibioticoterapia (% , n)	55,6% (15)	44,4% (12)	0,087
Colecistostomía inicial (% , n)	22,2% (2)	77,8% (7)	0,087
Colecistostomía rescate (% , n)	0	100% (4)	0,066

TQ tratamiento quirúrgico, TNQ tratamiento no quirúrgico.

6.5.6 Tratamiento No Quirúrgico y complicaciones

Los pacientes tratados con antibioticoterapia exclusivamente presentaron una tasa de complicaciones del 44,4%, los pacientes con tratamiento inicial con colecistostomía percutánea complicaron casi el 78%.

Un dato para resaltar es que, el 100% de los procedimientos realizados como rescate, presentaron algún tipo de complicación. (Tabla 38)

6.5.7 Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo

Tabla 39. Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo.

Grado	%, n
I	14,48% (105)
II	12,1% (88)
IIIa	6,2% (45)
IIIb	2,34% (17)
IVa	2,2% (16)
IVb	2,1 (15)
V	3,6% (26)

El 76% de todas las complicaciones fueron leves, que incluían cerca de un 15% de Grado I, un 12% de Grado II y un 6,2% de complicaciones que requirieron algún procedimiento con sedación o anestésico local como la realización de una CPRE o la colocación de un catéter percutáneo.

6.5.8 Complicaciones graves

Los pacientes que sufrieron complicaciones graves tenían una edad mediana de 81 años, 14 años mayores que los que no presentaron complicaciones graves ($P=0,001$), no se identificaron diferencias en el género, el CCI fue el doble que los no complicados. El 68% de los pacientes que sufrieron una complicación grave tenían CAL grave y

fueron mayoritariamente ASA III. (Tabla 40) La estancia hospitalaria mediana fue de 17 días (RIQ 18).

Tabla 40. Características de los pacientes según presentaron o no complicaciones graves.

Variables		Sin Complicaciones Graves* N=650 (89,7%)	Con Complicaciones Graves N=75 (10,3%)	P
Edad (años)*		67 (28)	81 (10)	0,001
Sexo	Femenino	89,2% (307)	10,8% (37)	0,411
	Masculino	90% (44)	10% (38)	0,411
Charlson		0 (2)	2 (3)	0,001
Gravedad según TG18	Grado I	97,3% (145)	2,7% (4)	0,001
	Grado II	93% (264)	7% (20)	0,012
	Grado III	82,5% (241)	17,5% (51)	0,001
ASA	I	100% (70)	0	0,001
	II	97% (356)	3% (11)	0,001
	III	80,4% (185)	19,6% (45)	0,001
	IV	61,8% (21)	38,2% (13)	0,001
	V	0	100% (1)	0,001

*Este grupo incluye tanto los pacientes con complicaciones leves (n=238) según Clavien-Dindo (CD<3b) como los pacientes que no presentaron ninguna complicación (n=412).

6.5.8.1 Complicaciones graves y clasificación de gravedad según las TG18

Siguiendo la misma metodología que en mortalidad y complicaciones, se estudiaron cada una de las variables escogidas en las TG18 para clasificar la gravedad de la CAL y su porcentaje de complicaciones graves.

La variable con mayor porcentaje de complicaciones graves fue la disfunción cardiovascular con un 56,7% (P=0,001). No se encontraron

diferencias en cuanto a complicaciones graves en las variables de duración de síntomas mayor a 72h y masa palpable.

Tabla 41. Variables Clasificación TG18 y complicaciones graves.

Variables	Sin Complicaciones Graves* N=650 (89,7%)	Con Complicaciones Graves N=75 (10,3%)	P
TG-Duración > 72h síntomas	88,5% (238)	11,5% (31)	0,227
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³	83,6% (117)	16,4% (23)	0,005
TG-Signo de Murphy	91,2% (385)	8,8% (37)	0,052
TG-Masa palpable	87,7% (150)	12,3% (21)	0,225
TG-Progresión inflamación local	82,1% (69)	17,9% (15)	0,012
TG-Disfunción cardiovascular	43,3% (13)	56,7%(17)	0,001
TG-Disfunción hematológica	76,9% (20)	23,1% (6)	0,043
TG-Disfunción neurológica	86,3% (126)	13,7% (20)	0,077
TG-Disfunción renal	61,4% (51)	38,6% (32)	0,001
TG-Oliguria	50% (22)	50% (22)	0,001
TG-Disfunción hepática	78,6% (81)	21,4% (22)	0,001
TG-Disfunción respiratoria	89,5% (17)	10,5% (2)	0,091

*Este grupo incluye tanto los pacientes con complicaciones leves (n=238) según Clavien-Dindo (CD<3b) como los pacientes que no presentaron ninguna complicación (n=412).

6.5.8.2 Complicaciones graves y Charlson Comorbidity Index

Se estudiaron cada una de las variables incluidas en el CCI y su porcentaje de complicaciones graves (Tabla 42). La variable con mayor número de complicaciones graves fue enfermedad renal moderada-grave y tumor sólido metastásico que complicaron un tercio de los pacientes (P=0,028 y P=0,001). La siguiente variable con mayor porcentaje de complicaciones graves fue Demencia, con un 31,3% (P=0,001).

Tabla 42. Componentes del CCI y complicaciones graves.

Variables	Sin Complicaciones Graves* N=650 (89,7%)	Con Complicaciones Graves N=75 (10,3%)	P
Diabetes			
Diabetes sin lesión tisular	86,8% (118)	13,2% (18)	0,142
Diabetes con lesión tisular	79,2% (19)	20,8% (5)	0,092
Cirrosis Hepática	76,5% (13)	23,5% (4)	0,089
Hemiplejía	75% (3)	25% (1)	0,355
Leucemia	100% (2)	0	0,804
Linfoma	100% (4)	0	0,645
Cualquier tumor maligno	72,4% (21)	27,6% (8)	0,006
Enfermedad Renal Moderada-grave	66,7% (42)	33,3% (21)	0,001
EPOC	75,7% (53)	24,3% (17)	0,001
Enfermedad tejido conectivo	77,8% (7)	22,2% (2)	0,237
Enfermedad ulcerosa péptica	84% (21)	16% (4)	0,254
Hepatopatía crónica no CH	91,3% (21)	8,7% (2)	0,569
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	75,5% (80)	24,5% (26)	0,001
IAM	71,7% (43)	28,3% (17)	0,001
Enfermedad vascular cerebral	81,5% (44)	18,5% (10)	0,042
Enfermedad vascular periférica	75,4% (49)	24,6% (16)	0,001
Tumor metastásico/SIDA	66,7% (8)	33,3% (4)	0,028
Demencia	68,8% (22)	31,3% (10)	0,001

*Este grupo incluye tanto los pacientes con complicaciones leves (n=238) según Clavien-Dindo (CD<3b) como los pacientes que no presentaron ninguna complicación (n=412). EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. CH: cirrosis hepática.

Se estudió el riesgo de complicaciones graves para cada uno de los componentes del CCI mediante la *OR* tal y como se ilustra a continuación. No todos los componentes del CCI son igual de relevantes para complicaciones graves, incluso son distintos que las complicaciones globales.

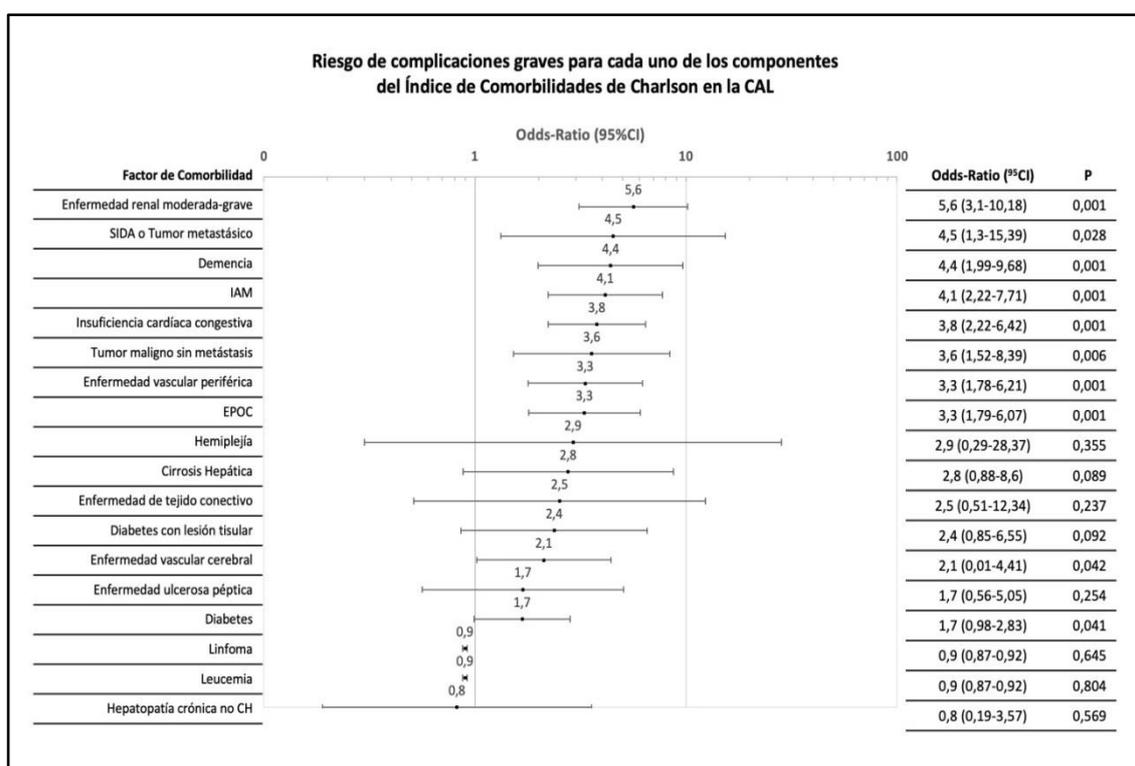


Figura 19. Deconstrucción del Charson Comorbidity Index para complicaciones graves. EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM infarto agudo de miocardio, CH cirrosis hepática, SIDA síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Los pacientes que sufrieron una complicación grave presentaron alteraciones en la biología hepática, peor función renal y alteración en el INR. (Tabla 45) En definitiva, los pacientes con CAL grave tienen 7,67 veces más complicaciones graves que las CAL leves, y las OR con mayor riesgo de complicaciones graves corresponden a las variables disfunción cardiovascular, oliguria e insuficiencia renal. (Tabla 44)

Tabla 43. Datos de laboratorio y SIRS: complicaciones graves.

Variables	Sin Complicaciones Graves* N=650 (89,7%)	Con Complicaciones Graves N=75 (10,3%)	P
SIRS	82,8% (188)	17,2% (39)	0,001
Temperatura (° C)*			
Bilirrubina (mg/dL)*	0,8 (1,02)	1,35 (1,69)	0,002
GOT (UI/L)*	26 (39)	39 (132)	0,005
GGT (UI/L)*	117 (298)	129 (124)	0,317
FA (UI/L)*	91 (70)	120 (153)	0,001
Creatinina (mg/dL)*	0,78 (0,38)	1,36 (1,11)	0,001
INR*	1,17 (0,26)	1,4 (0,36)	0,001
Lactato (g/dL)*	1,4 (1)	2 (2,45)	0,008
Leucocitos (UI/mm ³)*	13700 (6600)	14230 (8600)	0,016
Lipasa (UI/L)*	27 (25)	27 (19)	0,655
PaO ₂ (mmHg)*	99 (1)	99 (5)	0,010
PCR (gr/dL)*	13,6 (26)	23,35 (20,7)	0,110
Plaquetas (UI/mm ³)*	212x10 ³ (126x10 ³)	164x10 ³ (152x10 ³)	0,210

6.5.8.3 Complicaciones graves y tratamiento

En el estudio de las complicaciones graves de cada uno de los tratamientos realizados en la CAL, las variables con mayor porcentaje de complicaciones fueron el TNQ con un 72,2% (P=0,002), seguida del abordaje abierto de la colecistectomía con un 43,8% (P=0,001) y la colecistostomía percutánea en cualquiera de sus indicaciones como tratamiento inicial o como rescate a evolución tórpida de exclusivamente antibiótico.

La variable que obtuvo un número menor de complicaciones fue la cirugía puramente laparoscópica. (Tabla 42)

Tabla 44. Riesgo de complicaciones graves según las variables pre-tratamiento.

Variables		OR ^b	IC ⁹⁵	P
Sexo M vs. F		1,08	0,67-1,75	0,411
Gravedad según TG18	Grado II	2,75	0,92-8,19	0,043
	Grado III	7,67	2,72-21,67	0,001
ASA ^a	II	1,03	1,012-1,048	0,150
	III	1,259	1,181-1,342	0,001
	IV	1,69	1,243-2,109	0,001
Taquipnea		3,78	2,06-6,94	0,001
TG-Duración > 72h síntomas		1,24	0,76-2,03	0,227
TG-Leucocitosis > 18000/mm ³		2,13	1,2-3,6	0,005
TG-Signo de Murphy		0,65	0,40-1,05	0,052
TG-Masa palpable		1,28	0,75-2,18	0,225
TG-Progresión inflamación local		2,25	1,2-4,19	0,012
TG-Disfunción cardiovascular		14,02	6,49-30,3	0,001
TG-Disfunción hematológica		2,79	1,06-7,05	0,043
TG-Disfunción neurológica		1,56	0,9-2,71	0,077
TG-Disfunción renal		8,7	5,1-14,99	0,001
TG-Oliguria		12,34	6,39-23,81	0,001
TG-Disfunción hepática		3,2	1,8-5,5	0,001
TG-Disfunción respiratoria		0,27	0,55-1,38	0,091
SIRS		2,47	1,5-4,06	0,001

Tabla 45. Complicaciones graves para cada uno de los tratamientos.

Variables	Sin Complicaciones Graves* N=650 (89,7%)	Con Complicaciones Graves N=75 (10,3%)	P
TQ inicial (% , n)	90,6% (624)	9,4% (65)	0,002
TQ rescate (% , n)	44,4% (4)	55,6% (5)	0,001
Laparotomía (% , n)	56,2% (41)	43,8% (32)	0,001
Laparoscopia global (% , n)	93,9% (587)	6,1% (38)	0,001
Laparoscopia convertida (% , n)	81,5% (75)	18,5% (17)	0,001
Laparoscopia sin conversión (% , n)	96,1 (512)	3,9% (21)	0,001
TNQ inicial (% , n)	27,8% (10)	72,2% (26)	0,002
Antibioticoterapia (% , n)	74,1% (20)	25,9% (7)	0,486
Colecistostomía inicial (% , n)	66,7% (6)	33,3% (3)	0,486
Colecistostomía rescate (% , n)	50% (2)	50% (2)	0,305

6.5.8.4 Modelo predictivo de complicaciones graves

El modelo predictivo de complicaciones graves (Clavien-Dindo \geq IIIb) retuvo el ASA III-IV, diagnóstico de tumor sólido sin metástasis e insuficiencia renal, para predecir el 90,1% de las complicaciones. La presencia de cualquiera de las tres variables de complicación grave obtuvo mayor área bajo la curva ROC (AUC 0,75; IC 0,7-0,8) que la edad \geq 80 años (AUC 0,67; IC 0,6-0,74) , el CCI > 5 (AUC 0,66; IC 0,56-0,71) o la CAL grave (AUC 0,65; IC 0,56-0,71) según TG18 (Figura .

Para cualquier tipo de complicación, el modelo predictivo retuvo el ASA III-IV, Demencia, EPOC, Insuficiencia Renal Crónica e INR >1,5 como variables independientes para cualquier tipo de complicación tras indicar un tratamiento inicial, y así pronosticó correctamente el 69,3% de los pacientes con complicaciones.

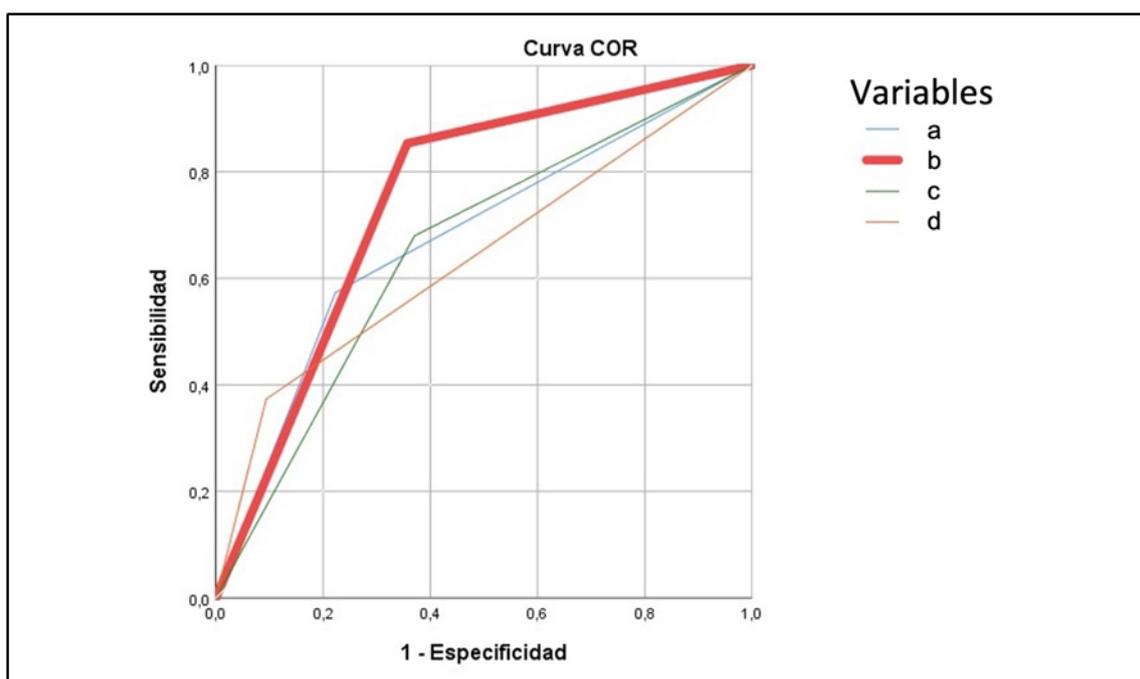


Figura 20. Comparación de curvas ROC para complicaciones. a) Edad mayor o igual a 80 años. b) Curva Modelo Predictivo HMAR: presencia de cualquiera de las variables predictoras de complicaciones graves en la CAL (ASA>2; cualquier tumor maligno actual; insuficiencia renal moderada grave). c) Curva CAL grave TG18. d) Curva CCI > 5.

6.5.9 Complicaciones según el tratamiento realizado en subgrupos de idéntica gravedad según el modelo predictivo para complicaciones graves.

Mediante el PSM, se agruparon 150 pacientes con comorbilidad similar. Para ello se utilizaron los factores de riesgo identificados en el análisis multivariante (ASA > 2, Cualquier tumor maligno e Insuficiencia Renal), según el *Propensity Score Matching* se seleccionaron dos grupos de 75 pacientes en los que el TQ presentó una tasa similar de complicaciones graves que el TNQ (48,5% vs 62,5%; P=0,214). La mortalidad en el TQ fue del 15% vs. el 21% en el TNQ P=0,5. (Tabla 46; Tabla 47)

Tabla 46. Criterios para la selección de pacientes para PSM*.

Variables	TQ inicial (75)	TQ inicial (75)	P
ASA > 2 (% , n)	50% (1)	50% (1)	0,001
Cualquier Tumor Maligno (% , n)	50% (6)	50% (6)	0,001
Insuficiencia Renal Moderada-Grave (% , n)	50% 12	50% 12	0,001

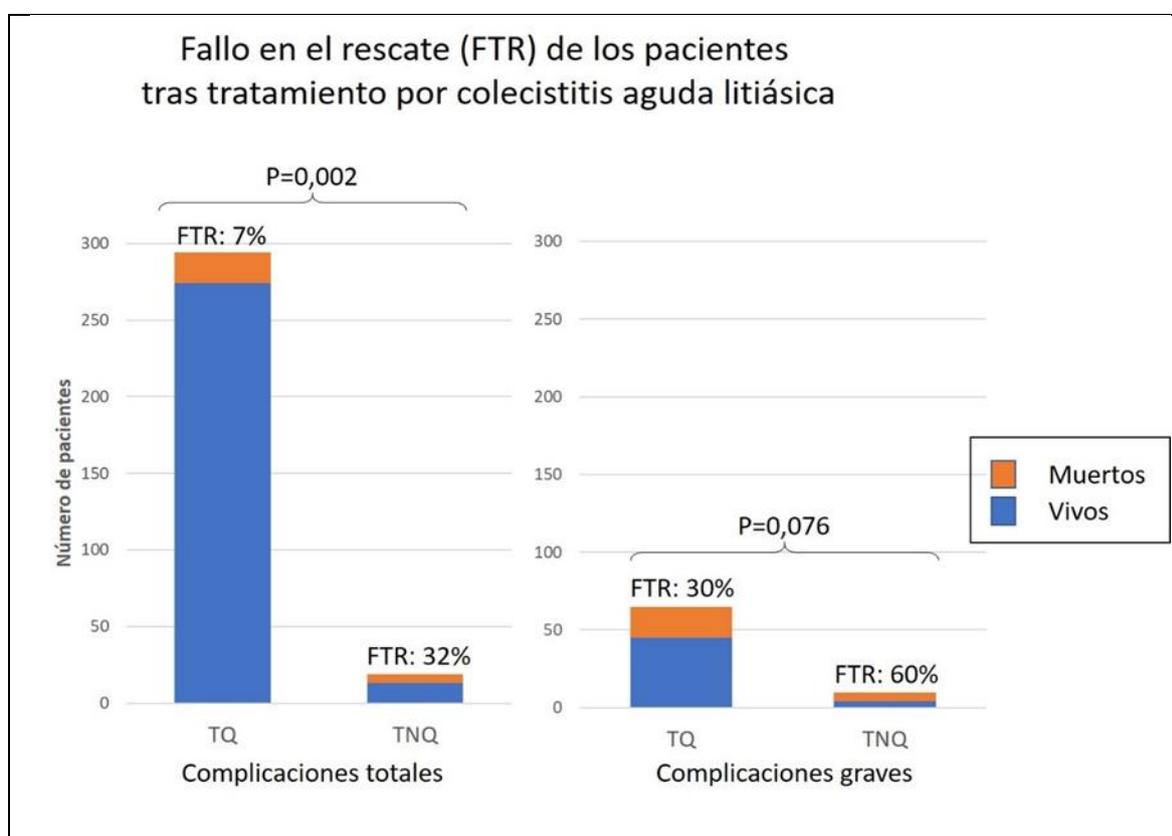
Tabla 47. PSM Complicaciones.

	TQ inicial (75)	TQ inicial (75)	P
Complicaciones	48,5% (36)	62,5% (47)	0,214
Mortalidad	15% (11)	21% (16)	0,5

PSM: *Propensity Score Matching*. TQ: tratamiento quirúrgico. TNQ: tratamiento no quirúrgico.

6.5.10 Failure-to-Rescue

Se calculó la tasa de mortalidad entre los complicados, concepto conocido como FTR. Entre los 313 pacientes que sufrieron complicaciones, el FTR fue del 8% y fue significativamente mayor en aquellos con TNQ (32% vs. 7%; $P=0,002$). Entre los 75 con complicación grave, el FTR tras TNQ fue el doble que tras TQ (60% vs. 30% $P=0,076$).

**Figura 21.** Fallo en el Rescate (Fallecidos / Complicados) para complicaciones totales y graves.

6.6 CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA CAL

6.6.1 Duración de la cirugía y complicaciones

La mediana de duración del tratamiento quirúrgico fue de 146 minutos (RIQ 108-184). No se identificaron diferencias en la mortalidad según la duración, no obstante, sí se identificaron diferencias entorno a las complicaciones tanto globales como graves, (Tabla 48). Los pacientes que han sufrido alguna complicación los procedimientos se han prolongado una media entre 20 y 40 minutos más.

Tabla 48. Duración tratamiento quirúrgico

Variables	SI	NO	P
Exitus	178 (112)	144 (73)	0,149
Complicaciones globales	157 (83)	135 (69)	0,001
Complicaciones graves	184 (112)	141 (73)	0,001

6.6.2 Días de síntomas y complicaciones

Para describir adecuadamente este apartado hemos definido los siguientes términos:

- Días de síntomas previos al ingreso: son los días de sintomatología que explica el paciente al acudir a urgencias.
- Retraso hospitalario del tratamiento: días que transitan entre el diagnóstico y el tratamiento inicial.
- Retraso total del tratamiento: es la totalidad de días desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento inicial.

La mediana de días de sintomatología antes de su ingreso fue de 2 días (RIQ: 1-4). Un 37,1% de los pacientes tenían más de 72h de dolor al ingreso. La mediana de días de retraso del tratamiento intrahospitalario fue de 1 día (RIQ 1-2) y el retraso total del tratamiento fue de 3 días (RIQ 2-5). En la **Figura 22. Retrasos en el tratamiento inicial pre-ingreso (A), desde ingreso a inicio de tratamiento (B) y retraso total (C=A+B)**, se ilustran los días de cada una de las variables. Cuando se compararon las variables no se hallaron diferencias ni en mortalidad ni en complicaciones (Tabla 49).

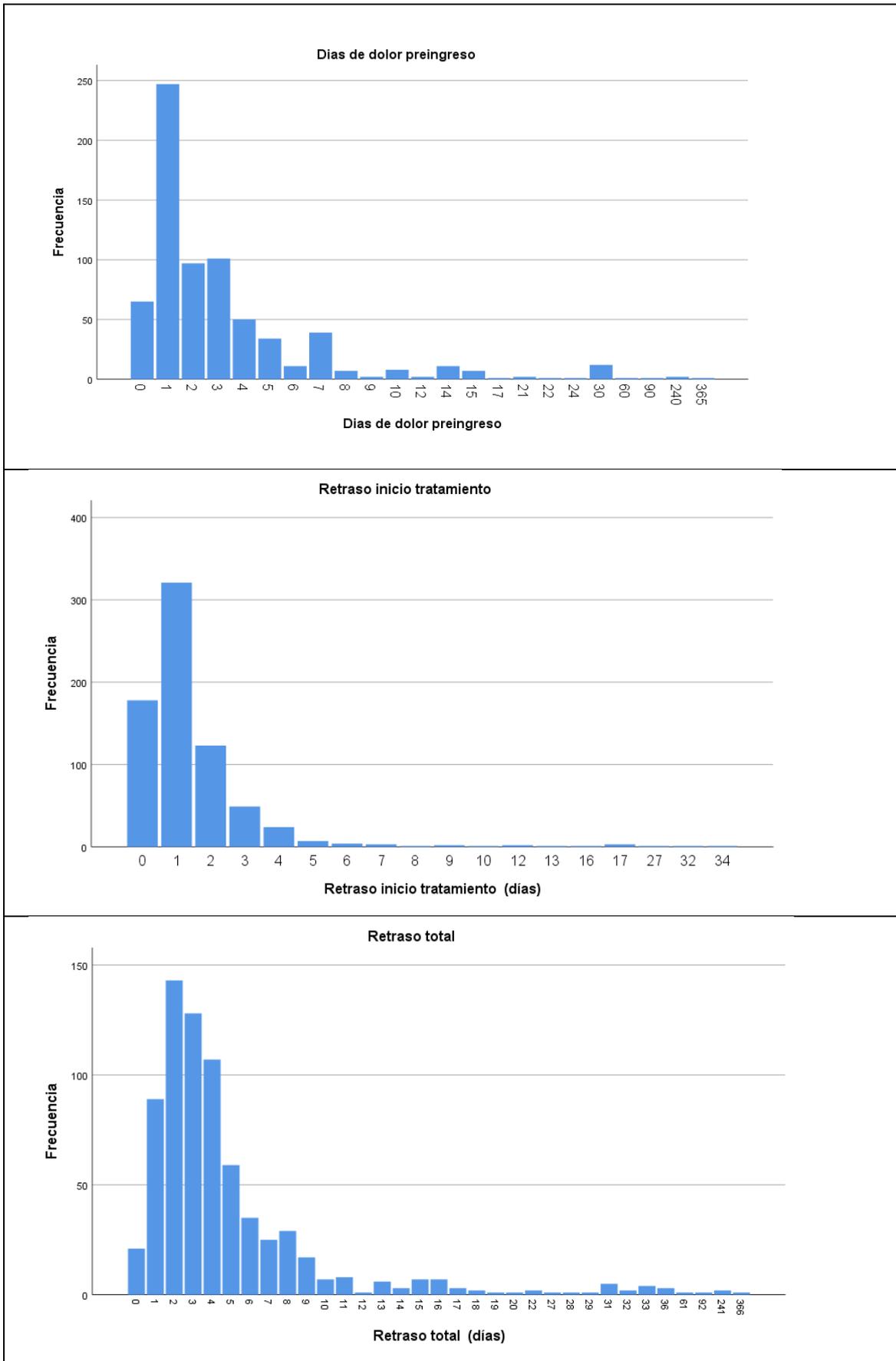


Figura 22. Retrasos en el tratamiento inicial pre-ingreso (A), desde ingreso a inicio de tratamiento (B) y retraso total (C=A+B).

Tabla 49. Relación entre retraso en el tratamiento inicial, complicaciones y mortalidad.

Variables	Global N=725	Exitus n=26 (3,6%)			Complicaciones n=313 (43%)		
		SI n=26	NO n=699	P	SI n=313	NO n=412	P
Días de síntomas pre-ingreso	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-4)	0,331	2 (1-4)	2 (1-4)	0,244
Retraso hospitalario del tratamiento	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,329	1 (1-2)	1 (1-2)	0,167
Retraso total del tratamiento	2 (2-5)	4 (2-6)	3 (2-5)	0,674	4 (2-6)	3 (2-5)	0,061

Mediana (Rango Intercuartil)

6.6.3 Edad y CAL

La mediana de edad de toda la serie fue de 69 años (RIQ: 53-80) y el 26% fueron mayores de 80 años. Los pacientes a los que se les propuso un TNQ tenían una media de 81 años (RIQ 19) que fue superior a las los TQ. La mediana de edad de los pacientes a los que se realizó abordaje abierto fue de 81 años (RIQ 13) que fue superior a la de laparoscopia. Los fallecidos de la población estudiada tienen una mediana de edad de 83 años (RIQ 5,5) que fue superior a los supervivientes. Los pacientes que sufrieron cualquier tipo de complicación su edad mediana fue de 76 años (RIQ 21), sin embargo, las complicaciones graves se concentraron en una mediana de edad de 81 años (RIQ 10) superior a la de los no complicados. Las diferencias de todos estos resultados son claramente significativas ($P=0,001$ en todos ellos).

A mayor edad, mayor frecuencia de diagnóstico de CAL: el 75-80% de los diagnósticos de CAL han sido en edades superiores a 60 años, y no olvidemos, que el 60% de las CAL graves se sitúan en edades superiores a 70 años y los pacientes con un Charlson superior a 5 eran mayores (81 años; RIQ 8) que los Charlson inferior a 5. En el conteo de todos los fallecidos, el 80,8% tienen una edad superior a 80 años y el 96% edad superior a 75 años.

6.6.4 Diabetes y la CAL

El 22% (160 pacientes) de la serie con diabéticos. Entre su totalidad, el 15% tienen daño tisular establecido. Entre los diabéticos sin daño tisular, el 13,2% (18/136 P=0,142) han sufrido complicaciones graves y el 49,3% (67/136 P=0,068) han sufrido cualquier tipo de complicación, entre ellas el *exitus* que engloba el 3,7% (5/136 P=0,557). Dentro del grupo de pacientes con diabetes con daño tisular, el 66,7% (16/24 P=0,016) han sufrido cualquier tipo de complicación, en el 20,8% fue una complicación grave (P=0,092) y el 12,5% fallecieron (3/24 P=0,050).

6.6.5 Shock y CAL

El 90% de los pacientes con necesidad de aminas vasoactivas superaban los 70 años (P=0,001), el 65% de los pacientes con aminas vasoactivas precisaron una laparotomía subcostal derecha. (P=0,001). El 90% de los pacientes en Shock se intervinieron, más de la mitad de la serie que precisó inotropos murió y el 50% presentó complicaciones graves (P=0,001).

7 DISCUSIÓN

7.1 CONTEXTO GENERAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN COLECISTITIS AGUDA.

La decisión de iniciar esta línea de investigación en colecistitis aguda tiene dos razones fundamentales: por una parte el inveterado interés en la infección quirúrgica de las cirujanas y cirujanos del Hospital del Mar, y por otra el firme convencimiento de todos los miembros del Servicio de Cirugía General del Hospital del Mar de que el análisis exhaustivo y honesto de las complicaciones postoperatorias debe ser la principal guía en la investigación clínica y el motor para elevar el círculo de virtuosismo en nuestra especialidad.

7.1.1 La infección en Cirugía en el *Servei de Cirurgia General y Digestiva* del Hospital del Mar.

La infección en Cirugía ha sido desde hace cinco décadas uno de los aspectos de nuestra especialidad que más ha preocupado y ocupado a los cirujanos del Hospital del Mar.

Entre las muchas razones que explican el origen de este interés, cabe citar el carácter monográfico del Hospital del Mar en sus orígenes como Hospital Municipal de Infecciosos de la ciudad de Barcelona. Esta especial dedicación, antaño casi monográfica, ha imprimido carácter al centro y ha mantenido el atractivo hasta nuestros días para reclutar a una distinguida serie de Internistas e Infectólogos. Esta serie extraordinaria de profesionales han promovido el estudio de las enfermedades infecciosas y han sido los maestros de las sucesivas generaciones de cirujanos que se han beneficiado de su liderazgo, vocación y enseñanzas. Entre los internistas que más han influido en los cirujanos del Hospital del Mar destaca el Prof. Dr. Ludvik Drobnic

Orazem (1928-2018)[82] cuyo reputado Curso Intensivo de Terapia Antimicrobiana "Dr. Drobnic" se ha impartido durante 50 años y siempre ha contado con la participación docente y discente de las cirujanas y cirujanos del *Servei de Cirurgia General i Digestiva* de nuestro Hospital.[83]

En la historia más reciente de nuestro Servicio, la infección quirúrgica ha sido una preocupación creciente y así lo demuestra el Estudio multicéntrico PEPES[84] sobre la peritonitis aguda comunitaria y postoperatoria cuyos datos sirvieron de base en parte para la confección de la primera guía clínica de infección quirúrgica. [85] En este estudio multicéntrico se comprueba y valida la hipótesis de Mosdell *et al.* sobre la importancia de prescribir una antibioticoterapia adecuada a toda peritonitis aguda. [86]

En su estudio, Membrilla-Fernández y cols. se enfrentaron con la evidencia de que al estudiar a todos los pacientes con peritonitis juntos, se diluía tanto el efecto de las variables predictoras del desenlace clínico como la importancia del control de foco. Por ello, el equipo de Cirugía emprendió estudios con grupos de pacientes más selectivos y con prevalencia elevada.[11,87–90] La línea sobre la colecistitis aguda es el fruto de este enfoque progresivamente más selectivo.

7.1.2 El control de las complicaciones postoperatorias en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital del Mar.

Una de las características definitorias del *Servei de Cirurgia General i Digestiva del Hospital del Mar* en los últimas cuatro décadas ha sido el registro, discusión y estudio de las complicaciones postoperatorias como motor de la mejora de la práctica clínica. La sesión semanal de mortalidad y complicaciones de nuestro Servicio fue iniciada por el Prof. Antonio Sitges-Serra en el año 1985 y recibió un extraordinario impulso con el advenimiento del Prof. Luis Grande i Posa. Bajo su dirección se añadieron en 2002 las sesiones anuales de auditoría de actividad y complicaciones del Servicio y además se implementó un segundo sistema cruzado de detección de efectos adversos inspirado

en el que fue implementado por el Prof. Salvador Navarro-Soto en el *Servei de Cirurgia General* del Hospital de Sabadell. El interés del Prof. Luis Grande i Posa por el control de las complicaciones fue inequívocamente puesto de manifiesto al escoger este tema para su discurso de ingreso como académico electo en la *Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya* (28-11-2021).[91]

En las sesiones de auditoría, se reflejan tanto el número y mortalidad de cada grupo de intervenciones quirúrgicas, como las complicaciones estratificadas según la clasificación de Clavien-Dindo[92], también utilizada en esta tesis. Si nos atenemos a la prevalencia de cada tipo de intervenciones, se puede apreciar como la colecistitis aguda ocupa el segundo lugar, sólo tras la apendicitis aguda (Figura 23).

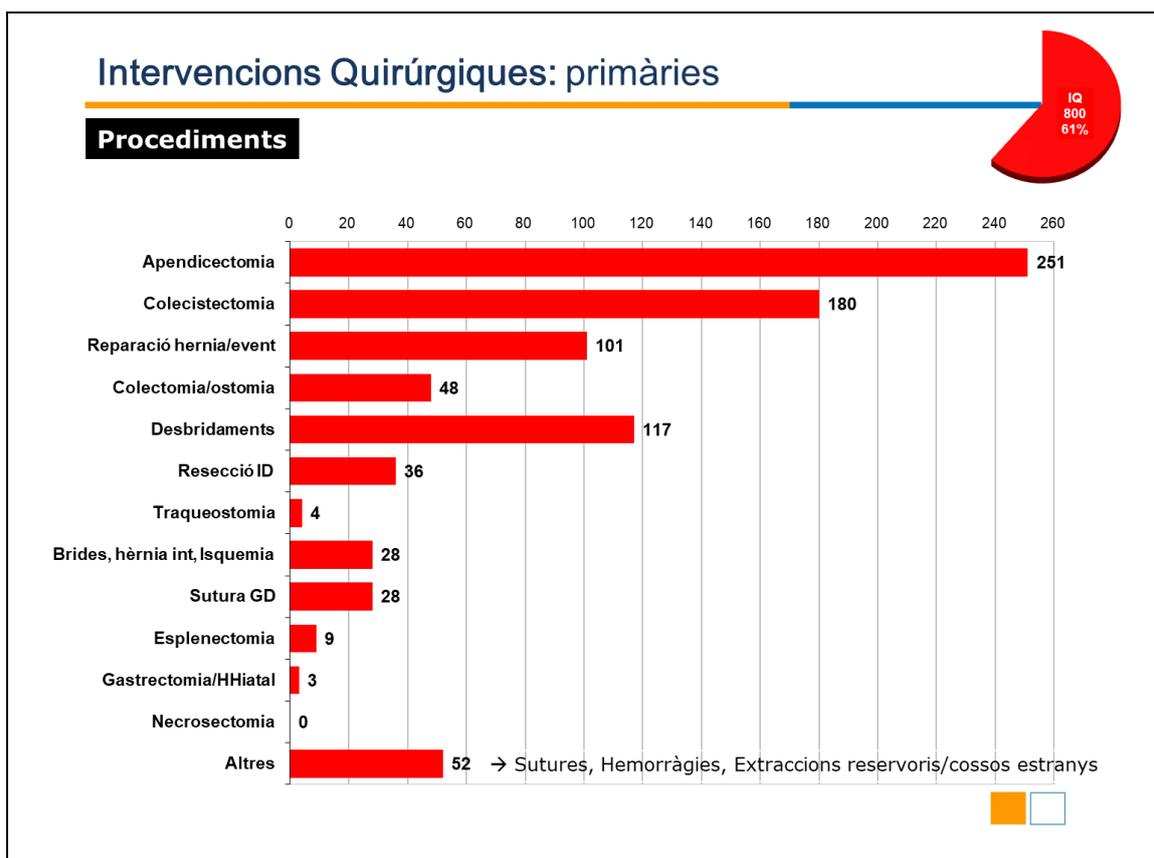


Figura 23. Gráfica de barras representando las frecuencias de las intervenciones quirúrgicas del año 2019, tal como se presenta en la sesión anual de auditoría del *Servei de Cirurgia del Hospital del Mar*. Se aprecia como la colecistectomía es la segunda intervención más prevalente en urgencias.

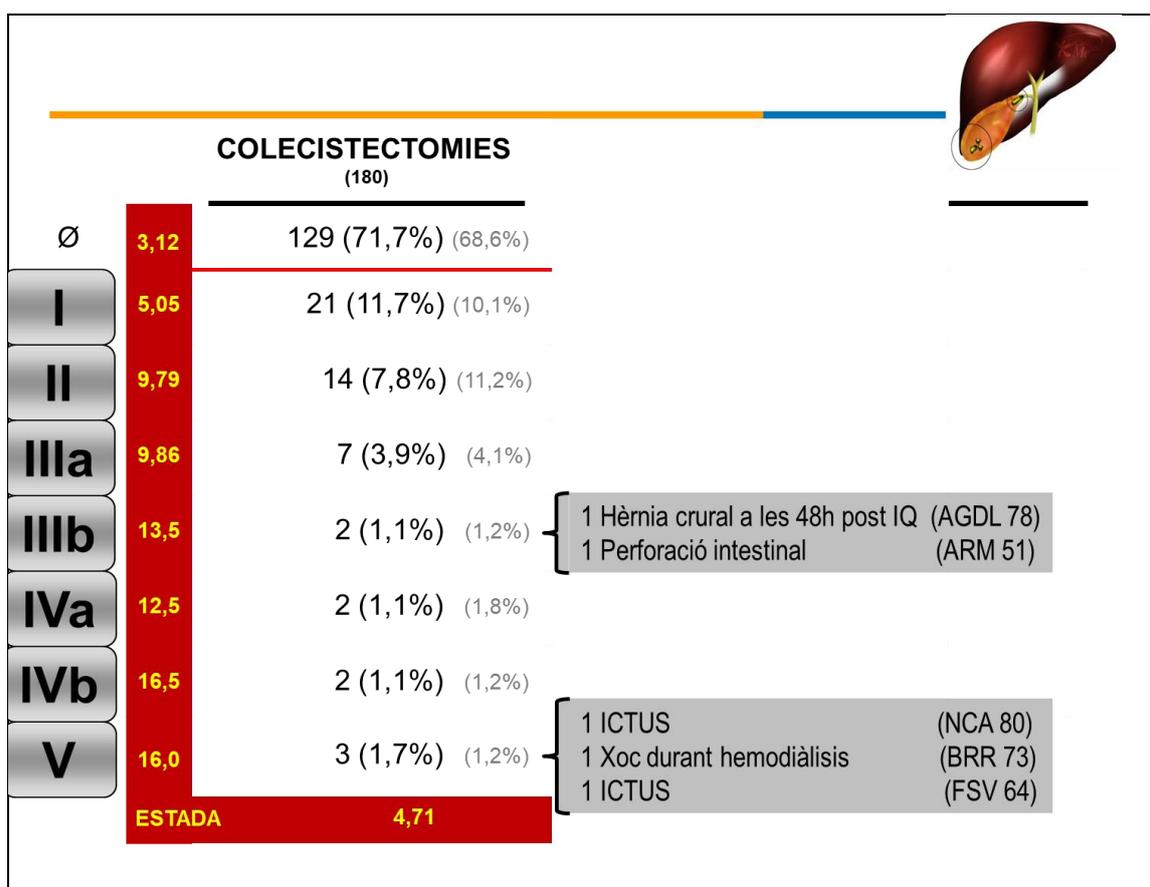


Figura 24. Distribución de las complicaciones tras colecistectomía por colecistitis aguda en el *Servei de Cirurgia del Hospital del Mar* durante el año 2019.

Las complicaciones de la colecistectomía por colecistitis aguda, (Figura 24) e intervenidas mayoritariamente por vía laparoscópica (Figura 26) han sido analizadas minuciosamente en las sesiones anuales de auditoría y afectan aproximadamente a un tercio de todos los pacientes.

Todos y cada uno de los pacientes que fallecen en el *Servei de Cirurgia del Hospital del Mar* son además presentados y discutidos en la sesión semanal multidisciplinaria de morbilidad. La mortalidad de la colecistectomía por colecistitis, que es distinta –inferior– a la de la mortalidad global por colecistitis aguda, ha experimentado un marcado descenso desde el inicio de la línea de investigación clínica en la que se inscribe esta Tesis (Figura 25), aun teniendo en cuenta que se realizaron muy pocas colecistostomías percutáneas hasta el año 2015.

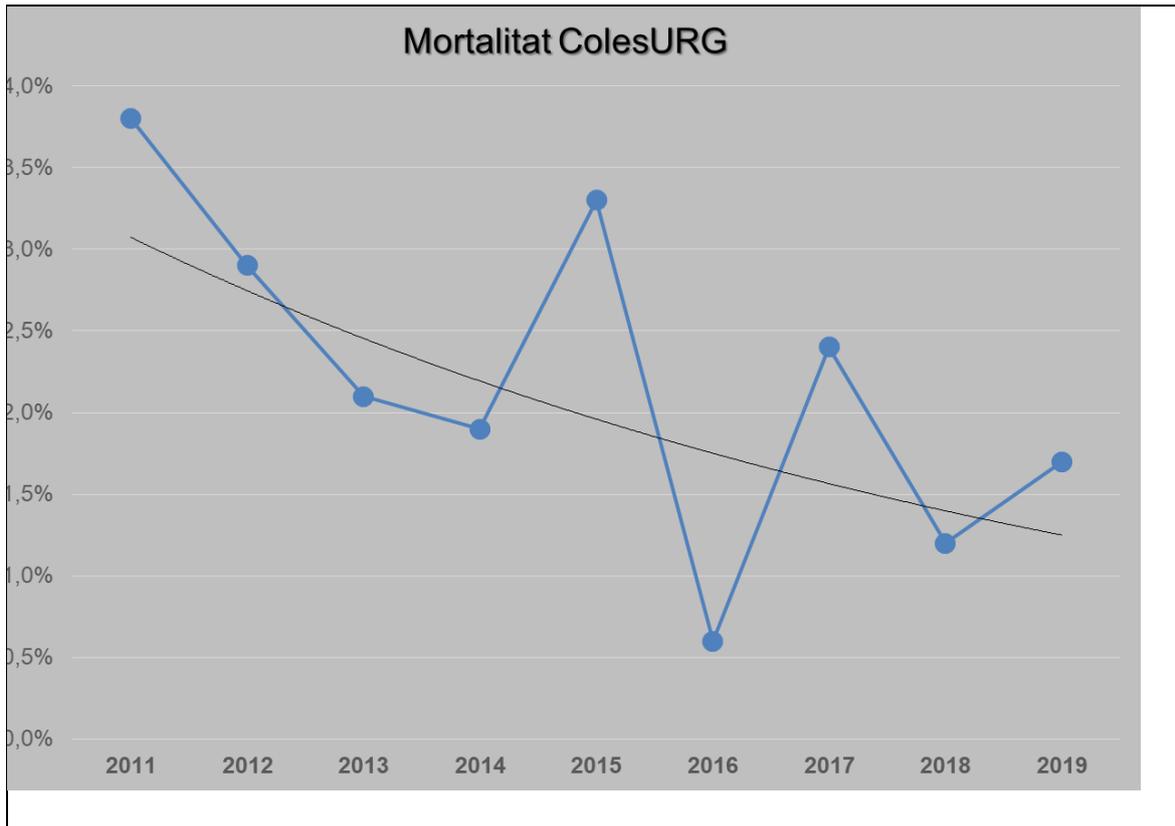


Figura 25. Evolució de la mortalitat de la colecistectomia per colecistitis aguda en el Servei de Cirurgia del Hospital del Mar (2011-2019).

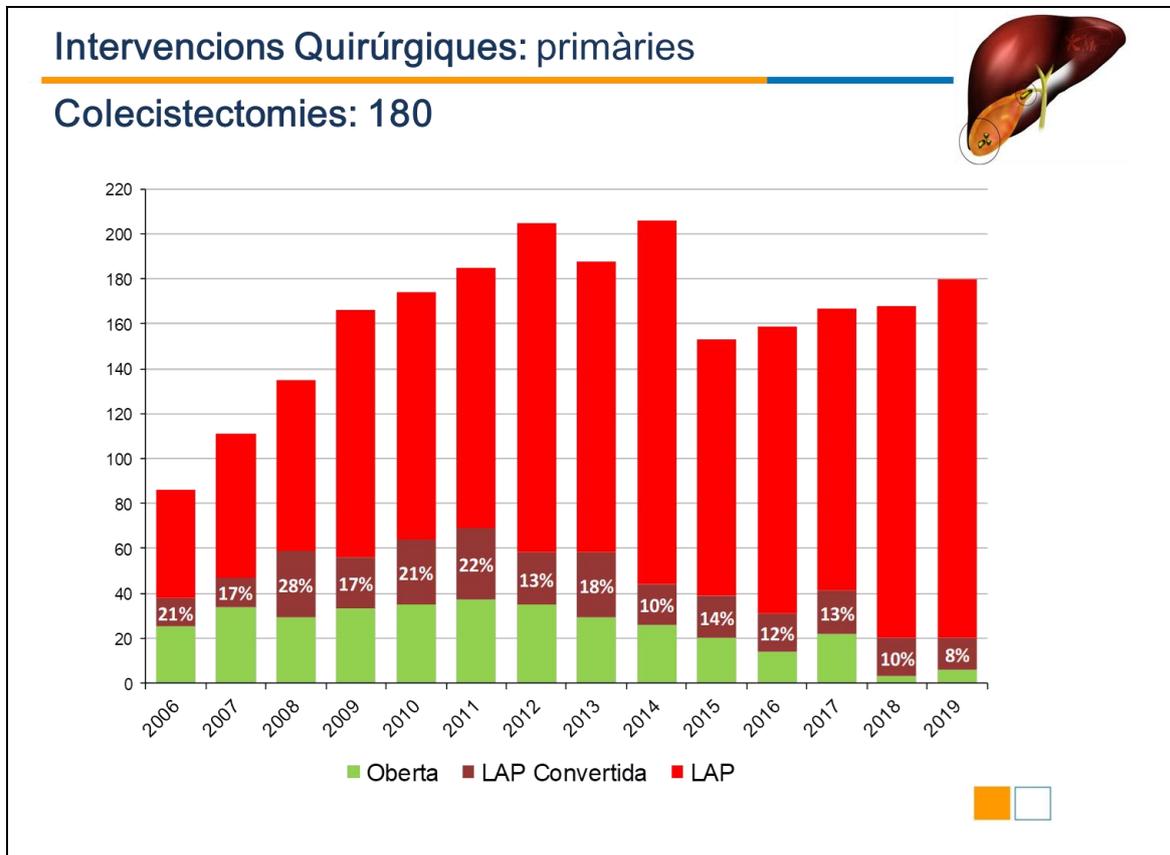


Figura 26. Evolución de la implantación de la vía laparoscópica en la colecistectomía por colecistitis aguda en el *Servei de Cirurgia del Hospital del Mar* (2006-2019).

7.2 CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO, LOS CIRUJANOS Y LA POBLACIÓN DE ESTE ESTUDIO CLÍNICO.

7.2.1 El Hospital del Mar

El Hospital del Mar es el hospital universitario del sur de la ciudad de Barcelona. Es el proveedor de servicios sanitarios para una población de 350.000 habitantes, y tiene a su cargo la atención de los habitantes de los distritos de Ciudad Vella y de Sant Martí de la ciudad de Barcelona, caracterizados por albergar una densa población excepcionalmente heterogénea, multicultural y con una importante proporción de ciudadanos añosos, frágiles y desvalidos. La edad media de los pacientes es de 59 años, pero casi el 40% de los pacientes tienen más de 70 años.

En el Hospital del Mar se forman estudiantes pre y post grado, siguiendo los estudios de formación profesional sanitaria y los estudios del Campus Universitario Mar, donde se imparten Grados de Medicina, Enfermería, Biología Humana, Bioinformática, Ingeniería Biomédica y Fisioterapia.

Asimismo en el *Servei de Cirurgia* se forman residentes MIR en Cirugía General según el Programa Nacional de Especialidades (2-3 por año), se acoge a varios residentes MIR en rotación externa cada año y se forma a uno o dos *fellows* anualmente, de prácticamente todas las secciones.

Algunos de los parámetros que dimensionan el Hospital del Mar se recogen en la Tabla 2.

El Servicio de Cirugía y del Aparato Digestivo del Hospital del Mar, está organizado desde el año 2002 en tres secciones: Cirugía General, Cirugía Colorrectal y Cirugía del Tracto digestivo Superior. Dentro de la Sección de Cirugía General, se encuadra la Unidad de Cirugía de Urgencias. La Unidad de Cirugía de Urgencias se estableció como unidad dedicada desde Abril del año 2003, y desde entonces cuenta con un personal estable y una actividad asistencial, docente e

investigadora propias. Esta organización es otra de las características diferenciales de nuestro Servicio respecto a los del entorno más inmediato. La implantación de Unidades o Secciones específicas para la atención del paciente quirúrgico en urgencias se ha demostrado desde principios de este siglo que mejora substancialmente los resultados clínicos, también en colecistectomías urgentes! [93] y será probablemente una de las tendencias que se diseminarán a la práctica totalidad de los hospitales universitarios de nuestro país.

7.2.2 Cirujanos de guardia y experiencia quirúrgica

Como en tantos servicios de cirugía de nuestro entorno, además de los cirujanos de plantilla y los residentes, se contrata a cirujanos “externos” para realizar las guardias de presencia física. Esta afluencia de colegas no formados en nuestro centro, genera inevitablemente una heterogeneidad en el nivel de experiencia quirúrgica que no se ha analizado en esta Tesis, pero que sin duda tiene alguna influencia en los resultados globales de todas las intervenciones urgentes.

Los residentes practican como primer cirujano entre el 40% y el 50% de las colecistectomías por colecistitis aguda, siempre en compañía de un cirujano, sea de plantilla o “externo” (Figura 27).

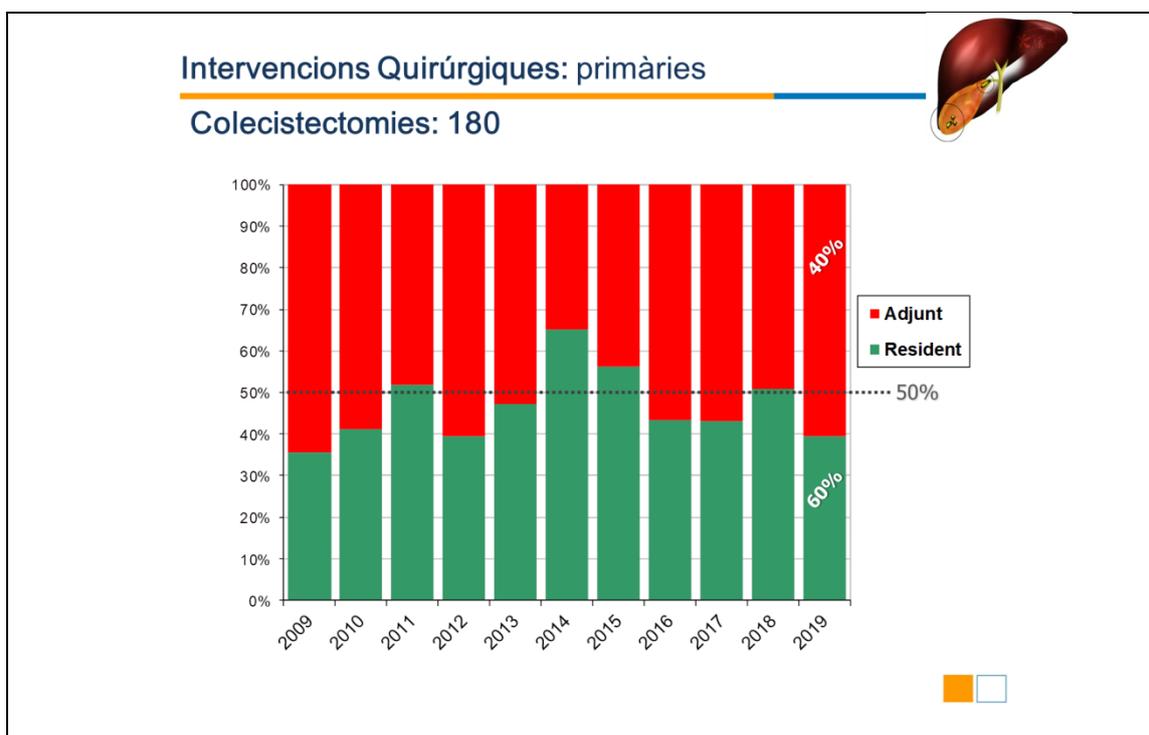


Figura 27. Participación como primer cirujano de los residentes del programa MIR de Cirugía General y Digestiva en las colecistectomías urgentes.

La participación en las colecistectomías abiertas, mucho más graves y con una mortalidad mucho mayor, está muy restringida a los residentes (Figura 28). Este hecho contrasta fuertemente con la experiencia de los residentes de generaciones anteriores, y marcará a buen seguro el futuro de la práctica de la cirugía de urgencias en el futuro inmediato.

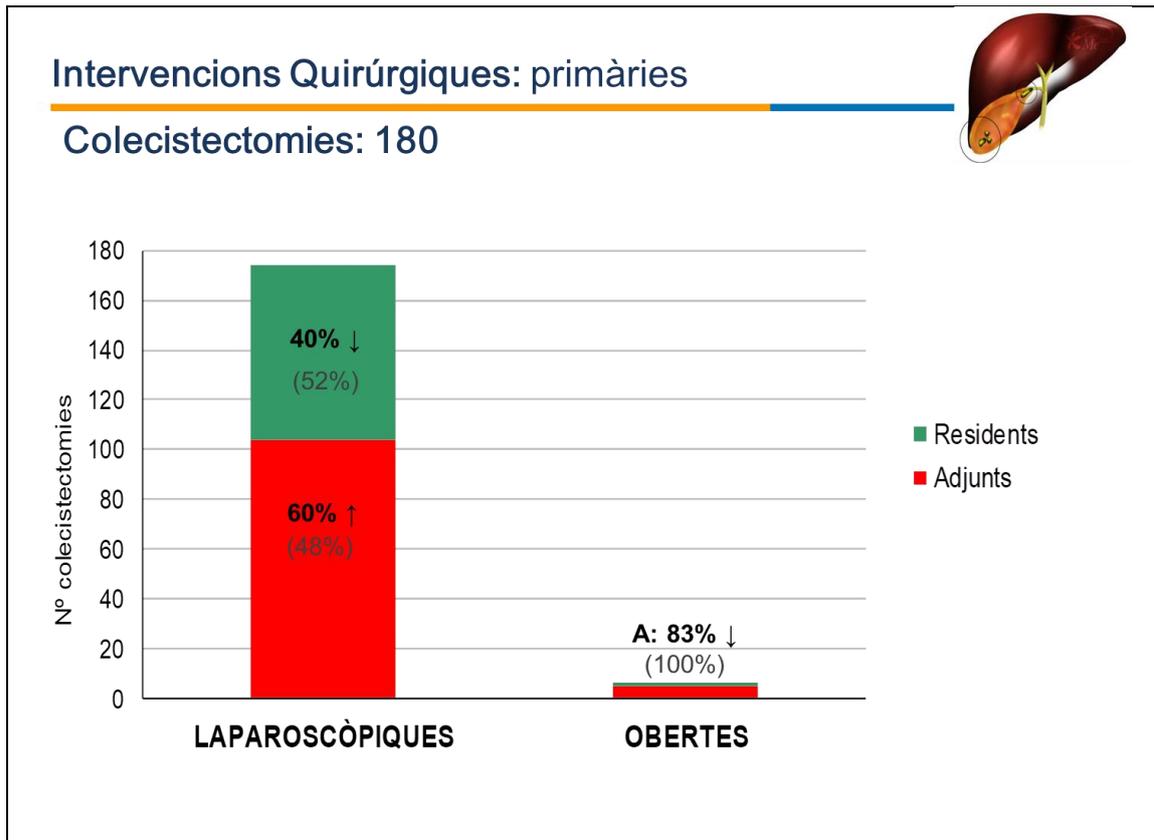


Figura 28. Evolución de la participación de los residentes en las colecistectomías realizadas mediante abordaje abierto de entrada.

La mayoría de las participaciones de los residentes ocurren a partir del tercer año de residencia, con amplias variaciones entre promociones. Se ha analizado rutinariamente si la participación de los residentes como primer cirujano, los cirujanos externos o la implicación de los súper-especialistas en cirugía hepato-bilio-pancreática tiene algún impacto sobre la mortalidad de los pacientes intervenidos por colecistitis aguda. Al contrario que en otras especialidades,[94] no se ha demostrado en nuestro servicio que la experiencia del profesional

que actúa como primer cirujano tenga un impacto en la mortalidad ni en las complicaciones. Este extremo ha sido repetidamente comprobado en distintos entornos de todo el mundo[95–99], aunque algunos autores han reportado una mayor tasa de conversión cuando cirujanos en formación inician la colecistectomía laparoscópica por colecistitis aguda. Las razones para esta falta de impacto son probablemente múltiples. La más importante es que la tasa de mortalidad es tan baja, –raramente excede al 3% en las series publicadas–, que es muy difícil que la participación de cirujanos menos expertos acabe impactando la mortalidad. Asimismo, como se aprecia en el análisis pormenorizado de las causas de muerte, sólo una fracción de los fallecimientos por colecistitis aguda se debe directamente a causas quirúrgicas y por tanto potencialmente influenciadas por la pericia y experiencia del cirujano. En el otro extremo del espectro, los colegas de las unidades súper-especializadas son requeridos rutinariamente para colecistectomizar a aquellos pacientes más difíciles cuya intervención quirúrgica se pospone al horario matinal aun siendo urgencias quirúrgicas. Esta participación solidaria de nuestro colegas más expertos en cirugía hepato-bilio-pancreática, –atendiendo a los pacientes más evolucionados y/o con probable afectación de la vía biliar principal–, acaba por diluir cualquier ventaja que les pudiera conferir su especial dedicación a la cirugía biliar.

7.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

La estricta selección de pacientes es un rasgo distintivo de este estudio. Se excluyeron 238 pacientes, obteniendo una cohorte homogénea con CAL “Pura” evitando así la distorsión de otros diagnósticos concomitantes en el pronóstico [63,100]. Algunos artículos fuente de las TG18, analizan cohortes heterogéneas mezclando distintas etiologías de la colecistitis aguda [22,63,101] o únicamente excluyen colecistitis crónica [102] creando un notable “ruido estadístico” que difumina y desenfoca los resultados del análisis. Algunos artículos intentan una selección fina de pacientes

[103], pero hasta ahora, esta una selección tan precisa como la que hemos realizado en esta tesis doctoral no se ha publicado.

7.4 CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE CLÍNICA

Este estudio es fruto de un registro meticuloso en nuestra Unidad de Urgencias, donde el TNQ, recomendado en las TG18, apenas se utilizó. Únicamente se aplicó TNQ al 5% de pacientes, aunque el 40% de pacientes presentó CAL grave. Esta actitud divergente de las recomendaciones de las TG18 ha sido adoptada también por otros grupos expertos en CAL [104–108].

La tasa de CAL graves en nuestra cohorte fue mayor (30%) que en otras series (5%-19%) [22,104,105,107]. Esta característica diferencial es probablemente debida a una mayor proporción de pacientes afectados de disfunción respiratoria, neurológica y/o $\text{INR} \geq 1,5$ en la población analizada en la serie para esta tesis doctoral y que es un reflejo de las características de la población de origen (véase página 104).

7.5 CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES E INFLUENCIA SOBRE LOS ESTADÍSTICOS ESCOGIDOS

7.6 JUSTIFICACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL *PROPENSITY SCORE MATCHING*

La técnica de buscar pares de pacientes por puntuaciones de propensión o *Propensity Score Matching* (PSM) en inglés, es una técnica estadística de coincidencia que intenta estimar el efecto de un tratamiento [76] u otra intervención por cuenta de las covariables que predicen el efecto sobre el grupo que recibe el tratamiento. La PSM intenta reducir el sesgo debido a la confusión de las variables que se pueden encontrar en una estimación del efecto del tratamiento obtenido de la simple comparación de los resultados entre unidades que recibieron el tratamiento frente a los que no lo hicieron. La técnica fue publicada por primera vez por Paul Rosenbaum y Donald Rubin en 1983, [77] y aplica el modelo causal de Rubin para los estudios observacionales.

Para el investigador clínico independiente, el PSM representa en la actualidad la mejor metodología de investigación tras el ensayo clínico prospectivo y aleatorizado. De hecho, todos los estudios retrospectivos con sesgos no controlados deberían intentar utilizar la PSM para paliar el efecto de dichos sesgos.

El PSM se ha utilizado ocasionalmente para comparar grupos similares en estudios de CAL [109,110]. En esta serie la diferencia en la tasa de complicaciones entre TNQ y TQ de gravedad similar fue tan sólo del 14%, reflejando probablemente que muchas de las complicaciones no están directamente relacionadas con el tratamiento quirúrgico, tal como ocurre en otros estudios [111].

7.7 LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN LA COLECISTITIS AGUDA

Los investigadores clínico disponemos de distintas escalas genéricas de riesgo quirúrgico que predicen el riesgo de complicaciones postoperatorias con puntos de corte adaptados a cada utilización (APACHE II>15 [24,112,113], CCI>6 [21] y P-POSSUM>40 [114,115]. Desafortunadamente ninguna de ellas fue creada para la CAL y por tanto ninguna es específica de las CAL y ninguna de ellas resulta particularmente precisa ni superior a las otras. La adopción sin adaptación de estas escalas a la valoración de las colecistitis agudas sólo genera confusión para identificar al paciente de alto riesgo.

7.7.1 CHARLSON COMORBIDITY INDEX

La internista neoyorkina Mary E Charlson creó este índice de comorbilidades con el que predijo la mortalidad de los pacientes ingresados en un hospital según las enfermedades crónicas sin tener en cuenta la enfermedad aguda. Utilizó una cohorte de 604 pacientes ingresados en Medicina Interna del New York Hospital durante 1 mes en 1984 y lo validó en otra cohorte más antigua, de 985 pacientes que se trataron en el Yale New Haven Hospital de cáncer de mama entre 1962 y 1969 [21]. El CCI se compone de 19 variables con distintos valores que predicen el porcentaje de mortalidad entre 1 y 10 años tras el ingreso. A pesar de la gran distancia de aplicación entre los pacientes médicos y/o con cáncer de mama, el CCI se ha establecido

firmemente como el estándar de cuantificación del peso de los antecedentes médicos para el pronóstico de todo tipo de enfermedades.

El equipo de Itaru Endo, analizó el CCI en la CAL en un masivo estudio multicéntrico de 5459 pacientes asiáticos. Se escogió como punto de corte de gravedad $CCI \geq 6$ y en el análisis multivariante observó diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los pacientes que tenían más o menos de 6 puntos. Tras esta contribución, el CCI se añadió como parámetro de riesgo en la última versión de las *Tokyo Guidelines*[22].

No solamente Itaru estudió la importancia del CCI como predictor del riesgo quirúrgico, Aldo Bonaventura en 2019 publicó un estudio retrospectivo en el que estudió la predicción para complicaciones del CCI ajustado a la edad en una reducida población de 271 pacientes con colecistitis aguda. Como era de esperar en una población tan reducida para una baja prevalencia de mortalidad ($\sim 1,5\%$), el área bajo la curva del CCI + Edad es tan sólo de 0,662 lo que descarta esta herramienta para seleccionar al paciente grave con CAL, al predecir sólo un 16,2% (0,662-0,500) mejor que una moneda al aire la probabilidad de muerte de un paciente con colecistitis aguda. [116]

En esta tesis, hemos reproducido el análisis utilizando el CCI global, con resultados limitados en cuanto a su capacidad de separar pacientes con buen o mal pronóstico vital. Por ello, hemos profundizado en el análisis repitiéndolo para cada uno de los antecedentes considerados factores de riesgo para la mortalidad. Así hemos podido aislar los más relevantes y separarlos de aquellos que eran importantes para la cohorte de Mary Charlson en 1987, pero que no parecen resultar relevantes en nuestra población (Figura 14).

7.7.2 APACHE II

En las *Tokyo Guidelines* de 2018 no se incluyó el APACHE porque consideraron que no era una herramienta apropiada para aplicarla en hospitales comarcales, probablemente porque no siempre estaba

disponible la gasometría arterial, único parámetro relativamente “sofisticado” del score APACHE II.

El mayor ensayo aleatorizado hasta el momento que compara la colecistectomía laparoscópica contra la colecistostomía percutánea, conducido por Charlotte Loozen, fue iniciado en 2012 y publicado en 2018. Utiliza el baremo APACHE II como herramienta para clasificar un paciente como de alto riesgo quirúrgico, pero incluyendo a pacientes con una puntuación APACHE entre 7 y 15[24]. En la última guía de actualización sobre la CAL de la *World Society of Emergency Surgery*, se realiza un análisis de todas las herramientas posibles para el estudio preoperatorio del paciente de alto riesgo quirúrgico descritas en la literatura. Su conclusión es que, hasta el momento, no disponemos de ninguna escala apropiada para reconocer preoperatoriamente a los pacientes con alto riesgo quirúrgico en los cuales la colecistectomía inmediata obtendrá peores resultados que en tratamiento inicial no quirúrgico[7]. Sin embargo, en el material adicional (apéndice 2) estudian al paciente de alto riesgo quirúrgico y al paciente no tributario de colecistectomía. La definición que adaptan para paciente de alto riesgo es la establecida en el ensayo clínico CHOCOLATE TRIAL descrito previamente. Loozen *et al.* consideran que una vez se ha corregido el estado de vulnerabilidad fisiológica, se puede completar el tratamiento con la colecistectomía. El paciente no tributario de colecistectomía es aquél que según el criterio del cirujano no es tributario de cirugía por una situación clínica que no es estimable por ninguna puntuación y que hace que el tratamiento quirúrgico sea contraproducente para su salud. Una conclusión así es difícil de aceptar en un contexto académico y probablemente necesitamos no más sino mejores estudios sobre la CAL para evitar la amplia variabilidad de tratamiento entre hospitales con los pacientes más vulnerables.

Nosotros no hemos utilizado APACHE II en este estudio. En primer lugar, porque la mayoría de los pacientes con CAL no están en una situación crítica y por tanto obtienen puntuaciones APACHE medios-bajos. El score APACHE, generado por y para médicos de las unidades

de cuidados intensivos predice eficazmente la mortalidad en pacientes graves (>12 puntos), mientras que su curva de predicción es prácticamente plana por debajo de ese valor. Adicionalmente, requiere para su cálculo parámetros como frecuencia respiratoria, paO_2 , pH arterial y el *Glasgow Coma Score*, cuyo requerimiento lo inhabilitaba para un estudio de diseño retrospectivo como el nuestro.

7.7.3 Tokyo Guidelines

Las ampliamente conocidas *Tokyo Guidelines* fueron pioneras al realizar una revisión exhaustiva de la literatura sobre la definición, diagnóstico, clasificación de gravedad y tratamiento de la CAL y de las patologías relacionadas de la vía biliar. Tadahiro Takada, objetivó que la evidencia científica sobre colecistitis aguda era muy escasa y de baja calidad científica, por lo que decidió suplementarla con un consenso de expertos[65]. El 1 y 2 de abril de 2006, se cerró el consenso de 46 expertos de todo el mundo (gastroenterólogos, cirujanos, epidemiólogos, médicos internistas, intensivistas y especialistas en medicina de urgencias) para el manejo de la patología biliar aguda. Sus promotores proponen una estrategia de tratamiento, tras evaluar la gravedad de la colecistitis, el estado del paciente y la enfermedad subyacente. Cada 4 años realizan una actualización, siendo su última versión la publicada en 2018. No obstante, en la segunda página de su primer artículo, aclaran que las guías no representan el standard en la práctica clínica habitual. Sus autores sugieren planes terapéuticos, pero la lectura de las guías aspiran a presentar un panorama de la evidencia actual y no deben ser tomadas como un protocolo estricto a seguir.

Las *Tokyo Guidelines* establecen tres niveles de gravedad (Grado I: leve, Grado II: moderado, Grado III: grave). Para los pacientes con colecistitis aguda de Grado I recomiendan practicar una colecistectomía laparoscópica cuanto antes tras la evaluación del paciente mediante los índices de Charlson y ASA. Si la colecistectomía laparoscópica precoz no es posible, recomiendan optar por un tratamiento conservador para la cirugía posterior. Para los pacientes con una colecistitis aguda de Grado II también sugieren la misma

opción que el Grado I, pero entienden que el paciente se encuentra en un servicio quirúrgico avanzado y sugieren, además, pensar en la posibilidad de una intervención de colecistectomía subtotal o abierta; aunque dependiendo de la valoración inicial, también puede optarse por un tratamiento conservador y drenaje biliar percutáneo. Para los pacientes más graves con colecistitis aguda Grado III, con disfunción orgánica, recomiendan recuperar su función y la administración de antibióticos. Posteriormente consideran adecuado valorar el paciente por si podría ser tributario de una cirugía laparoscópica, también la recomendación está en la línea de realizar una intervención precoz si se dispone de un equipo de especialistas experimentado, aunque no entran a definir que entienden por esa calificación. Si la valoración es negativa para cirugía, se optará por un tratamiento conservador y si la inflamación de la vesícula biliar no se puede controlar se practicará un temprano drenaje biliar percutáneo.

Esta clasificación, principalmente porque no está debidamente validada, es controvertida y su aplicación es problemática, en la medida que utilizan fuentes bibliográficas en las cuales los grupos son heterogéneos para comparar los riesgos. No incluyen, además en la valoración la etiopatogenia como factor de riesgo, que en nuestra población hemos demostrado que tiene una importancia capital para la tasa de mortalidad tras el diagnóstico.

7.7.3.1 *Evolución de las recomendaciones de las Tokio Guidelines sobre la colecistitis aguda*

Las recomendaciones de las *Tokyo Guidelines* han ido evolucionando en sus, hasta ahora, tres ediciones. En el aspecto de diagnóstico las TG18 no incorporan variaciones respecto a las previas.

En el aspecto de valoración del riesgo operatorio, añaden a los grados I,II y III de las TG 2013, el CCI, ASA, hiperbilirrubinemia y *Performance Status*.

Las recomendaciones para el mejor tratamiento de cada grupo, aunque prolijas, exhiben una indefinición de los límites de cada categoría que impiden su validación (Tabla 50).

Tabla 50. Comparación entre los criterios utilizados en las distintas versiones de las *Tokyo Guidelines* para el diagnóstico y tratamiento de las colecistitis agudas.

	TG 2007	TG 2013	TG 2018
Diagnostic			
A: Local signs of inflammation (Murphy or RUQ pain or tenderness)			
B: Systemic signs of inflammation, fever, elevated CRP, elevated Blood cell count.			
C: Imaging findings			
	a) Definitive diagnostic: 1A + 1B	a) Suspected diagnosis: 1A + 1B	Same
	b) C Confirms the diagnosis	b) Definitive diagnosis: 1A+1B+C	
Surgical Risk Estimation			
	Grade TG	Grade TG	Grade TG, ASA, CCI, Bil > 2mg/dL, Performance Status
Treatment vs Severity			
Mild: No signs of Moderate or Severe			
Moderate: Leukocytosis > 18K, Evolution >72h, local inflammation, palpable mass and no signs of severe.			
Severe: Cardiovascular or neurologic, or respiratory, or renal, or hepatic, or hematological dysfunction			
MILD	Early Cholecystectomy or Delayed Cholecystectomy (if Early Cholecystectomy is not performed in order to improve other medical problems)	Early laparoscopic cholecystectomy. High surgical risk: observation.	CCI ≤ 5 and/or ASA <III Early Cholecystectomy CCI ≥6 and/or ASA > II medical treatment. After improvement of medical status laparoscopic cholecystectomy
	Early laparoscopic or open cholecystectomy. If a patient has serious local inflammation making early cholecystectomy difficult, then percutaneous or operative cholecystostomy is recommended.	Elective cholecystectomy after improvement of the acute inflammatory process If do not respond to initial medical treatment: emergent cholecystectomy or gallbladder drainage. Early laparoscopic treatment only in advanced laparoscopic techniques	First antibiotics and general supportive care. CCI ≤ 5 and/or ASA <III if medical treatment successful: Cholecystectomy CCI ≥6 and/or ASA >II: medical treatment. After improvement of medical status laparoscopic cholecystectomy. If initial medical treatment is not successful: gallbladder drainage.
SEVERE	Biliary peritonitis: urgent cholecystectomy. Severe local inflammation: cholecystostomy/cholecystectomy. Elective cholecystectomy after improvement of the acute illness by gallbladder drainage.	Early gallbladder drainage. Elective cholecystectomy may be after the improvement of acute illness.	Antibiotics and organ support. If favorable conditions* + CCI <4 and ASA ≤ II: Laparoscopic cholecystectomy if good performance status and advanced laparoscopic center. If favorable conditions* + CCI ≥4 and ASA >II or poor performance status or no advanced laparoscopic center: early gallbladder drainage. If NO favorable conditions: early gallbladder drainage. Then if CCI <4 and ASA ≤ II: consider delayed laparoscopic cholecystectomy if good performance status and advanced laparoscopic center.

*Favorable conditions: No negative predictive factors: (neurological or respiratory dysfunction or Total Bilirubin ≥2 mg/dL) and failure only of renal or cardiovascular functions.

7.8 MORBILIDAD POR COLECISTITIS AGUDA

El porcentaje de complicaciones (43%) fue mayor que en la mayoría de estudios multicéntricos [22,24,114]. Las tasas de complicaciones graves en esta serie fueron el 24% para el TNQ y 7% para el TQ, superiores a los reportados en la literatura. Probablemente deban considerarse tres factores para explicar esta alta tasa de complicaciones. En primer lugar, al descartar los pacientes colecistectomizados en el quirófano de urgencias, pero sin una colecistitis aguda “pura”, redujimos el denominador de las complicaciones y aumenta por tanto su tasa. Asimismo, refleja el alto porcentaje de CAL graves en nuestra población de referencia, tal como atestigua el elevado CCI de los pacientes de este estudio. Finalmente, es plausible que el efecto del registro prospectivo honesto y minucioso de las complicaciones en las auditorías regladas realizadas en nuestro Servicio, detecte una mayor proporción de complicaciones, especialmente las no graves.

La edad de los pacientes que sufrieron complicaciones fue mayor que la de los no complicados. Es probable que la aplicación de escalas de fragilidad, sumado a la optimización preoperatoria de algunos pacientes, disminuya drásticamente este porcentaje. No obstante, se ha descrito recientemente que la recurrencia precoz en los pacientes ancianos, que no se operaron en el episodio índice, es superior a la reportada sin tener en cuenta este extremo y por tanto tienen una gravedad mayor que el episodio inicial [117].

Las complicaciones en los grupos con CAL leve y moderada (32% y 36%) resultan similares entre sí y significativamente menores que en las CAL graves (55%). Probablemente los algoritmos clínicos actuales [7,118] se podrían beneficiar de la simplificación en la clasificación de la CAL en 2 grupos: CAL leves y graves.

En esta serie, la diferencia en la tasa de complicaciones entre TNQ y TQ de gravedad similar seleccionados por el PMS fue sólo del 14%, reflejando probablemente que muchas de las complicaciones no están directamente relacionadas con el tratamiento quirúrgico.

7.9 MORTALIDAD POR COLECISTITIS AGUDA

En la mayoría de las publicaciones relacionadas, la mortalidad de CAL en las TG18 es <1% tal como resumen Okamoto *et al.* [8]. En nuestro estudio, la mortalidad es substancialmente mayor (3,6%) que en varios estudios multicéntricos recientes (0,6%-13,5%) [22,119–121]. En nuestra serie, 5 de los 26 *exitus* ocurrieron más de 30 días tras el tratamiento. Sin ellos, la mortalidad hubiera sido del 2,8%. De incluir los diagnósticos “Cólico Hepático Persistente” y “CAL tras CPRE” como se hace en otros muchos estudios, obtendríamos una mortalidad engañosamente baja del 1,8%, que resultaría similar a la reportada en literatura internacional sobre colecistitis aguda [61,116].

La edad avanzada, un ASA elevado o una alta puntuación en el CCI son los factores de riesgo universalmente citados, no sólo para la CAL, si no para otras patologías quirúrgicas urgentes [21,115]. No obstante, el análisis pormenorizado e individualizado de cada uno de los factores que se utilizan para el cálculo del CCI revela que no todos los factores tienen asociado el mismo riesgo para mortalidad en la CAL. La deconstrucción de los índices de gravedad, que se han “reciclado” desde su inepción inicial a otras patologías, debería obligar a todos los investigadores clínicos a calcular, -como se ha realizado es esta tesis- el riesgo unitario asociado a cada factor y así revalidar su utilización o bien reducir el número de factores implicados. Estos resultados sugieren que sería recomendable analizar los factores intrínsecos de la colecistitis aguda para identificar sus propios factores de riesgo para mortalidad y evitar adoptar sin adaptar otras escalas de riesgo.

7.9.1 Propensity Score Matching y mortalidad por colecistitis aguda

La mayoría de los estudios sobre mortalidad y colecistitis aguda tienen un diseño retrospectivo y por tanto incorporan importantes sesgos de selección. El PSM ha sido muy poco utilizado en este contexto.

Probablemente el estudio sobre colecistitis aguda con una población mayor que utilice PSM es el de Mestral *et al.* [122]. Este notable estudio “*in silico*” incorpora 22.202 pacientes con colecistitis agudas

en 154 hospitales de Canadá y reporta unas diferencias significativamente distintas de mortalidad cuando analiza el grupo completo. Sin embargo, al aplicar el PSM, las diferencias pierden su significación. Este escenario es muy similar al que ha encontrado nuestro estudio donde las diferencias entre TQ y TNQ son significativas en la totalidad de la serie, pero se vuelven no significativas una vez se comparan grupos similares de pacientes preseleccionados mediante PSM.

7.9.2 *Failure-to-Rescue* en la colecistitis aguda litiásica

El FTR se ha propuesto como indicador adicional de calidad en cirugía [123–125]. El elevado FTR del grupo de TNQ (32%) está probablemente condicionado por la elevada fragilidad de los pacientes en los que se limitó el esfuerzo terapéutico. Debemos considerar, sin embargo, que el FTR tiene un valor muy limitado en estudios multicéntricos, pues evalúa tanto la morbimortalidad dependiente del paciente como la eficiencia del centro en diagnosticar y tratar bien y a tiempo las complicaciones postoperatorias. Al utilizarlo en estudios multicéntricos, los factores dependientes del centro suelen prevalecer sobre las dependientes del paciente, ocultando así importante información clínica. Quizás sea ésta una de las pocas virtudes de los estudios unicéntricos frente a los multicéntricos, o aquellos basados en registros regionales o nacionales.

7.10 FACTORES DE RIESGO

La identificación del paciente de alto riesgo en los algoritmos de CAL es fundamental. Algunos autores coinciden con las TG18 y consideran como alto riesgo a todo paciente con disfunción orgánica [101]. Los pacientes ASA-III/IV son considerados en todos los estudios como de alto riesgo [126] y presentan elevada morbilidad [22,127]. No obstante, González-Muñoz *et al.* en un estudio prospectivo observacional, comprobaron que el grado de colecistitis y el *score* P-POSSUM se constituyeron como los dos únicos predictores de mortalidad en la CAL, al contrario que la edad o los *scores* ASA o CCI [114].

Aunque las TG18 no excluyen la colecistectomía como tratamiento inicial en las CAL Grupo III (graves), la restringen a “centros avanzados” (sin definir centro avanzado) y además sólo para pacientes con “*Good Performance Status*” sin definirla a su vez. La inclusión de esta última condición, extrapolada de los pacientes con cáncer, es sorprendente al no especificar a cuál de las numerosas *Performance Status* se refieren. En cualquier caso, más de un 40% de las CAL de nuestra serie se podrían clasificar como de alto riesgo y probablemente no hubieran recibido una colecistectomía precoz. No obstante, tras nuestro análisis, consideramos que un ASA > 2 y una CAL grave (TG18) no contraindican siempre un TQ, pues este subgrupo sólo experimentó una mortalidad de

En algunos estudios, la edad aparece como factor de riesgo independiente [128], pero por sí sola no incrementa el riesgo quirúrgico. La baja capacidad funcional sumada a la comorbilidad constituyen el mayor riesgo de morbilidad tanto en éste como en otros estudios [7,19]. En nuestra serie de CAL la edad se correlaciona fuertemente con la gravedad (Figura 11) aunque no de una forma lineal sino que sigue una curva exponencial, no sistemáticamente incluida en el análisis de los modelos de regresión. La inclusión de índices de fragilidad y un abordaje multidisciplinar podrían contribuir a un mejor juicio clínico.

En un estudio prospectivo no aleatorizado publicado en 2007 con 134 pacientes de la comunidad valenciana, el grupo de Bueno-Lledó comparó 2 grupos de edades distintas con colecistitis aguda (mayores y menores de 65 años) a los que realizaron una colecistectomía laparoscópica. Concluyeron que la edad > 65 años, aunque no debe ser un factor limitante, conlleva un mayor riesgo de conversión (24,1% vs 11,3%; P=0,049), una mayor tasa de complicaciones (33,1% vs 18,7%) y una mayor proporción de paciente con estancia postoperatoria mayor de cinco días (42,6% vs 21,3%; P=0,008)[129].

7.11 CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLECISTITIS AGUDA

7.11.1 Dificultad técnica de la colecistectomía dependiendo el momento de la intervención

Una de las teorías que se invoca para evitar la colecistectomía precoz tras el ingreso por CAL es la mayor probabilidad de hemorragia como consecuencia del proceso inflamatorio recién iniciado. Sin embargo, madurar el proceso agudo conlleva por su parte una mayor fibrosis, revascularización y contracción tisular, lo cual hace que la disección sea técnicamente más difícil. Por otra parte, el edema del tejido conectivo inflamatorio facilita la disección del triángulo de Calot[130,131].

7.11.2 Colecistectomía según los días de sintomatología/días de ingreso

El momento ideal para el tratamiento quirúrgico es “lo antes posible” durante el ingreso hospitalario. Existe una gran diversidad con 2 definiciones en la literatura: días de síntomas y días de ingreso.

Hasta el momento, cada estudio hasta ha definido de una manera diferente e individualista, el término colecistectomía precoz: 24h, 72h, 96h, 5 días, 7 días... y la colecistectomía tardía: más de 72h, más de 7 días, más de 6 semanas o más de 12 semanas. En la última revisión de CAL de la prestigiosa e influyente *World Society of Emergency Surgery* se han propuesto los siguientes términos descritos en la introducción, apartado 2.4.1.2:

1. Colecistectomía precoz (antes de 10 días de síntomas o 7 días de ingreso)
2. Colecistectomía de intervalo (entre 10 días de síntomas y 6 semanas)
3. Colecistectomía tardía (entre 6 y 12 semanas).

Disponemos de una decena de ensayos clínicos aleatorizados que estudian la colecistectomía precoz y concluyen unánimemente que la tasa de complicaciones y de estancia hospitalaria es menor.

Ya en 1978, antes de la era laparoscópica, Lahtinen et al, publicaron un ensayo clínico aleatorizado con 136 pacientes enfrentando la colecistectomía precoz a la colecistectomía tardía. La recurrencia de la colecistitis aguda en el grupo de colecistectomía tardía fue del 22%. La mortalidad fue superior en el grupo de tratamiento no quirúrgico (8,7% vs. 0%). La colecistectomía precoz también exhibió una menor estancia hospitalaria (14,9±1,9 días versus 25±2,4 días)[132]

Aproximadamente 13 años después de la primera colecistectomía laparoscópica se publicaron 2 ensayos clínicos sobre el tratamiento quirúrgico precoz de la CAL: Lai et al, publicaron en *British Journal of Surgery* un estudio comparando el tratamiento quirúrgico en las primeras 24h mediante laparoscopia contra el tratamiento quirúrgico tardío realizado entre las 6 y 8 semanas. Aleatorizaron 104 pacientes, 53 pacientes en el brazo colecistectomía precoz y 51 en el brazo colecistectomía tardía. Obtuvieron un 15,6% de recurrencia los pacientes no intervenidos precisando adelantar la colecistectomía. No observaron diferencias en la tasa de complicaciones, (9% vs. 8%; P=0,8). Los pacientes intervenidos precozmente tuvieron una menor estancia hospitalaria (7,6 días (rango 4-21) vs 11,6 (rango 2-17))[120].

Por su parte, Chung-Mau *et al*, publicaron ese mismo año en *Annals of Surgery* otro ensayo clínico aleatorizado con el mismo objetivo que Lai et al. en 2 brazos de tratamiento muy similares (49 pacientes en el de colecistectomía precoz y 50 paciente en la colecistectomía tardía). No hallaron diferencias significativas en la tasa de conversión, a pesar de la tasa fue el doble en el grupo de colecistectomía tardía (11% vs. 23%; P=0,174). En el mismo sentido, la tasa de complicaciones fue la mitad en el grupo de colecistectomía precoz, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (13% vs. 29%; P=0,07), en un claro ejemplo de la limitación del significado de la “p” en grupos reducidos. La estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de colecistectomía precoz (5 vs. 11 días; P<0,001). No comunicaron ningún *exitus* ni reintervención.

Años más tarde, se publicó otro ensayo clínico aleatorizado el “ACDC Study”, realizado por Gutt et al. y publicado en el año 2013 en *Annals*

of Surgery. Compararon la colecistectomía realizada en las primera 24h con la colecistectomía realizada entre 7 y 45 días en una población de 518 pacientes. Las complicaciones del brazo colecistectomía precoz fueron significativamente menores, con un 12% versus el 33,3% en la colecistectomía tardía ($P < 0,001$). No obstante, no hallaron diferencias en la escasa mortalidad, idéntica en ambos grupos (0,3% vs. 0,3%; $P = 0,98$). La estancia hospitalaria en el grupo colecistectomía precoz fue 5 días menor que en el brazo colecistectomía tardía (5,4; RIQ 4-6 y 10; RIQ 9-11).

Como colofón, al menos temporal, Surgical Endoscopy ha publicado un metaanálisis realizado por el grupo de Lyu[133] et al resumiendo todos los ensayos clínicos publicados hasta el año 2015. En él, se concluye que es recomendable realizar la colecistectomía precoz aunque no hallaron diferencias en la tasa de complicaciones (Figura 29) pero si en la estancia hospitalaria.

En nuestra población una de las razones importantes para no intervenir fue que hubiera pasado demasiado tiempo de evolución del cuadro, situación que ocurre con relativa frecuencia (**Figura 22**). Quizás este sesgo explica porque en nuestra serie no se observan diferencias significativas asociadas al momento de la intervención, tanto contabilizado desde el inicio de los síntomas como desde el ingreso hospitalario (Tabla 49. Relación entre retraso en el tratamiento inicial, complicaciones y mortalidad.).

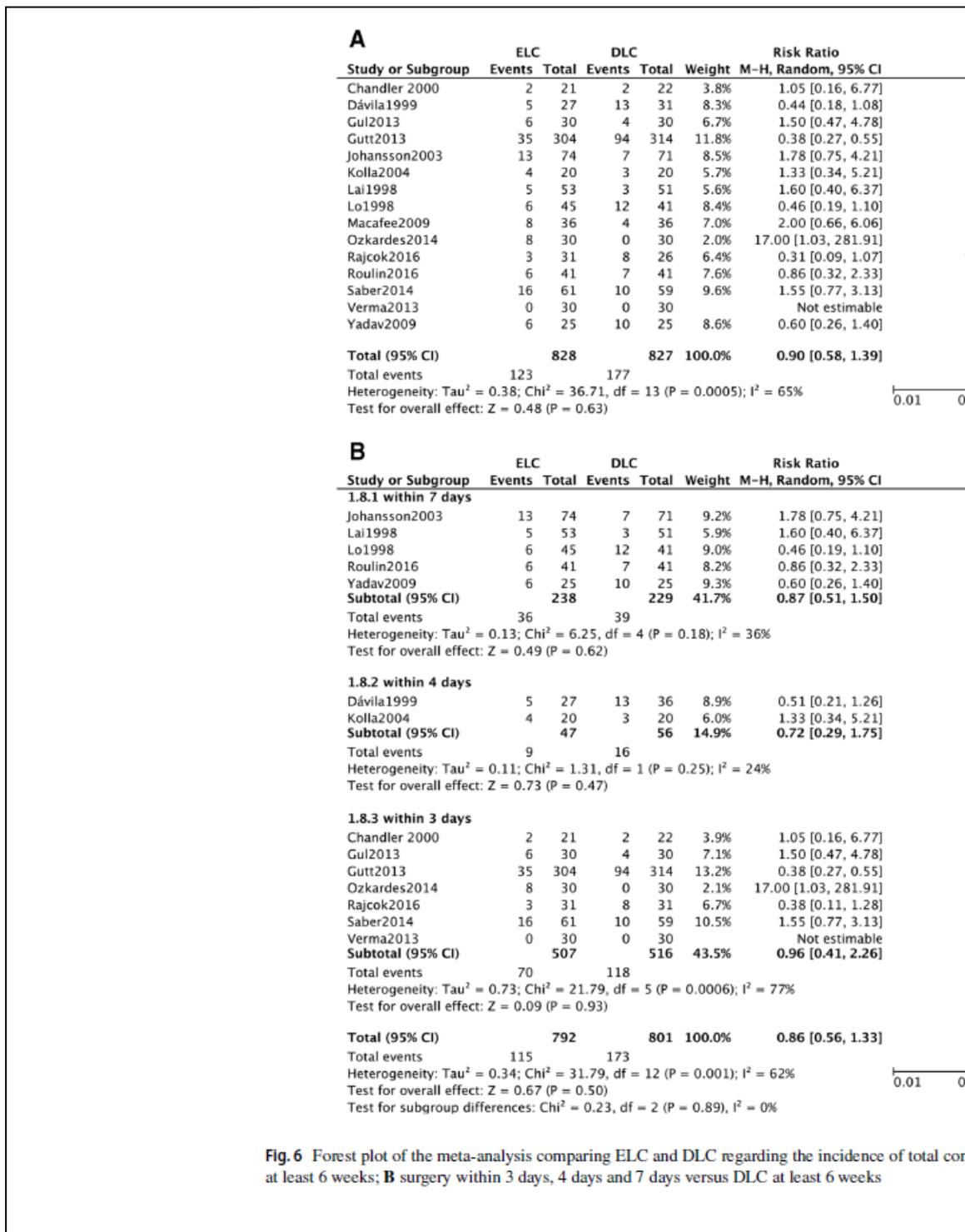


Fig. 6 Forest plot of the meta-analysis comparing ELC and DLC regarding the incidence of total complications at least 6 weeks; **B** surgery within 3 days, 4 days and 7 days versus DLC at least 6 weeks

Figura 29. Ausencia de diferencias en las complicaciones postoperatorias comparando colecistectomía precoz con tardía. Tomado de Lyu et al [133].

7.11.3 Tratamiento no quirúrgico

En nuestra serie, los pacientes con TNQ presentaron una mortalidad 6 veces mayor que los pacientes tratados con TQ. Los nueve pacientes que presentaron una evolución desfavorable con antibiótico y fueron intervenidos, presentaron una elevada mortalidad (11%) y más de un 50% de complicaciones. Un estudio observacional multicéntrico comparó 4 estrategias (antibiótico endovenoso, colecistostomía como puente a cirugía, como tratamiento definitivo, y colecistectomía precoz). Sus resultados apoyan la colecistectomía precoz como superior a cualquier otra opción [22]. El tratamiento quirúrgico debería ser la primera opción para el tratamiento de la CAL, incluso en pacientes de alto riesgo, como demuestra el CHOCOLATE trial, que compara colecistectomía precoz vs. CP en pacientes con APACHE entre 7 y 15 en CAL no seleccionadas [24].

La complejidad de la evolución del TNQ se plasma en la Figura 12: hay pacientes que sólo se tratan con antibióticos, otros a los que inicialmente se indica una CP y otros en los que su evolución transcurre episódicamente por cada una de las opciones terapéuticas hasta ser intervenidos. En cada estudio no aleatorizado, se analizan pacientes inicialmente no quirúrgicos (análisis por intención de tratar) que migran de tratamiento en su evolución (análisis por protocolo). Esta circunstancia, contribuye indudablemente a mantener la incertidumbre sobre el mejor tratamiento para los pacientes de alto riesgo.

7.12 LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

La principal limitación del estudio es su naturaleza retrospectiva y unicéntrica. Al ser retrospectiva, la revisión, aunque exhaustiva, carece de variables que podrían haber completado y mejorado la capacidad predictiva tanto de mortalidad como de complicaciones. Buen ejemplo de ello, es la imposibilidad de calcular la puntuación APACHE II y así poder contrastar nuestros hallazgos con los del *CHOCOLATE TRIAL*[24]. Asimismo, el carácter retrospectivo implica la existencia de sesgos ocultos en el estudio. A fin de paliar en parte estos sesgos inherentes a una revisión retrospectiva, se ha utilizado el *Propensity Score*

Matching con diferencias notables en las comparaciones de grupos respecto al análisis de la población no seleccionada.

Por otra parte, la baja tasa de TNQ proporciona a esta cohorte una mayor validez para determinar los factores de riesgo de complicación postoperatoria, sobre todo en las CAL graves ([22,24]).

Los pacientes de esta serie presentan una patología evolucionada, por lo que sufren un elevado número de complicaciones. No obstante, creemos que esta característica proporciona más robustez al análisis.

El seguimiento de los pacientes fue de 30 días tras el diagnóstico o la cirugía. Este periodo, no siempre observado en la literatura científica de la colecistitis aguda, es el mínimo exigible para evaluar los resultados de una colecistectomía como en otras intervenciones de urgencias. Sería interesante realizar seguimiento al año, pues seguramente emergerían otras complicaciones ([114]).

La prevalencia de algunos factores de riesgo en nuestro estudio, como taquipnea, PAFI<300, Leucemia, Linfoma y VIH, es baja. Por tanto los resultados obtenidos tienen un bajo valor predictivo positivo y pueden no resultar extrapolables a otras poblaciones pues infravaloran su valor pronóstico.

8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] De la Garza-Villaseñor L. Aspectos históricos de la anatomía quirúrgica de las vías biliares y la colecistectomía. *Rev Gastroenterol Mex* 2001;66:210–4.
- [2] A. Quintero G. Cirugía hepatobiliar: Historia y Perspectiva. *Rev Med* 2004;26:244–8.
- [3] Strasberg SM. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med* 2008;359:325–325. <https://doi.org/10.1056/NEJMx080023>.
- [4] Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:15–26. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1152-y>.
- [5] De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:26–31. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182788e4d>.
- [6] Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2016;11:25. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0082-5>.
- [7] Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boerna D, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2020;15:1–26. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>.
- [8] Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:55–72. <https://doi.org/10.1002/jhbp.516>.
- [9] Csikesz N, Ricciardi R, Tseng JF, Shah SA. Current status of surgical management of

- acute cholecystitis in the United States. *World J Surg* 2008;32:2230–6.
<https://doi.org/10.1007/s00268-008-9679-5>.
- [10] Bass GA, Gillis A, Cao Y, Mohseni S. Patterns of prevalence and contemporary clinical management strategies in complicated acute biliary calculous disease: an ESTES ‘snapshot audit’ of practice. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020.
<https://doi.org/10.1007/s00068-020-01433-x>.
- [11] Badia JM, Nve E, Jimeno J, Guirao X, Figueras J, Arias-Díaz J. Tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda. Resultados de una encuesta a los cirujanos españoles. *Cir Esp* 2014;92:517–24. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.01.014>.
- [12] Fitzgibbons RJ, Tseng A, Wang H, Ryberg A, Nguyen N, Sims KL. Acute cholecystitis: Does the clinical diagnosis correlate with the pathological diagnosis? *Surg Endosc* 1996;10:1180–4. <https://doi.org/10.1007/s004649900274>.
- [13] Giannelli S, Sánchez-Úbeda R, Rousselot LM. The Significance of Pancreatitis Accompanying Acute Cholecystitis. *Ann Surg* 1956;144:44–50.
- [14] Perera M, Pham T, Toshniwal S, Lennie Y, Chan S, Houli N. A Case of Concomitant Perforated Acute Cholecystitis and Pancreatitis. *Case Rep Surg* 2013;2013:1–3.
<https://doi.org/10.1155/2013/263046>.
- [15] Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:8–23. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0564-0>.
- [16] Ting PH, Luo JC, Lee KC, Chen TS, Huang YH, Hou MC, et al. Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography cholecystitis: The incidence and risk factors analysis. *J Chinese Med Assoc* 2020;83:733–6. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000383>.
- [17] Niemeier OW. Acute free perforation of the gall-bladder. *Br Med J* 1935;2:1150–2.
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.3910.1150>.
- [18] Kirshtein B, Bayme M, Bolotin A, Mizrahi S, Lantsberg L. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: Is it safe? *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech* 2008;18:334–9. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e318171525d>.
- [19] Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, Gurusamy K, Coccolini F, Borzellino G, et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg* 2019;14:1–16. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0224-7>.

-
- [20] Loozen CS, van Ramshorst B, van Santvoort HC, Boerma D. Early Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg* 2017;34:371–9. <https://doi.org/10.1159/000455241>.
- [21] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83. <https://doi.org/0021-9681/87>.
- [22] Endo I, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Miura F, et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:346–61. <https://doi.org/10.1002/jhbp.456>.
- [23] González-Muñoz JI, Muñoz-Bellvis L. Management of acute cholecystitis in high-risk patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019;26:E5–6. <https://doi.org/10.1002/jhbp.629>.
- [24] Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, Besselink MG, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): Multicentre randomised clinical trial. *BMJ* 2018;363:k3965. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3965>.
- [25] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. vol. 56. 2001.
- [26] Rockwood K. Frailty and its definition: A worthy challenge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1069–70. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53312.x>.
- [27] Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:271–81. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90008-6).
- [28] Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8:1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>.
- [29] Mitnitski A, Collerton J, Martin-Ruiz C, Jagger C, von Zglinicki T, Rockwood K, et al. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing. *BMC Med* 2015;13:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0400-x>.
- [30] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj* 2005;173:489–95.

- <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
- [31] Parmar KL, Law J, Carter B, Hewitt J, Boyle JM, Casey P, et al. Frailty in Older Patients Undergoing Emergency Laparotomy: Results From the UK Observational Emergency Laparotomy and Frailty (ELF) Study. *Ann Surg* 2021;273:709–18. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003402>.
- [32] Fagenson AM, Powers BD, Zorbas KA, Karhadkar S, Karachristos A, Di Carlo A, et al. Frailty Predicts Morbidity and Mortality After Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: An ACS-NSQIP Cohort Analysis. *J Gastrointest Surg* 2020;25:932–40. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04570-1>.
- [33] Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;25:41–54. <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>.
- [34] Strasberg SM, Brunt LM. Rationale and Use of the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 2010;211:132–8. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.053>.
- [35] 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? *Ann Surg* 2016;264:717–22. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001886>.
- [36] Elyaderani M, Gabriele OF. Percutaneous cholecystostomy and cholangiography in patients with obstructive jaundice. *Radiology* 1979;130:601–2. <https://doi.org/10.1148/130.3.601>.
- [37] Elyaderani MK, McDowell DE GO. A preliminary report of percutaneous cholecystostomy under sonography and fluoroscopy guidance. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:277–81.
- [38] Akhan O, Akinci D, O MN, Shaver RW, Hawkins IF Jr SJ. Percutaneous cholecystostomy. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:1133–6. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00158-4](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00158-4).
- [39] Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:35–45. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1154-9>.
- [40] Lanyi F. Percutaneous cholecystostomy: a valuable technique in high-risk patients with

- presumed acute cholecystitis. *Br J Surg* 1996;83:428.
- [41] Michael D. Beland, Lakir Patel, Sun H. Ahn DJG. Image-Guided Cholecystostomy Tube Placement: Short- and Long- Term Outcomes of Transhepatic Versus Transperitoneal Placement. *Vasc Interv Radiol* 2019;21:36–40. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19669>.
- [42] Joseph T, Unver K, Hwang GL, Rosenberg J, Sze DY, Hashimi S, et al. Percutaneous Cholecystostomy for Acute Cholecystitis: Ten-Year Experience. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:83–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.09.030>.
- [43] Berman M, Nudelman IL, Fuko Z, Madhala O, Neuman-Levin M, Lelcuk S. Percutaneous transhepatic cholecystostomy: Effective treatment of acute cholecystitis in high risk patients. *Isr Med Assoc J* 2002;4:331–3.
- [44] Granlund A, Karlson BM, Elvin A, Rasmussen I. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:212–7. <https://doi.org/10.1007/s004230100211>.
- [45] Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *Hpb* 2009;11:183–93. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00052.x>.
- [46] Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Besselink MGH, Gouma DJ, Karsten T, et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: Percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:1–7. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-7>.
- [47] Amrhein V, Greenland S, McShane B. Retire statistical significance. *Nature* 2019;567:305–7.
- [48] Chopra, S., Dodd III, G. D., Mimbower, A. L., Chintapalli, K. N., Schwesinger, W. H., Sirinek KR. Treatment of Acute Cholecystitis in Non-Critically Ill Patients at High Surgical Risk: Comparison of Clinical Outcomes After Gallbladder Aspiration and After Percutaneous Cholecystostomy. *Am J Roentgenol* 2001;176:1025–31.
- [49] Ito, K., Fujita, N., Noda, Y., Kobayashi, G., Kimura, K., Sugawara T. Percutaneous cholecystostomy versus Gallbladder Aspiration for Acute Cholecystitis : A Prospective randomized controlled trial. *Am J Roentgenol* 2004;183:193–6.
- [50] Tsutsui K, Uchida N, Hirabayashi S, Kamada H, Ono M, Ogawa M, et al. Usefulness of single and repetitive percutaneous transhepatic gallbladder aspiration for the

- treatment of acute cholecystitis. *J Gastroenterol* 2007;42:583–8.
<https://doi.org/10.1007/s00535-007-2061-9>.
- [51] Toyota N, Takada T, Amano H, Yoshida M, Miura F, Wada K. Endoscopic naso-gallbladder drainage in the treatment of acute cholecystitis: Alleviates inflammation and fixes operator's aim during early laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:80–5. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-1062-4>.
- [52] Kjaer, D. W., Kruse, A., Frunch-Jensen P. Endoscopic gallbladder drainage of patients with acute cholecystitis. *Endoscopy* 2017;39:304–8. <https://doi.org/10.1055/s>.
- [53] Schlenker C, Trotter JF, Shah RJ, Everson G, Chen YK, Antillon D, et al. Endoscopic gallbladder stent placement for treatment of symptomatic cholelithiasis in patients with end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:278–83.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00403.x>.
- [54] Conway JD, Russo MW, Shrestha R. Endoscopic stent insertion into the gallbladder for symptomatic gallbladder disease in patients with end-stage liver disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:32–6. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)02445-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)02445-9).
- [55] Jang JW, Lee SS, Song TJ, Hyun YS, Park DH, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous transhepatic gallbladder drainage are comparable for acute cholecystitis. *Gastroenterology* 2012;142:805–11.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.051>.
- [56] Massoumi RL, Trevino CM, Webb TP. Postoperative Complications of Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Comparison to the ACS-NSQIP Risk Calculator and the Tokyo Guidelines. *World J Surg* 2017;41:935–9.
<https://doi.org/10.1007/s00268-016-3816-3>.
- [57] Daniel FE, Malaeb MW, Hosni MN, Tamim HM, Mailhac AC, Khalife MJ, et al. Timing of cholecystectomy for acute cholecystitis impacts surgical morbidity and mortality: an NSQIP database analysis. *Updates Surg* 2021;73:273–80.
<https://doi.org/10.1007/s13304-020-00942-z>.
- [58] Mangieri CW, Hendren BP, Strode MA, Bandera BC, Faler BJ. Bile duct injuries (BDI) in the advanced laparoscopic cholecystectomy era. *Surg Endosc* 2019;33:724–30.
<https://doi.org/10.1007/s00464-018-6333-7>.
- [59] Blohm M, Österberg J, Sandblom G, Lundell L, Hedberg M, Enochsson L, et al. The

- Sooner, the Better? The Importance of Optimal Timing of Cholecystectomy in Acute Cholecystitis: Data from the National Swedish Registry for Gallstone Surgery, GallRiks. *J Gastrointest Surg* 2016;21:33–40. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3223-y>.
- [60] Sandblom G, Videhult P, Crona Guterstam Y, Svenner A, Sadr-Azodi O. Mortality after a cholecystectomy: A population-based study. *HPB* 2015;17:239–43. <https://doi.org/10.1111/hpb.12356>.
- [61] Di Martino M, Mora-Guzmán I, Jodra VV, Dehesa AS, García DM, Ruiz RC, et al. How to Predict Postoperative Complications After Early Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: the Chole-Risk Score. *J Gastrointest Surg* 2021:1–9. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-04956-9>.
- [62] Paul Wright G, Stilwell K, Johnson J, Hefty MT, Chung MH. Predicting length of stay and conversion to open cholecystectomy for acute cholecystitis using the 2013 Tokyo Guidelines in a US population. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:795–801. <https://doi.org/10.1002/jhbp.284>.
- [63] Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Descriptive review of acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative epidemiological study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:319–28. <https://doi.org/10.1002/jhbp.450>.
- [64] Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:338–45. <https://doi.org/10.1002/jhbp.457>.
- [65] Endo I, Yamamoto M. Professor Tadahiro Takada: 25 years of distinguished service as editor-in-chief of JHBPS. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019;26:89–92. <https://doi.org/10.1002/jhbp.611>.
- [66] Campanile FC, Catena F, Coccolini F, Lotti M, Piazzalunga D, Pisano M, et al. The need for new “patient-related” guidelines for the treatment of acute cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2011;6:1–3. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-6-44>.
- [67] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:35–46. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0568-9>.
- [68] Clavien PA. The Clavien-Dindo classification of surgical complications. *Treat Postoper*

- Complicat After Dig Surg 2014;250:13–7. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4354-3_3.
- [69] Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:148–58. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0148>.
- [70] Schäfer M, Krähenbühl L, Büchler MW. Predictive factors for the type of surgery in acute cholecystitis. *Am J Surg* 2001;182:291–7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(01\)00702-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(01)00702-4).
- [71] Sackett D, Haynes R, Tugwell P. *Epidemiología clínica*. Madrid: Díaz de Santos; 1989.
- [72] Kruskal W, Wallis W. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc* 1952;47:583–621.
- [73] Katz MH. *Multivariable Analysis: A Primer for Readers of Medical Research*. *Ann Intern Med* 2003;138:644–50.
- [74] Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561–77. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.4.561>.
- [75] DeLong ER, Carolina N. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves : A Nonparametric Approach Author (s): Elizabeth R . DeLong , David M . DeLong and Daniel L . Clarke-Pearson Published by : International Biometric Society Stable. *Biometrics* 2016;44:837–45.
- [76] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399–424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
- [77] Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–24. <https://doi.org/10.1080/01621459.1984.10478078>.
- [78] Silber J, Romano P, Rosen A, Wang Y, Even-Shosham O, Volpp K. Failure-to-rescue: Comparing definitions to measure quality of care. *Med Care* 2007;45:918–25. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318158bf10>.
- [79] Needleman J, Buerhaus PI. Failure-to-rescue: Comparing definitions to measure quality of care. *Med Care* 2007;45:913–5. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318158bf10>.

- [80] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987. <https://doi.org/0021-9681/87>.
- [81] Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;25:41–54. <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>.
- [82] Bada Jaime J. Ludvik Drobnic i Orazem. *Galeria de Metges Catalans* 2018:1. <https://www.galeriametges.cat/galeria-fitxa.php?icod=EEKH> (accessed December 15, 2021).
- [83] 50º Curso intensivo de Terapia Antimicrobiana “Dr. Drobnic”. Edición online 2021. <https://www.parcdesalutmar.cat/es/agenda/view.php?ID=418> (accessed December 15, 2021).
- [84] Membrilla-Fernández E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, Álvarez-Lerma F, Sitges-Serra A. Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:806–14. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.240>.
- [85] Guirao X, Arias J, Mensa J, Borges M, Maseda E, Salavert M, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quim* 2009;22:151–72.
- [86] Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543–9. <https://doi.org/10.1097/0000658-199111000-00001>.
- [87] Terradas R, Riub M, Segura M, Castells X, Lacambra M, Álvarez J, et al. Resultados de un proyecto multidisciplinar y multifocal para la disminución de la bacteriemia causada por catéter venoso central, en pacientes no críticos, en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:14–8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.06.007>.
- [88] Badia JM, Rubio Pérez I, Manuel A, Membrilla E, Ruiz-Tovar J, Muñoz-Casares C, et al. Surgical Site Infection Prevention Measures in General Surgery: Position Statement by the Surgical Infections Division of the Spanish Association of Surgery. *Cirugía Española (English Ed)* 2020;98:187–203. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2020.04.001>.
- [89] Lamsfus-Prieto JÁ, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JM. Prevención de la sepsis

- en pacientes esplenectomizados. *Cir Esp* 2007;81:247–51.
[https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(07\)71313-1](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(07)71313-1).
- [90] Domínguez-Vega G, Pera M, Ramón JM, Puig S, Membrilla E, Sancho J, et al. A comparison of laparoscopic versus open repair for the surgical treatment of perforated peptic ulcers. *Cirugía Española (English Ed)* 2013;91:372–7.
- [91] Recepció Acadèmic Electe Molt Illtre. Dr. Lluís Grande i Posa 2021.
<http://ramc.cat/281121-recepcio-academic-electe-molt-illtre-dr-lluis-grande-i-posa/> (accessed December 15, 2021).
- [92] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2009;250:187–96.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
- [93] Bokhari S, Walsh U, Qurashi K, Liasis L, Watfah J, Sen M, et al. Impact of a dedicated emergency surgical unit on early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98:107–15. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0049>.
- [94] Kreisler E, Biondo S, Martí-Ragué J. La cirugía en el cáncer de colon complicado. *Cir Esp* 2006;80:9–15. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(06\)70909-5](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(06)70909-5).
- [95] Terho P, Sallinen V, Leppäniemi A, Mentula P. Does the Surgeon's Caseload Affect the Outcome in Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020;30:522–8.
<https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000828>.
- [96] Isil RG, Yazici P, Isil CT, Mihmanli M. Does surgical experience really matter on the treatment approach to acute cholecystitis. A randomised clinical trial. *Ann Ital Chir* 2021;92:28–34.
- [97] Donkervoort SC, Dijkman LM, Versluis PG, Clous EA, Vahl AC. Surgeon's volume is not associated with complication outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2014;59:39–45. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2885-5>.
- [98] Bickel A, Rappaport A, Hazani E, Eitan A. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis performed by residents in surgery: A risk factor for conversion to open laparotomy? *J Laparoendosc Adv Surg Tech - Part A* 1998;8:137–42.
<https://doi.org/10.1089/lap.1998.8.137>.
- [99] Serna JC, Patiño S, Buriticá M, Osorio E, Morales CH, Toro JP. Incidencia de lesión de

- vías biliares en un hospital universitario: análisis de más de 1.600 colecistectomías laparoscópicas. *Rev Colomb Cirugía* 2019;34:45–54.
<https://doi.org/10.30944/20117582.97>.
- [100] Naidu K, Beenen E, Gananadha S, Mosse C. The Yield of Fever, Inflammatory Markers and Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Validation of the 2013 Tokyo Guidelines. *World J Surg* 2016;40:2892–7. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3660-5>.
- [101] Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:338–45.
<https://doi.org/10.1002/jhbp.457>.
- [102] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:578–85.
<https://doi.org/10.1007/s00534-012-0548-0>.
- [103] Lin D, Wu S, Fan Y, Ke C. Comparison of laparoscopic cholecystectomy and delayed laparoscopic cholecystectomy in aged acute calculous cholecystitis: a cohort study. *Surg Endosc* 2020;34:2994–3001. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07091-4>.
- [104] Bekki T, Abe T, Amano H, Hanada K, Kobayashi T, Noriyuki T, et al. Validation of the Tokyo guideline 2018 treatment proposal for acute cholecystitis from a single-center retrospective analysis. *Asian J Endosc Surg* 2020:1–7.
<https://doi.org/10.1111/ases.12801>.
- [105] Hernández M, Murphy B, Aho JM, Haddad NN, Saleem H, Zeb M, et al. Validation of the AAST EGS acute cholecystitis grade and comparison with the Tokyo guidelines. *Surgery* 2018;163:739–46. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.041>.
- [106] Abe T, Amano H, Hanada K, Bekki T, Minami T, Yonehara S, et al. Efficacy and safety of early cholecystectomy for comorbid acute cholecystitis and acute cholangitis: Retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2019;38:8–12.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.10.031>.
- [107] Pisano M, Ceresoli M, Allegri A, Belotti E, Coccolini F, Colombi R, et al. Single center retrospective analysis of early vs. delayed treatment in acute calculous cholecystitis: application of a clinical pathway and an economic analysis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015;21:373–9. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2015.62679>.

-
- [108] Amirthalingam V, Low JK, Woon W, Shelat V. Tokyo Guidelines 2013 may be too restrictive and patients with moderate and severe acute cholecystitis can be managed by early cholecystectomy too. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2017;31:2892–900. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5300-4>.
- [109] Takemoto Y ki, Abe T, Amano H, Hanada K, Fujikuni N, Yoshida M, et al. Propensity score-matching analysis of the efficacy of late cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am J Surg* 2017;214:262–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.01.015>.
- [110] Rosa F, Covino M, Cozza V, Fransvea P, Quero G, Fiorillo C, et al. Management of acute cholecystitis in elderly patients: A propensity score-matched analysis of surgical vs. medical treatment: Acute cholecystitis in elderly patients. *Dig Liver Dis* 2021;23:S1590-8:00017–7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.01.011>.
- [111] Luo Y, Makepe M, Yim A, Tacey M, Bird D, Hodgson R. An Acute General Surgical Unit (AGSU) Negates the Impact of the Tokyo Guidelines 2018 (TG18) Diagnostic Criteria for the Treatment of Acute Cholecystitis. *World J Surg* 2019;43:2762–9. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05104-w>.
- [112] 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. *Eur Radiol* 2002;12:1778–84. <https://doi.org/10.1007/s00330-001-1247-4>.
- [113] Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA L DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591–7.
- [114] González-Muñoz JI, Franch-Arcas G, Angoso-Clavijo M, Sánchez-Hernández M, García-Plaza A, Caraballo-Angeli M, et al. Risk-adjusted treatment selection and outcome of patients with acute cholecystitis. *Langenbeck's Arch Surg* 2017;402:607–14. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1508-y>.
- [115] The Royal College of Surgeons of England/Department of Health. *The Higher Risk General Surgical Patient: Towards improved care for a forgotten group*. London: 2011.
- [116] Bonaventura A, Leale I, Carbone F, Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, et al. Pre-surgery age-adjusted Charlson Comorbidity Index is associated with worse outcomes in acute cholecystitis. *Dig Liver Dis* 2019;51:858–63. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.10.002>.

- [117] Escartín A, González M, Pinillos A, Cuello E, Muriel P, Tur J, et al. Failure to perform index cholecystectomy during acute cholecystitis results in significant morbidity for patients who present with recurrence. *HPB* 2019;21:876–82. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.007>.
- [118] Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, Gomi H, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;2007:1–18. <https://doi.org/10.1002/jhbp.509>.
- [119] Lee S-WW, Yang S-SS, Chang C-S Sen, Yeh H-JJ. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1857–61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05923.x>.
- [120] Lo C-M, Liu C-L, Fan S-T, Glas F, Lai EC, Wong J. Prospective Randomized Study of Early Versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *Ann Surg* 1998;227:461–7. <https://doi.org/10.1097/0000658-199804000-00001>.
- [121] Rice CP, Vaishnavi KB, Schaeffer AB, Chao C, Jenson WR, Griffin LW, et al. Operative complications and economic outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2019;25:6916–27. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i48.6916>.
- [122] 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. *Ann Surg* 2014;259:1–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5cf36>.
- [123] Aguayo-Albasini JL, Parés D. Fallo en el rescate: un indicador de calidad necesario sobre todo para evaluar los resultados de los servicios quirúrgicos. *Rev Calid Asist* 2016;31:123–5. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2016.03.004>.
- [124] Silber J, Williams S, Krakauer H, Schwartz S. Hospital and Patient Characteristics Associated With Death After Surgery. *Med Care* 1992;30:615–29.
- [125] Needleman J, Buerhaus PI, Silber J, Romano P, Rosen A, Wang Y, et al. Failure-to-rescue: Comparing definitions to measure quality of care. *Med Care* 2007;45:913–5. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318158bf10>.
- [126] Feigal DW, Blaisdell FW. The estimation of surgical risk. *Med Clin North Am* 1979;63:1131–43. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31631-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31631-5).
- [127] Anderloni A, Buda A, Vieceli F, Khashab MA, Hassan C, Repici A. Endoscopic ultrasound-guided transmural stenting for gallbladder drainage in high-risk patients with acute

cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc* 2016.

<https://doi.org/10.1007/s00464-016-4894-x>.

- [128] Saunders DI, Murray D, Pichel AC, Varley S, Peden CJ. Variations in mortality after emergency laparotomy: The first report of the UK emergency laparotomy network. *Br J Anaesth* 2012;109:368–75. <https://doi.org/10.1093/bja/aes165>.
- [129] Bueno Lledó J, Vaqué Urbaneja J, Herrero Bernabeu C, Castillo García E, Carbonell Tatay F, Baquero Valdelomar R, et al. Colecistitis aguda y colecistectomía laparoscópica en el paciente anciano. *Cir Esp* 2007;81:213–7. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(07\)71302-7](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(07)71302-7).
- [130] Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS, Jenkins JT. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Surg* 2008;195:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.03.004>.
- [131] Serralta AS, Bueno JL, Planells MR, Rodero DR. Prospective evaluation of emergency versus delayed laparoscopic cholecystectomy for early cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech* 2003;13:71–5. <https://doi.org/10.1097/00129689-200304000-00002>.
- [132] Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S, Lahtinen J. Acute Cholecystitis Treated by Early and Delayed Surgery. *A Controlled Clinical Trial*. vol. 13. 1978.
- [133] Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Zhao S, Chen L. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. vol. 32. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6400-0>.

9 ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

9.1 TABLAS

TABLA 1. CRITERIOS DEL SÍNDROME DE FRAGILIDAD SEGÚN LINDA FRIED.....	11
TABLA 2. PARÁMETROS DIMENSIONALES DEL HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA)	34
TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS TG18/TG13 PARA COLECISTITIS AGUDA*	35
TABLA 4. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO SEGÚN LA ASA*	41
TABLA 5. ÍNDICE DE CLASIFICACIÓN DE COMORBILIDADES DE MARY CHARLSON (VERSIÓN ORIGINAL) *	42
TABLA 6. CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO PARA LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS*	43
TABLA 7. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE.....	50
TABLA 8. GRAVEDAD DE LA CAL* Y GÉNERO.	51
TABLA 9. PARÁMETROS DE GRAVEDAD SEGÚN LAS TG18*	52
TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON TQ VS. TNQ INICIAL.	53
TABLA 11. COMORBILIDADES SEGÚN EL <i>CHARLSON COMORBIDITY INDEX</i> : TQ VS. TNQ INICIAL. %(N).....	55
TABLA 12. COMPONENTES TG18: TQ VS. TNQ INICIAL.	56
TABLA 13. DATOS DE LABORATORIO Y SIRS: TQ VS. TNQ INICIAL.	57
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.	58
TABLA 15. COMORBILIDADES Y ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. LAPAROTÓMICO.....	59
TABLA 16. VARIABLES CLASIFICACIÓN TG18: ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. LAPAROTÓMICO.	60
TABLA 17. BIOQUÍMICA Y SIRS: ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. LAPAROTÓMICO	61
TABLA 18. ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. CONVERSIÓN.	62
TABLA 19. COMPONENTES DEL CCI: ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. CONVERSIÓN.....	63
TABLA 20. VARIABLES CLASIFICACIÓN TG18: ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. CONVERSIÓN.	64
TABLA 21. DATOS DE LABORATORIO Y SIRS: ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS. CONVERSIÓN.	64
TABLA 22. MORTALIDAD SEGÚN LA ETIOPATOGENIA DE LAS COLECISTITIS AGUDAS.	66
TABLA 23. CONDICIONANTES PREOPERATORIOS DE MORTALIDAD	66
TABLA 24. RIESGO DE MORTALIDAD ASOCIADO A LAS VARIABLES PRE-TRATAMIENTO SEGÚN TG18	68
TABLA 25. VARIABLES CLASIFICACIÓN TG18 Y MORTALIDAD.	69
TABLA 26. COMPONENTES DEL CCI* Y LA MORTALIDAD.	70
TABLA 27. DATOS DE LABORATORIO Y SIRS: MORTALIDAD.....	72
TABLA 28. MORTALIDAD PARA CADA UNO DE LOS TRATAMIENTOS.....	74
TABLA 29. RIESGO DE MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO REALIZADO.....	74
TABLA 30. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES PARA PSM*	75

TABLA 31. MORTALIDAD EN LOS DOS GRUPOS SELECCIONADOS MEDIANTE EL PSM.	76
TABLA 32. CAUSAS DE MORTALIDAD EN LA CAL.....	78
TABLA 33. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN COMPLICACIONES TOTALES	78
TABLA 34. VARIABLES CLASIFICACIÓN TG18 Y COMPLICACIONES.	79
TABLA 35. COMPONENTES DEL CCI Y COMPLICACIONES.	80
TABLA 36. DATOS DE LABORATORIO Y SIRS: COMPLICACIONES.	82
TABLA 37. RIESGO DE COMPLICACIONES SEGÚN LAS VARIABLES PRE-TRATAMIENTO.....	82
TABLA 38. COMPLICACIONES PARA CADA UNO DE LOS TRATAMIENTOS.	83
TABLA 39. COMPLICACIONES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO.	84
TABLA 40. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN PRESENTARAN O NO COMPLICACIONES GRAVES.....	85
TABLA 41. VARIABLES CLASIFICACIÓN TG18 Y COMPLICACIONES GRAVES.	86
TABLA 42. COMPONENTES DEL CCI Y COMPLICACIONES GRAVES.	87
TABLA 43. DATOS DE LABORATORIO Y SIRS: COMPLICACIONES GRAVES.....	89
TABLA 44. RIESGO DE COMPLICACIONES GRAVES SEGÚN LAS VARIABLES PRE-TRATAMIENTO.....	90
TABLA 45. COMPLICACIONES GRAVES PARA CADA UNO DE LOS TRATAMIENTOS.	91
TABLA 46. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA PSM*.	93
TABLA 47. PSM COMPLICACIONES.	93
TABLA 48. DURACIÓN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	94
TABLA 49. RELACIÓN ENTRE RETRASO EN EL TRATAMIENTO INICIAL, COMPLICACIONES Y MORTALIDAD.	96
TABLA 50. COMPARACIÓN ENTRE LOS CRITERIOS UTILIZADOS EN LAS DISTINTAS VERSIONES DE LAS <i>TOKYO GUIDELINES</i> PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COLECISTITIS AGUDAS.....	114

9.2 FIGURAS

FIGURA 1. CLINICAL FRAILITY SCALE.....	12
FIGURA 2. OPCIONES EN LA COLOCACIÓN DEL EQUIPO QUIRÚRGICO EN LA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA: IMAGEN IZQUIERDA: POSICIÓN FRANCESA O EUROPEA; IMAGEN DERECHA: POSICIÓN AMERICANA * CIRUJANO.....	14
FIGURA 3. <i>CRITICAL VIEW</i> DE STEVEN STRASBERG	15
FIGURA 4. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON COLECISTITIS AGUDA INTERVENIDOS EN URGENCIAS DE HOSPITAL DEL MAR.....	24
FIGURA 5. PROPORCIÓN DE PACIENTES INCLUIDOS Y EXCLUIDOS. CAL: COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA. COLANGITIS: COLANGITIS CONCOMITANTE A LA CAL. PANCREATITIS: PANCREATITIS CONCOMITANTE A LA CAL. C.AÑADIDA: COLECISTECTOMÍA AÑADIDA EN EL CURSO DE OTRA INTERVENCIÓN URGENTE. C. ALITIÁSICA: COLECISTITIS ALITIÁSICA. C. POSTOPERATORIA: COLECISTITIS COMO COMPLICACIÓN POSTOPERATORIA DE OTRO PROCEDIMIENTO. NEOPLASIA BILIAR: NEOPLASIA MALIGNA VESICULAR O DE LA VÍA BILIAR. C. POST-CPRE: COLECISTITIS TRAS COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA.	37
FIGURA 6. HOJA DE REGISTRO DE DATOS DEL ESTUDIO. ÉSTA ES UNA DE LAS HOJAS DE LA BASE DE DATOS DEL ESTUDIO QUE CONDENSA LA INFORMACIÓN EN UNA PANTALLA CON SIETE PANELES DISTINTOS, CADA UNO DE ELLOS CON VARIAS PESTAÑAS QUE A SU VEZ DAN ACCESO A FORMULARIOS ACCESORIOS PARA EL REGISTRO DE DATOS. APLICACIÓN FILEMAKER™V.12 (MOUNTAINVIEW, CA, USA).	39
FIGURA 7. DIAGNÓSTICOS DE CAL SEGÚN LA EDAD Y EL SEXO.	47
FIGURA 8. PROPORCIÓN DE PACIENTES EN CADA CATEGORÍA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ASA-PS (PANEL A) Y DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO (PANEL B).	48
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS ANTECEDENTES PATOLÓGICOS INCLUIDOS EN EL CCI. (ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON) [80]	49
FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN LA PUNTUACIÓN DEL CCI. (ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON) [80]	49
FIGURA 11. CORRELACIÓN ENTRE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES GRAVES PARA CADA DÉCADA DE EDAD. LAS FRECUENCIAS DE LAS PROPORCIONES DE CAL GRAVE (SEGÚN TG18) -LÍNEA ROJA- SE AJUSTAN ESTRECHAMENTE A UNA CURVA EXPONENCIAL - LÍNEA DE TRAZOS- ($R^2=0,94$).....	51
FIGURA 12. FLUJO DE PACIENTES SEGÚN EL TRATAMIENTO.....	54
FIGURA 13. ETIOPATOGENIA Y MORTALIDAD DE TODA LA COHORTE ANTES DE SELECCIONAR LAS COLECISTITIS LITIÁSICAS "PURAS".....	65
FIGURA 14. ODDS RATIO Y 95%IC PARA LA MORTALIDAD ASOCIADOS A LOS FACTORES DE RIESGO DE LAS TG18.	69
FIGURA 15. ODDS RATIO PARA MORTALIDAD DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES INDIVIDUALES DEL CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI). DECONSTRUCCIÓN DEL CCI PARA MORTALIDAD. CH CIRROSIS HEPÁTICA, IAM: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, EPOC: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, SIDA SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.	71
FIGURA 16. DIAGRAMA DE FLUJO CON LA MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO REALIZADO. TQ: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO, TNQ: TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO.....	73

FIGURA 17. COMPARACIÓN DE CURVAS ROC ENTRE DISTINTOS MODELOS DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD POR CAL.....	77
FIGURA 18. DECONSTRUCCIÓN DEL <i>CHARSON COMORBIDITY INDEX</i> PARA COMPLICACIONES. EPOC ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, IAM INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, CH CIRROSIS HEPÁTICA, SIDA SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.	81
FIGURA 19. DECONSTRUCCIÓN DEL <i>CHARSON COMORBIDITY INDEX</i> PARA COMPLICACIONES GRAVES. EPOC ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, IAM INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, CH CIRROSIS HEPÁTICA, SIDA SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	88
FIGURA 20. COMPARACIÓN DE CURVAS ROC PARA COMPLICACIONES. A) EDAD MAYOR O IGUAL A 80 AÑOS. B) CURVA MODELO PREDICTIVO HMAR: PRESENCIA DE CUALQUIERA DE LAS VARIABLES PREDICTORAS DE COMPLICACIONES GRAVES EN LA CAL (ASA>2; CUALQUIER TUMOR MALIGNO ACTUAL; INSUFICIENCIA RENAL MODERADA GRAVE). C) CURVA CAL GRAVE TG18. D) CURVA CCI > 5.....	92
FIGURA 21. FALLO EN EL RESCATE (FALLECIDOS / COMPLICADOS) PARA COMPLICACIONES TOTALES Y GRAVES.	93
FIGURA 22. RETRASOS EN EL TRATAMIENTO INICIAL PRE-INGRESO (A), DESDE INGRESO A INICIO DE TRATAMIENTO (B) Y RETRASO TOTAL (C=A+B).....	95
FIGURA 23. GRÁFICA DE BARRAS REPRESENTANDO LAS FRECUENCIAS DE LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS DEL AÑO 2019, TAL COMO SE PRESENTA EN LA SESIÓN ANUAL DE AUDITORÍA DEL <i>SERVEI DE CIRURGIA DEL HOSPITAL DEL MAR</i> . SE APRECIA COMO LA COLECISTECTOMÍA ES LA SEGUNDA INTERVENCIÓN MÁS PREVALENTE EN URGENCIAS.....	101
FIGURA 24. DISTRIBUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES TRAS COLECISTECTOMÍA POR COLECISTITIS AGUDA EN EL <i>SERVEI DE CIRURGIA DEL HOSPITAL DEL MAR</i> DURANTE EL AÑO 2019.	102
FIGURA 25. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LA COLECISTECTOMÍA POR COLECISTITIS AGUDA EN EL <i>SERVEI DE CIRURGIA DEL HOSPITAL DEL MAR</i> (2011-2019).	103
FIGURA 26. EVOLUCIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE LA VÍA LAPAROSCÓPICA EN LA COLECISTECTOMÍA POR COLECISTITIS AGUDA EN EL <i>SERVEI DE CIRURGIA DEL HOSPITAL DEL MAR</i> (2006-2019).	104
FIGURA 27. PARTICIPACIÓN COMO PRIMER CIRUJANO DE LOS RESIDENTES DEL PROGRAMA MIR DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA EN LAS COLECISTECTOMÍAS URGENTES.	106
FIGURA 28. EVOLUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DE OS RESIDENTES EN LAS COLECISTECTOMÍAS REALIZADAS MEDIANTE ABORDAJE ABIERTO DE ENTRADA.	106
FIGURA 29. AUSENCIA DE DIFERENCIAS EN LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS COMPARANDO COLECISTECTOMÍA PRECOZ CON TARDÍA. TOMADO DE LYU ET AL [133].	122

ARTÍCULO WJES 2021

González-Castillo et al. *World Journal of Emergency Surgery* (2021) 16:24
<https://doi.org/10.1186/s13017-021-00368-x>

World Journal of
Emergency Surgery

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Mortality risk estimation in acute calculous cholecystitis: beyond the Tokyo Guidelines



Ana María González-Castillo^{1,2*}, Juan Sancho-Insenser^{1,2}, Maite De Miguel-Palacio², Josep-Ricard Morera-Casaponsa¹, Estela Membrilla-Fernández^{1,2}, María-José Pons-Fragero², Miguel Pera-Román^{1,2} and Luis Grande-Posa^{1,2}

Abstract

Background: Acute calculous cholecystitis (ACC) is the second most frequent surgical condition in emergency departments. The recommended treatment is the early laparoscopic cholecystectomy; however, the Tokyo Guidelines (TG) advocate for different initial treatments in some subgroups of patients without a strong evidence that all patients will benefit from them. There is no clear consensus in the literature about who is the unfit patient for surgical treatment. The primary aim of the study is to identify the risk factors for mortality in ACC and compare them with Tokyo Guidelines (TG) classification.

Methods: Retrospective cohort study of patients emergently admitted with and ACC during 1 January 2011 to 31 December 2016. The study comprised 963 patients. Primary outcome was the mortality after the diagnosis. A propensity score method was used to avoid confounding factors comparing surgical treatment and non-surgical treatment.

Results: The overall mortality was 3.6%. Mortality was associated with older age ($68 \pm \text{IQR } 27$ vs. $83 \pm \text{IQR } 55$; $P = 0.001$) and higher Charlson Comorbidity Index (3.5 ± 5.3 vs. 0 ± 2 ; $P = 0.001$). A logistic regression model isolated four mortality risk factors (ACME): chronic obstructive pulmonary disease (OR 4.66 95% CI 1.7–12.8 $P = 0.001$), dementia (OR 4.12; 95% CI 1.34–12.7, $P = 0.001$), age ≥ 80 years (OR 1.12; 95% CI 1.02–1.21, $P = 0.001$) and the need of preoperative vasoactive amines (OR 9.9; 95% CI 3.5–28.3, $P = 0.001$) which predicted the mortality in a 92% of the patients. The receiver operating characteristic curve yielded an area of 88% significantly higher than 68% ($P = 0.003$) from the TG classification. When comparing subgroups selected using propensity score matching with the same morbidity and severity of ACC, mortality was higher in the non-surgical treatment group. (26.2% vs. 10.5%).

Conclusions: Mortality was higher in ACC patients treated with non-surgical treatment. ACME identifies high-risk patients. The validation to ACME with a prospective multicenter study population could allow us to create a new alternative guideline to TG for treating ACC.

Trial registration: Retrospectively registered and recorded in Clinical Trials. [NCT04744441](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04744441)

Keywords: Acute cholecystitis, Acute calculous cholecystitis, Early cholecystectomy, High-risk patient, Delayed cholecystectomy, Percutaneous cholecystostomy, Non-surgical treatment, Mortality, Tokyo Guidelines, Charlson Comorbidity Index

* Correspondence: 62187@paixdesalutmar.cat

¹Department of Surgery, Autonomous University of Barcelona, Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29, 08003 Barcelona, Spain

²General Surgery Department, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IIMM), Barcelona, Spain



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

González-Castillo, A. M., Sancho-Insenser, J., De Miguel-Palacio, M., Morera-Casaponsa, J. R., Membrilla-Fernández, E., Pons-Fragero, M. J., ... & Grande-Posa, L. (2021). Mortality risk estimation in acute calculous cholecystitis: beyond the Tokyo Guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*, 16(1), 1-10.

Background

Early laparoscopic cholecystectomy is the recommended treatment for acute calculous cholecystitis (ACC) [1], but mortality in severe and/or fragile patients have promoted alternative initial non-surgical treatments (NST) such as percutaneous cholecystostomy (PC) or exclusive antibiotic treatment.

Regardless of the treatment modality, ACC does not have a high mortality rate, being 0.6% overall and 6% in severe cases [2–4] according to the highly influential Tokyo Guidelines (TG).

The optimal strategy for managing non-high-risk patients with ACC is laparoscopic cholecystectomy (LC), preferably carried out as soon as possible (2–3 days) [4–6]. There is however an active debate about the optimal timing for the cholecystectomy [7, 8]. A WSES recent analysis recommends the LC within 7 days from hospital admission and within 10 days from the onset of symptoms [1]. Nevertheless, despite the vast number of publications on ACC, a definite management strategy for extreme cases remains elusive. Small samples, heterogeneity in selection [9] and diagnosis, and assorted methodology flaws combine to obscure the definition of high-risk patients who may benefit from NST.

Using TG to dictate diagnosis, assessment, and treatment of ACC, it was expected that the vital prognosis would be greatly improved. Nevertheless, the mortality of ACC clusters in specific subgroups of patients where it is still significant. There is a crucial need to select the best strategy for these high-risk patients [10]. Regrettably, once the diagnosis of ACC is established, there is no worldwide consensus regarding who is a high-risk patient unfit for an urgent cholecystectomy.

In the quest to define the high-risk patient, a collection of aggregate scores (APACHE [11], ASA [6, 12], P-POSSUM [12, 13], Charlson Comorbidity Index (CCI) [14], AAST [15], frailty score [16], and one or multiple organ dysfunctions [17] have been employed to predict mortality losing precision in the process and creating confusion of who is the patient unfit for surgery. The primary aim of the current study was to create a simpler and effective set of variables to identify high-risk patients isolating the discrete risk factors that predict mortality after ACC to select the patients best suited for NST.

Methods

This was a retrospective study carried out in a single center with a dedicated surgical emergency unit, from January 2011 to December 2016, in a Metropolitan University Hospital in Barcelona, Spain. The data were reviewed and completed by 2018, and the analysis was completed in March 2020.

The study candidates comprised 963 consecutive patients with a diagnosis of acute cholecystitis.

Inclusion and exclusion criteria

All patients were selected if they had acute cholecystitis according to the Tokyo Guidelines of 2018 (TG18) and/or received a diagnosis of ACC in the Pathology report (Table 1). The study case definition was a 'pure acute cholecystitis'; therefore, patients with any other concomitant diagnosis potentially influencing outcome (postoperative cholecystitis, acute cholangitis, acute pancreatitis, and post-endoscopic retrograde pancreato-cholangiography, or neoplasia) were excluded from the final analysis (Fig. 1).

Variables

Primary data were available from a prospective database maintained in File Maker v.12 (Mountainview, CA, USA), which included basic demographic data, type of interventions, sex, total days of admission, and complications. Every record was completed by browsing the electronic patient record, adding laboratory, and microbiology data, as well as antibiotic therapy, duration of procedure, additional procedures, and grade of acute cholecystitis according to the TG18 diagnostic criteria (Table 1).

Preoperative comorbidities were assessed using the CCI [14] and surgical risk by ASA classification [19]. The type of initial treatment was classified as surgical treatment (ST; cholecystectomy either by laparoscopy or laparotomy) or NST, which was either percutaneous cholecystostomy (PC) or intravenous antibiotics alone.

The main outcome measure was the mortality after the diagnosis of ACC (30 days if the patient is discharged from the hospital or at any time during the same admission if not discharged).

Interventions

All patients received intravenous antibiotic therapy as soon as the diagnosis was formulated, according to a fixed protocol.

Ultrasound-guided cholecystostomy was performed percutaneously with an 8-Fr catheter (SKATER™, Argon Medical Devices, Rochester, NY, USA) by either transhepatic or transperitoneal insertion, at the discretion of the radiologist.

LC was performed according to the French technique using 4 trocars. The content of the gallbladder was evacuated by Veress needle puncture when necessary.

Statistical analysis

The normal distribution of the quantitative variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test, which showed that none of the variables were normally distributed; therefore, their values were expressed as median and interquartile ranges. The Mann–Whitney *U* non-

Table 1 Differences between survivors and non-survivors in pre-treatment and post-treatment variables

Variable		Odds ratio ^b	95% IC	P
Gender (M vs. F)		0.898	0.41–1.97	0.791
ASA score ^c	II	1.03	0.99–1.08	0.666
	III	1.08	1.04–1.12	0.019
	IV	1.21	1.04–1.42	0.001
Tokyo International Guidelines Severity Grading ^d (TGSG)	II (moderate)	3.19	0.38–26.78	0.258
	III (severe)	10.3	1.36–77.7	0.005
TGSG PAFI < 300		0.39	0.042–3.58	0.390
TGSG Oliguria (diuresis < 0.5 mL/kg/h)		18.19	7.47–44.29	0.001
TGSG marked local inflammation		2.26	0.811–6.29	0.109
TGSG WBC > 18,000/mm ³		3.73	1.63–8.52	0.001
TGSG PT-INR > 1.5		3.83	1.6–9	0.001
TGSG renal dysfunction (creatinine > 2 mg)		12.65	5.58–28.65	0.001
TGSG neurological dysfunction		1.65	0.67–4.06	0.269
TGSG cardiovascular dysfunction (amines)		18.94	7.44–48.18	0.001
TGSG Murphy's sign		0.5	0.23–1.11	0.082
TGSG palpable tender mass in RUAQ		1.4	0.62–3.4	0.399
TGSG tachypnea (> 20 bpm)		9.46	4–22.4	0.001
TGSG duration of complaints > 72 h		2.15	0.96–4.82	0.056
SIRS		10.21	3.45–30.27	0.001
		Exitus^a	Survivors^a	6. P
		N = 26 (3.6)	N = 699 (96.4)	
Charlson Comorbidity Index		3.50 (5.3)	0 (2)	0.001
Age (years)		83.0 (5.5)	68.0 (2.7)	0.001
Bilirubin (mg/dL)		1.64 (0.9)	0.86 (1.1)	0.002
Creatinine (gr/dL)		1.7 (2.2)	0.80 (0.4)	0.001
Alkaline phosphatase (U/L)		142 (152)	93 (72)	0.001
Gamma-glutamyl-transpherase U/L)		71 (71)	123 (239)	0.317
Glutamyl oxaloacetic transaminase (U/L)		57 (167)	27 (41)	0.005
PT-INR		1.43 (0.3)	1.19 (0.2)	0.001
Lactate (gr/dL)		2.20 (3)	1.5 (1.1)	0.008
Temperature (°C)		37.0 (1.7)	36.3 (1)	0.289
WBC > 1000/mm ³		17 (13)	14 (7)	0.016
Partial oxygen pressure (mmHg)		98 (10)	99 (1)	0.010
CRP (gr/dL)		23.7 (22)	14 (26)	0.110
Platelets (1000/mm ³)		162 (162)	210 (129)	0.210
Treatment				
	N (%)	OR	95% IC	7. P
Cholecystectomy as first treatment	689 (95)	0.149	0.056–0.399	0.001
Cholecystectomy as last treatment	9 (1.2)	4.181	0.499–35.041	0.242
Laparotomy as initial approach	75 (10)	25.708	9.618–68.71	0.001
Converted laparoscopy	93 (13)	0.678	0.155–2.959	1.000
Additional procedures	164 (23)	3.087	1.28–7.40	0.015
Cholecystostomy as first treatment	9 (1.2)	1.643	0.247–10.95	0.627
Cholecystostomy as rescue treatment	4 (0.5)	1.800	0.154–20.99	0.535

Table 1 Differences between survivors and non-survivors in pre-treatment and post-treatment variables. (Continued)

Antibiotics as primary treatment	27 (3.7)	0.609	0.091–4.056	0.627
Post-treatment				
		Exitus N = 26 (3.6)	Survivors N = 699 (96.4)	8. P
Reoperation		0 (0)	2 (0.3)	1.000
Postoperative hospital stay (days)		13 (19)	3 (5)	0.001
Postoperative complications		26 (100)	287 (41)	0.001
Postoperative complications (Clavien-Dindo)	No		412 (59)	
	I		105 (15)	
	II		88 (12.6)	
	IIIa		45 (6.4)	
	IIIb		17 (2.4)	
	IVa		16 (2.3)	
	IVb		15 (2.1)	
	Severe ^a		48 (7)	

PAF1 PaO₂/FIO₂, WBC white cells blood count, PT-INR prothrombin time international normalized ratio, SIRS systemic inflammatory response syndrome ≥ 2 points, RUQ right upper abdominal quadrant, bpm breaths per minute, CRP C reactive protein

^aN (%) or median (IQR)

^bOdds ratio for mortality

^cASA score I has been used to calculate the odds ratio for the remaining groups; ASA score V is not reported as there was only one patient in this group

^dTokyo Guidelines Classification Year 2013 [18] TG I was used to calculate the odds ratio for the remaining groups

^e> Clavien-Dindo I

parametric test was used to assess the significance of differences between means.

The association between qualitative variables was assessed with the chi-square test or Fisher's exact test, as required. The increased risk of an event associated with a variable was reported as the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Additionally, as this was a retrospective observational study and the treatment groups were markedly asymmetric, we used the propensity score matching method [20] to select and compare two subgroups of patients evenly balanced by severity according to the TG18 criteria and by comorbidity according to the CCL.

A model for predicting mortality was built using binomial logistic regression with stepwise progressive conditional entry and standard baseline conditions for admission and rejection of variables with significant differences in the univariate analysis. The discrimination power of the model was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curves and was compared with the DeLong methods.

Results

This study was based on a group of 963 patients with acute cholecystitis, from whom 725 patients with pure ACC were selected (Fig. 1). Of these, 689 underwent initial ST and 36 (5%) underwent NST. Among ST patients, the median time from onset of symptoms to surgery was 3 days (^{25–75}IQR 2–5). Among the NST patients, 27 (75%) initially received only antibiotics and 9

(25%) received PC as primary approach. Subsequently, 4 (15%) patients of the only antibiotics initial treatment received PC due to unfavorable evolution, totaling 13 (36%) patients with PC, 5 (38%) of whom were finally cholecystectomized owing to a worsening clinical course (three of them were initially treated with a primary PC and two were a secondary PC after a failure of exclusive antibiotics treatment). Overall, 698 (96.3%) urgent cholecystectomies were performed.

The median age of patients was 69 years (interquartile range, 53–80 years), and the elderly (≥ 80 years) represented 26% of the total.

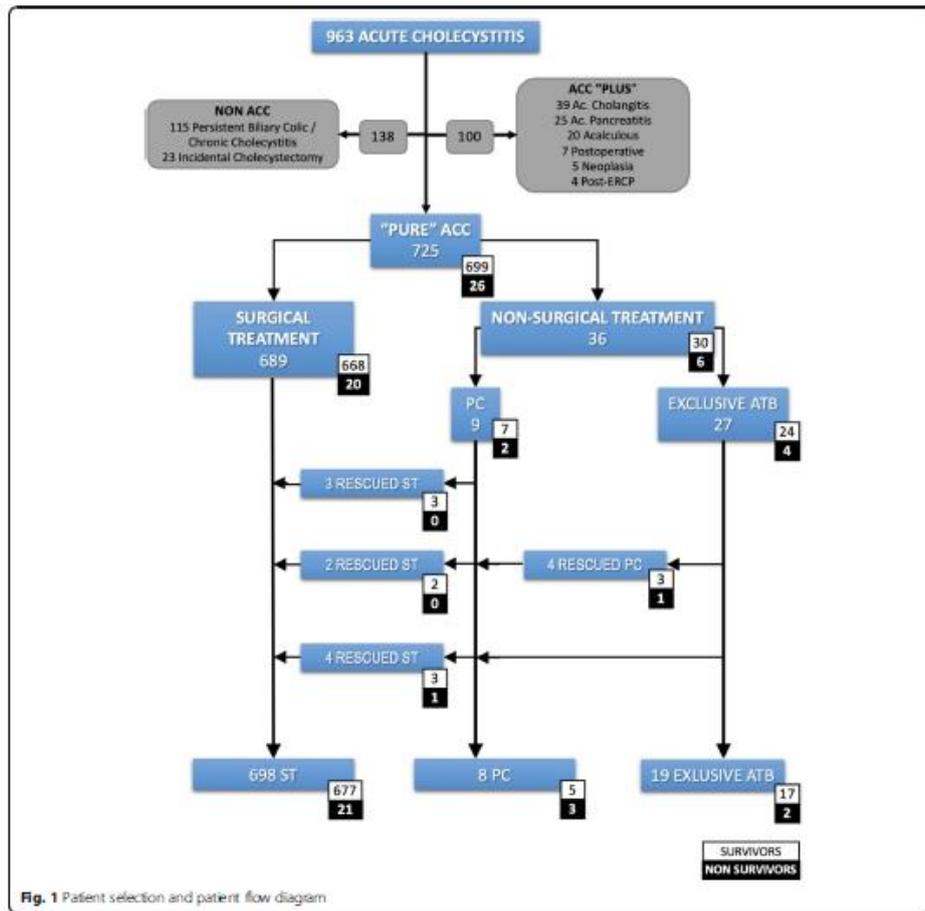
The prevalence of diabetes mellitus and heart failure was noteworthy, followed by kidney disease, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and acute myocardial infarction. Most of the patients were classified as ASA II (52.3%) or ASA III (32.8%) (Table 1).

The grade of cholecystitis according to TG18 was mild in 21%, moderate in 39%, and severe in 40% of patients. The severity factors for each group are shown in Table 1.

In 689 (95%) patients, ST was initially indicated, which was by laparotomy in 75 (11%), and laparoscopic in 623 (89%) of which 93 (13%) were converted to open cholecystectomy.

Mortality

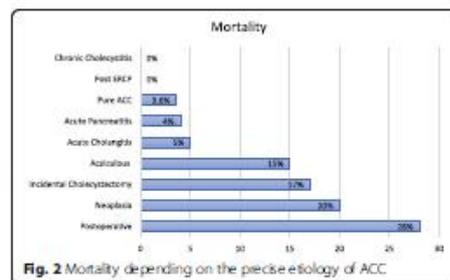
Overall, the mortality rate of the series was 3.6%. The mortality of each treatment type, including treatments applied as rescue, is detailed in Fig. 1.



Legend: ACC: acute calculous cholecystitis. ST: surgical treatment. NST: non-surgical treatment. PC: percutaneous cholecystostomy. ATB: antibiotics

The patients excluded from the analysis because they developed a non-pure ACC exhibited a wide variation in mortality rates (from 0 to 28%) depending on the precise etiology (Fig. 2).

Patients who died were almost 20 years older, had higher ASA scores and CCI, and had the same distribution of individual comorbidities (Table 1). Each discrete comorbidity factor of the CCI carried a disparate relative risk for mortality (OR from 1 to 12), as depicted in Fig. 3.



The mortality rate of patients with severe cholecystitis (grade III of the TG18) was nine times greater than that of patients with mild cholecystitis. The clinical and biological variables of patients with associated ORs for mortality are detailed in Table 1.

Patients with an initial NST experienced a mortality six times higher than those with initial ST. Differences in mortality between patients initially ascribed to exclusive antibiotics or PC were not significant (15% vs. 22%; $P = 0.62$). The open cholecystectomy approach was followed by a 20-fold higher mortality than the laparoscopic cholecystectomy approach (20% vs. 1%; $P = 0.001$). However, the laparoscopic converted procedures had similar mortality than non-converted cholecystectomies (2.2% vs 3.1%; $P = 1$). Patients who switched from NST to ST ($n = 9$) had an overall mortality of 11%.

Propensity score matching: comparison among subgroups of similar severity

From the 689 patients with ST, a subgroup of 36 patients with ACC was pair-matched for identical severity (TG18) to the 36 patients with NST using the propensity score matching method. Mortality in the NST group was twice that of the ST group, although this difference was not statistically significant owing in part to the low prevalence (Table 2).

Predictive model

A multivariate model predicting mortality, the acute cholecystitis mortality estimation (ACME), retained a set of four variables: COPD (OR 4.66; 95% CI 1.7–12.8; $P = 0.001$), dementia (OR 4.12; 95% CI 1.34–12.7; $P = 0.001$), age ≥ 80 years (OR 1.12; 95% CI 1.02–1.21; $P = 0.001$), and preoperative vasoactive amines (OR 9.9; 95% CI 3.5–28.3; $P = 0.001$), which accurately predicted mortality in 92% of cases. The ROC curve yielded an area under the curve of 88%, well above the 68% ($P = 0.003$) from the TG18 classification (Fig. 4).

Discussion

A distinctive feature of this study is the strict selection of patients. Some 238 patients were discarded to obtain a homogeneous cohort of pure AAC [21, 22]. Many source papers used by the TG18 suffer from multiple etiologies pooling [3, 21–23] or only exclude the chronic cholecystitis subgroup [24], undoubtedly being a source of statistical noise. Some reports on ACC perform some intents of refined patient selection [25], but a strict approach has not been used before, and we believe it is essential.

The current study reports on the experience meticulously registered in a surgical emergency unit where NST has not been adopted as recommended by TG18. In fact, we opted for NST in 5% of patients, whereas

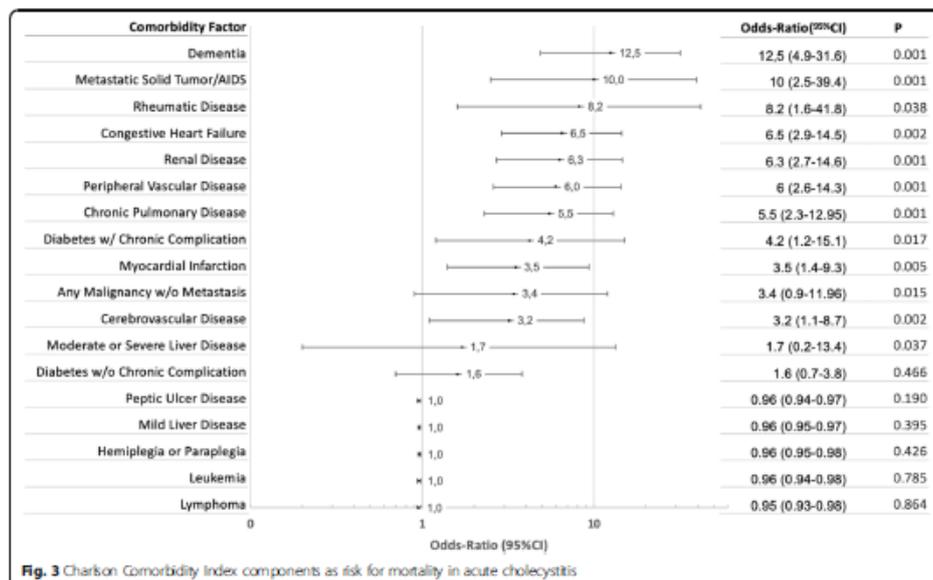


Table 2 Differences between IST and INST with the PSM analysis

Variable	IST* (19)	INST* (19)	P
Complications	63.2% (12)	63.2% (12)	0.631
Severe complications ^b	26.3% (5)	42.1% (8)	0.248
Postoperative complications (Clavien-Dindo)			
No	36.8% (7)	36.8% (7)	
Grade I	10.5% (2)	5.3% (1)	
Grade II	15.8% (3)	5.3% (1)	
Grade IIIa	10.5% (2)	10.5% (2)	
Grade IIIb	5.3% (1)	10.5% (2)	
Grade IV	10.5% (2)	5.3% (1)	
Grade V	10.5% (2)	26.5% (5)	

*% (patients). IST initial surgical treatment, INST initial non-surgical treatment

^bClavien-Dindo classification \geq IIIb

40% of the series were classified as TG grade III. This attitude has been adopted by a significant number of groups with ample clinical experience in ACC management [15, 26–29].

In the current series, the distributions of TG18 severity classification were clearly more slanted toward severity than the majority of other series of non-selected ACC where the severe proportion oscillates between 5 and 19% [23, 29–31]. This plethora of severe is mainly due to higher proportions of kidney and neurological dysfunction, and/or international normalized ratio \geq 1.5 among our patients.

Mortality

According to the TG18, the accepted mortality for acute cholecystitis should be < 1% [4]. In the current study, the 30-day mortality was substantially higher (3.6%). Large multicenter studies reported a mortality rate from

0.6 to 13.5% [23, 30, 32, 33]. Nevertheless, a fifth of the 26 patients who died in our series did so after the standardized 30 days to calculate postoperative mortality. The mortality rate not including these patients would drop to 2.8%. Furthermore, if chronic cholecystitis and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography cases were included in the total count, as is routinely done in many series, the mortality would have been wrongly reported at 1.8%, missing almost half of the deceased due to complications after ACC was diagnosed and treated. In contrast, our series did not include acalculous or postoperative cholecystitis; two etiologies with very low prevalence but higher mortality and morbidity [18].

Advanced age, high ASA score, and CCI are almost universally cited as mortality risk factors, not only for ACC but for any emergency procedure [23, 34, 35]. However, not every discrete comorbidity factor of the CCI carries the same relative risk for mortality, their ORs ranging from 1 to 12, as depicted in Fig. 3. That is why we chose to “deconstruct” the CCI and calculate the contribution of each component of the specific population of ACC patients.

Identifying the high-risk patient

Regarding reducing mortality, surgeons have been struggling to identify patients too frail and/or too severely affected, who will be better served without surgery. In this context, we label this patient as a high-risk patient. The standardization and use of therapeutic algorithms that include the preoperative assessment of surgical risk mortality rate of patients admitted with a diagnosis of acute cholecystitis is essential. Hypothetically, in some high-risk patients at admission, their general condition may be improved with medical treatment, and a risk evaluation carried out 24–48 h after admission could reassign the patient to the group of early ST.

Some authors consider high-risk patients as those with failure of at least one organ or multiple organ

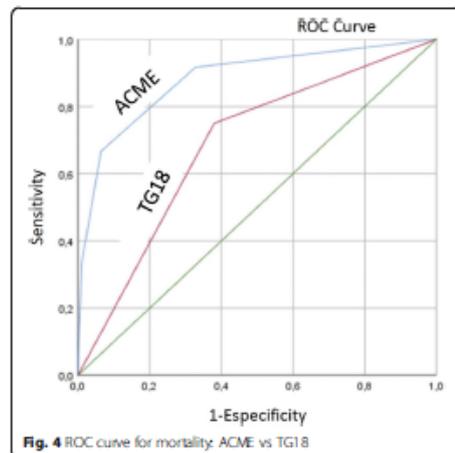


Fig. 4 ROC curve for mortality: ACME vs TG18

dysfunctions [36]. Patients with an ASA III or IV score have an expected postoperative mortality of 5–27%, are considered high risk for cholecystectomy [37], and have higher morbidity [23, 38]. In contrast, in a prospective observational study, González-Muñoz et al. found that patients with ASA > II and only medical treatment had a mortality of 17%, whereas those operated upon early had no mortality [13, 24].

In the current series, nearly 40% of patients would have been labeled as high risk. However, we believe that we should not exclude them from early surgery.

Age alone appears in some studies as an independent surgical risk [39]. However, age by itself does not increase mortality [40]. Decreased functional reserve capacity in addition to comorbidities, usually but not always linked to age, are the main risk factors for mortality [39]. Consequently, although age per se is not regarded as a contraindication for early cholecystectomy, it has been widely recognized that the use of frailty and surgical risk scores could contribute to achieving the best clinical judgment in elderly people [40].

There is no consensus on which of the already available surgical risk scores better predicts postoperative mortality in acute cholecystitis. APACHE II > 15 [41], CCI > 6 [23], and P-POSSUM > 40 [12, 13] have all been used to support ST. None of them were specifically created for ACC; therefore, none of them are particularly advantageous over the others, and none of them offer an outstanding prediction ability. A variety of frailty scores have been widely used to predict surgical outcomes in vast register-based studies [42]. Few studies have assessed the influence of frailty on outcomes for patients with CAL. Fagenson et al. selected the modified frailty index to successfully predict both mortality (AUC = 0.83) and Clavien-Dindo grade IV complications (AUC = 0.73) in a NSQIP-based study. Both ACME and frailty coincide in including COPD and dementia as a strong predictors for mortality [16].

We found that the individual weight of each variable included in the CCI was quite different when studied in a cohort of ACC patients (Fig. 3).

Acute cholecystitis mortality estimation

By selecting variables with a greater impact on the univariate analysis, we devised the acute cholecystitis mortality estimation (ACME). The model retained a set of four variables which accurately predicted mortality better than the TG classification (Fig. 4). Using a similar approach, Fagenson et al. chose the modified frailty index to identify patients with the worst prognosis after cholecystectomy. They also opted for extracting the more significant CCI components and ended up with a very similar AUC of 83% for predicting mortality [16].

Treatment modalities

Patients with initial NST experienced a mortality six times higher than those initially selected for initial ST. Differences in mortality between patients initially ascribed to exclusive antibiotic therapy or cholecystostomy were not significant. Patients who switched from NST to ST ($n = 9$) had an overall mortality of 11%. Likewise, a massive observational prospective study by Endo et al. compared four strategies (antibiotic therapy, cholecystostomy either as a definitive treatment or as a bridge to surgery, and early cholecystectomy). Their results supported early cholecystectomy over any other strategy, with or without cholecystostomy [38]. ST is the first option in the management of ACC crystallized in the CHOCOLATE trial, which encouraged early laparoscopic cholecystectomy over cholecystostomy [41].

The complexity of the course of treatment, with subgroups of NST patients requiring rescue cholecystostomy and those in turn that finally required rescue cholecystectomy is reflected in Fig. 1. In every non-randomized trial, there are patients migrating from the four initial treatment groups (to be analyzed by intention-to-treat) to treatments finally received (to be analyzed per protocol). This circumstance undoubtedly contributed to the long period of uncertainty surrounding the best therapy option for high-risk patients with ACC.

Propensity score matching: comparison among subgroups of similar severity

This technique has been used occasionally in the cholecystectomy series [43, 44]. In the current study, when comparing high-risk subgroups with the same preoperative morbidity and ACC severity selected by PSM, the mortality was higher in the NST group than in the ST group (26.2% vs. 10.5%), probably reflecting that we reserved the NST for patients with more severe ACC.

Limitations of the study

The retrospective nature of this study is undoubtedly its main limitation. In contrast, the limited application of NST makes this cohort valid to determine risk factors for postoperative complications but less solvent when determining the best strategy for severe ACC in the common range for a series of consecutive patients in a single center [23, 41].

The patients in this study had more advanced disease, the severe ACC is being overrepresented in comparison with most other series which can bias the conclusions toward a higher mortality estimation. However, we believe that this population composition makes this analysis more robust in assessing risk factors for mortality.

The follow-up was limited to 30 days after the intervention or until the patient's discharge. More extensive

monitoring would likely discover a greater number of complications [13]. Nevertheless, we reported mortality directly related to the ACC taking place beyond the 30th day of admission, which is routinely missing from other reports circumscribed to 30-day mortality.

Conclusion

Laparoscopic cholecystectomy is the recommended treatment for acute calculous cholecystitis, but not all patients benefit from initial surgical treatment.

The Tokyo Guidelines classification would probably be as effective using only 2 groups: mild (mild and moderate) and severe ACC.

Not all the factors of Charlson Comorbidity Index carry the same risk of mortality in ACC. A new simplified, highly predictive model of mortality (ACME) included a different set of variables that included age \geq 80 years, COPD, dementia, and administration of amines in the preoperative period.

In line with the principal aim of the study, the mortality risk score ACME could promptly identify the high-risk patient with ACC in our population. Its validation comparing it with the TG in a prospective multicenter study is now mandatory.

Abbreviations

ACC: Acute calculous cholecystitis; ST: Surgical treatment; NST: Non-surgical treatment; PC: Percutaneous cholecystostomy; ATB: Antibiotics; CC: Charlson Comorbidity Index; ASA: American Society Anesthesiologist score; TG: Tokyo Guidelines; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; ROC: Receiver operating characteristic; IQR: Interquartile range; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; AMI: Acute myocardial infarction

Acknowledgements

Not applicable

Authors' contributions

Ana María González-Castillo: conceptualization, database curation and validation, patient selection, and writing and reviewing the manuscript. Juan Sancho-Insenser: conceptualization, methodology and advance statistics, and review manuscript. Ricardo-José Matena-Gaspars: database curation, basic statistics, and table creation. Maite De Miguel-Palacio: database curation and patient selection. Estela Membilla-Fernández: review manuscript and database curation. María-José Pons-Fragero: database creation and initial patient selection. Miguel Pera-Román: review manuscript. Luis Grande-Posa: conceptualization and review manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study did not receive any public or private funding.

Availability of data and materials

The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request, but the results are going to be able to consult in ClinicalTrials.gov for a year.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the clinical research ethical committee of the Hospital del Mar and was classified as a non-clinical trial. Approval Number: 2016/6973/A. Board Name: CIEI-PSMAR. Affiliation: Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. Email: cic-psmar@imim.es

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 9 March 2021 Accepted: 28 April 2021

Published online: 11 May 2021

References

- Pisano M, Allevi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boema D, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):1–26. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>.
- Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(2):132–40. <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0051-8>.
- Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(6):338–45. <https://doi.org/10.1002/jbip.457>.
- Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Aizun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):55–72. <https://doi.org/10.1002/jbip.516>.
- Zafar SN, Obirizee A, Adesibikan B, Cornwell EE, Fullum TM, Tran DD. Optimal time for early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *JAMA Surg*. 2015;150(2):129–36. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2339>.
- Gust CN, Encke J, Körninger J, Harms JC, Weigand K, Kpffmüller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACCDC Study, NCT00447304). *Ann Surg*. 2013;258(3):385–91. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a1599b>.
- Kuo LS, Ball CG, Chaudhry PK. Evidence-based reviews in surgery: early cholecystectomy for cholecystitis. *Ann Surg*. 2018;268(6):940–2. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002867>.
- Macrae DA, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham JJ, Whynes DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg*. 2009;96(9):1031–40. <https://doi.org/10.1002/bjs.6685>.
- Campanile FC, Gatena F, Coccolini F, Lotti M, Pazzalunga D, Pisano M, et al. The need for new "patient-related" guidelines for the treatment of acute cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2011;6(1):2–4. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-6-44>.
- Pisano M, Campanile FC. Acute calculous cholecystitis: commentary on Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(3):E3–4. <https://doi.org/10.1002/jbip.535>. Accessed 2011.
- Nörram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Beselink MGH, Gourna DJ, Karsten T, et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: Percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-7>.
- The Royal College of Surgeons of England/Department of Health. The Higher Risk General Surgical Patient: Towards Improved Care for a Forgotten Group. London; 2011. <https://www.rcseng.ac.uk/library-and-publications/rcs-publications/docs/the-higher-risk-general-surgical-patient/>.
- González-Muñoz J, Franch-Arcas G, Angoso-Clavijo M, Sánchez-Hernández M, García-Plaza A, Carballo-Angeli M, et al. Risk-adjusted treatment selection and outcome of patients with acute cholecystitis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2017;402(4):607–14. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1508-y>.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1967;40(5):373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(8\)790171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(8)790171-8).
- Hernández M, Murphy B, Aho JM, et al. Validation of the AAST EGS acute cholecystitis grade and comparison with the Tokyo guidelines. *Surgery*. 2018;163(4):739–46. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.041>.
- Fagenson AM, Powers BD, Zorbas KA, Karhadkar S, Karachristos A, di Carlo A, et al. Frailty predicts morbidity and mortality after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: an ACS-NSQIP cohort analysis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(4):1–9. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-04570-1>.

17. Resio BJ, Chiu AS, Zhang Y, Pei KY. Characterization of high mortality probability operations at national surgical quality improvement program hospitals. *JAMA Surg.* 2020;155(11):85–8. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3750>.
18. Treinen C, Lomelin D, Krause C, Goede M, Oleynikov D. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill: risk factors and surgical strategies. *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(4):421–7. <https://doi.org/10.1007/s00423-014-1267-6>.
19. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019;74(3):373–9. <https://doi.org/10.1111/anae.14669>.
20. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399–424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
21. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo J, Akazawa K, Miura F, et al. Descriptive review of acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative epidemiological study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):319–28. <https://doi.org/10.1007/s12007-017-450-4>.
22. Naidu K, Beenen E, Ganaradha S, Mosse C. The yield of fever, inflammatory markers and ultrasound in the diagnosis of acute cholecystitis: a validation of the 2013 Tokyo Guidelines. *World J Surg.* 2016;40(12):2892–7. <https://doi.org/10.1007/s12007-016-3660-5>.
23. Endo J, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Miura F, et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):346–61. <https://doi.org/10.1007/s12007-017-456-6>.
24. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(3):578–85. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0548-0>.
25. Lin D, Wu S, Fan Y, Ke C. Comparison of laparoscopic cholecystectomy and delayed laparoscopic cholecystectomy in aged acute calculous cholecystitis: a cohort study. *Surg Endosc.* 2020;34(7):2994–3001. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07091-4>.
26. Bekki T, Abe T, Amano H, Hanada K, Kobayashi T, Nariyuki T, et al. Validation of the Tokyo guideline 2018 treatment proposal for acute cholecystitis from a single-center retrospective analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2020;1(1):1–7. <https://doi.org/10.1111/Vases.12801>.
27. Abe T, Amano H, Hanada K, Bekki T, Minami T, Yonehara S, et al. Efficacy and safety of early cholecystectomy for comorbid acute cholecystitis and acute cholangitis: Retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2019;388–12. <https://doi.org/10.1016/j.amssu.2018.10.031>.
28. Pisano M, Ceresoli M, Allegri A, et al. Single center retrospective analysis of early vs. delayed treatment in acute calculous cholecystitis: application of a clinical pathway and an economic analysis. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg.* 2015;21(5):373–9. <https://doi.org/10.5505/utes.2015.62679>.
29. Amirthalingam V, Low JK, Woon W, Shelat V. Tokyo Guidelines: 2013 may be too restrictive and patients with moderate and severe acute cholecystitis can be managed by early cholecystectomy too. *Surg Endosc: Other Interv Tech.* 2017;31(7):2892–900. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5300-4>.
30. Lee S-W, Yang SS, Chang C-S, Yeh H-J. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(12):1857–61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05923.x>.
31. Joseph B, Jehan F, Dacey M, et al. Evaluating the relevance of the 2013 Tokyo Guidelines for the diagnosis and management of cholecystitis. *J Am Coll Surg.* 2018;227(1):38–43.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.016>.
32. Lo C-M, Liu C-L, Fan S-T, Gas F, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1998;227(4):461–7. <https://doi.org/10.1097/0000658-199804000-00001>.
33. Rice CP, Vainshavi KB, Schaeffer AB, et al. Operative complications and economic outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(48):6916–27. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i48.6916>.
34. Strasberg SM. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008;359(3):325. <https://doi.org/10.1056/NEJMc080023>.
35. Bonaventura A, Leslie J, Carbone F, Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, et al. Pre-surgery age-adjusted Charlson Comorbidity Index is associated with worse outcomes in acute cholecystitis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(6):858–63. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.10.002>.
36. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):35–46. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0568-9>.
37. Feigal DW, Baisdel FW. The estimation of surgical risk. *Med Clin North Am.* 1979;63(9):1131–43. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31631-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31631-5).
38. Anderloni A, Buda A, Vecelli F, Khashab MA, Hassan C, Resipi A. Endoscopic ultrasound-guided transmural stenting for gallbladder drainage in high-risk patients with acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc.* 2016;30(12):25200–8. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4894-x>.
39. Saunders DI, Murray D, Pichel AC, Varley S, Reden CJ. Variations in mortality after emergency laparotomy: The first report of the UK emergency laparotomy network. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):368–75. <https://doi.org/10.1093/bja/aes165>.
40. Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, Gurusamy K, Coccolini F, Borzellino G, et al. 2017 WSES and SCoG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0224-7>.
41. Looren CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): Multicentre, randomised clinical trial. *BMJ.* 2018;363:k3965. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3965>.
42. Castillo-Angeles M, Cooper Z, Jaman MP, Sturgeon D, Salmi A, Hivens JM. Association of frailty with morbidity and mortality in emergency general surgery by procedural risk level. *JAMA Surg.* 2021;156(1):68–74. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.5397>.
43. Takemoto Y, Abe T, Amano H, Hanada K, Fujikuni N, Yoshida M, et al. Propensity score-matching analysis of the efficacy of late cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am J Surg.* 2017;214(2):262–6. <https://doi.org/10.1016/j.amssurg.2017.01.015>.
44. Asai K, Watanabe M, Kusachi S, Matsukyo H, Saito T, Ishii T, et al. Evaluating the timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in an experienced center based on propensity score matching. *Asian J Endosc Surg.* 2017;10(2):166–72. <https://doi.org/10.1111/Vases.12353>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



ARTÍCULO CIRÉSP

Análisis de los factores de riesgo para complicaciones en la Colecistitis Aguda Litiásica Deconstrucción de las *Tokyo Guidelines*

Ana María González-Castillo^{1,2}; Juan Sancho-Insenser^{1,2};
Maite De Miguel-Palacio^{1,2}; Josep-Ricard Morera-Casaonsa¹;
Estela Membrilla-Fernández^{1,2}; María-José Pons-Fragero²;
Luis Grande-Posa^{1,2}; Miguel Pera-Román^{1,2}

1. Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Cirugía. Barcelona. España
2. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital del Mar. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

Correspondencia:

Dra. Ana M^ª González Castillo
Servicio de Cirugía General y Digestiva
Hospital del Mar
Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29
08003-Barcelona, Spain

e-Mail: amgonzalezcastillo@psmar.cat
Tel: +34 665126866

Abreviaturas:

CAL: Colecistitis aguda litíásica

CCI: Charlson Comorbidity Index

TQ: Tratamiento Quirúrgico

TNQ: Tratamiento no quirúrgico

CP: Colecistostomía percutánea

TG18: Guías de Tokyo de 2018

OR: Odds-Ratio

FTR: Failure-to-rescue

ASA: American Society Anesthesiology

Resumen

Objetivo: Analizar los factores de riesgo de complicaciones para Colecistitis Aguda Litiásica confrontándolos a las *Tokyo Guidelines*.

Método: Estudio retrospectivo de 963 pacientes con Colecistitis Aguda durante 5 años. Se seleccionaron 725 pacientes con Colecistitis Aguda Litiásica "pura", y analizaron 166 variables mediante regresión logística, incluyendo todos los factores de riesgo de las *Tokyo Guidelines*. Mediante el *Propensity Score Matching*, se seleccionaron subpoblaciones comparables de 75 pacientes y se analizaron las complicaciones según el tratamiento realizado (Quirúrgico/No-Quirúrgico) y se utilizó el fallo en el rescate como indicador de calidad del tratamiento en la Colecistitis Aguda Litiásica.

Resultados: La mediana de edad fue de 69 años (RIQ 53-80). La mayoría de los pacientes fueron ASA II ó III (85.1%). El 21% de las colecistitis fueron leves, el 39% moderadas y el 40% graves. Se colecistectomizó al 95% de los pacientes. El 43% de los pacientes se complicaron y la mortalidad fue del 3,6%. Los factores de riesgo independientes para complicaciones graves fueron ASA>II, tumor sólido sin metástasis e insuficiencia renal. El fallo en el rescate (8%) fue mayor en los no operados (32% vs. 7%; P=0,002). Tras realizar el *Propensity Score Matching*, la tasa de complicaciones graves fueron comparables entre operados y no operados (48,5% vs 62,5%;P=0,21).

Conclusiones: La colecistectomía precoz es el tratamiento preferente para la Colecistitis Aguda Litiásica. Sólo tres de los factores de las *Tokyo Guidelines* son variables independientes para predecir complicaciones graves. El fallo en el rescate es mayor en los pacientes no intervenidos quirúrgicamente.

Palabras clave: Colecistitis Aguda, Colecistectomía Laparoscópica, Alto riesgo quirúrgico, Colecistostomía Percutánea, Tratamiento conservador, Complicaciones, Guías de Tokio, Índice de Comorbilidad de Charlson.

Abstract

Objective: to challenge the risk factors described in Tokyo Guidelines in Acute Calculous Cholecystitis.

Methods: retrospective single center cohort study with 963 patients with Acute Cholecystitis during a period of 5 years. Some 725 patients with a “pure” Acute Calculous Cholecystitis were selected. The analysis included 166 variables encompassing all risk factors described in Tokyo Guidelines. The Propensity Score Matching method selected two subgroups of patients with equal comorbidities, to compare the severe complications rate according to the initial treatment (Surgical vs Non-Surgical). We analyzed the Failure-to-rescue as a quality indicator in the treatment of Acute Calculous Cholecystitis.

Results: the median age was 69 years (IQR 53-80). 85.1% of the patients were ASA II or III. The grade of the Acute Calculous Cholecystitis was mild in a 21%, moderate in 39% and severe in 40% of the patients. Cholecystectomy was performed in 95% of the patients. The overall complications rate was 43% and the mortality was 3.6%. The Logistic Regression model isolated 3 risk factor for severe complication: ASA>II, cancer without metastases and moderate to severe renal disease. The Failure-to-Rescue (8%) was higher in patients with non-surgical treatment (32% vs. 7%; P=0.002). After Propensity Score Matching, the number of severe complications was similar between Surgical and Non-Surgical treatment groups (48.5% vs 62.5%; P=0.21).

Conclusions: the recommended treatment for Acute Calculous Cholecystitis is the Laparoscopic Cholecystectomy. Only three risk factors from the Tokyo Guidelines list

appeared as independent predictors of severe complications. The failure-to-rescue is higher in non-surgically treated patients.

Keywords: Acute Cholecystitis, Laparoscopic Cholecystectomy, High Risk Patient, Percutaneous Cholecystostomy, Non-Surgical Treatment, Complications, Tokyo Guidelines, Charlson Comorbidity Index.

Introducción

El tratamiento de elección de la Colecistitis Aguda Litiásica (CAL) es la colecistectomía laparoscópica precoz. Los pacientes de alto riesgo quirúrgico sufren elevadas tasas de complicaciones (8%-20%)¹⁻⁴ y de mortalidad (0,6-6%)⁴⁻⁷. Esta morbimortalidad, concentrada en los pacientes más graves y/o frágiles, ha promovido varias propuestas para tratamientos no quirúrgico (TNQ). El *quid* de la cuestión radica en contestar la pregunta: ¿Quién es el paciente de alto riesgo quirúrgico?

A pesar de la gran cantidad de publicaciones recientes sobre CAL, persiste la controversia sobre la mejor estrategia terapéutica para los pacientes más graves. Esto es debido a poblaciones pequeñas, heterogeneidad de diagnósticos, metodología inapropiada y a las distintas definiciones de alto riesgo quirúrgico. Para identificar al paciente grave, se han extrapolado varias escalas de riesgo generalistas aplicándolas a la CAL, como APACHE⁸, ASA^{9,10}, P-POSSUM^{10,11}, *Charlson Comorbidity Index* (CCI)¹², AAST¹³, *Clinical Frailty Scale*¹⁴, o la disfunción multiorgánica¹⁵. Las sucesivas versiones de las *Tokyo Guidelines*⁷ amalgaman varias de estas escalas para clasificar a los pacientes en tres grupos. Esta estrategia reduce la precisión y confunde en la identificación del paciente que no se debe someter a una colecistectomía precoz.

El objetivo del presente estudio fue analizar detalladamente todos los factores de riesgo descritos en las TG18, para así, identificar un conjunto reducido de factores pronósticos específicos para complicaciones en la CAL.

Pacientes y métodos

Estudio clínico retrospectivo, de enero de 2011 a diciembre de 2016, en un hospital universitario con unidad especializada de urgencias quirúrgicas. Los candidatos al estudio fueron 963 pacientes consecutivos diagnosticados de colecistitis aguda.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes con CAL con diagnóstico clínico según las *Tokyo Guidelines 2018* (TG18) o con diagnóstico de CAL en el informe histopatológico.

La definición de caso fue un paciente con "colecistitis aguda pura". Se excluyeron los pacientes con cualquier otro diagnóstico concomitante influyente en el pronóstico (Figura 1).

Variables

Se utilizó la base de datos mantenida prospectivamente en FileMaker v.12 (Mountainview, CA, USA) incluyendo datos demográficos, tipo de intervención, días de ingreso y complicaciones. El registro se completó retrospectivamente con datos de laboratorio, microbiología, antibioticoterapia, gravedad según TG18 (Tabla 1), CCI y riesgo quirúrgico según la ASA. El tratamiento inicial fue quirúrgico (TQ: colecistectomía por laparoscopia o laparotomía) o no-quirúrgico (TNQ: Colecistostomía percutánea, CP, o exclusivamente antibióticos). La variable principal fue la tasa de complicaciones graves (Clavien-Dindo¹⁶ >IIIa). La mortalidad a los 30 días y la tasa total de complicaciones fueron las variables secundarias del estudio. El seguimiento post-evento fue de 30 días en caso de alta hospitalaria antes de ese periodo. En caso contrario, el seguimiento fue hasta el alta hospitalaria independientemente de los días de ingreso.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron antibioticoterapia endovenosa según el protocolo local. La CP se realizó guiada por ecografía, insertando un catéter 8 Fr. (SKATER™, Argon Medical Devices, Rochester, NY, USA) por vía transhepática o transperitoneal, a criterio del radiólogo.

Se propuso a todos los pacientes para tratamiento inicial quirúrgico. Tan sólo se aplicó un tratamiento inicial no quirúrgico cuando existían contraindicaciones formales por parte de Anestesiología y Reanimación, o bien rechazo de la intervención quirúrgica por el paciente o representante legal. La indicación de colecistostomía percutánea fue a criterio del cirujano responsable, frecuentemente avalada por una discusión en profundidad en la sesión clínica diaria.

La colecistectomía laparoscópica se realizó según técnica francesa. La indicación de abordaje abierto, mediante laparotomía subcostal derecha, se restringió a los pacientes con inestabilidad hemodinámica y tratamiento con aminas vasoactivas en el momento de la intervención quirúrgica. Se obtuvo cultivo de bilis vesicular y del exudado peritoneal en el 67% de los casos.

Análisis estadístico

Se siguieron las recomendaciones STROBE¹⁷ (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*). Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov: ninguna de ellas se distribuyó normalmente y por tanto sus valores se expresan como mediana y rango intercuartil (²⁵⁻⁷⁵RIQ). Para evaluar la significación de las diferencias entre las medias de las variables entre grupos, se utilizaron las pruebas

no paramétricas U-Mann-Whitney para dos grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis para tres grupos. La asociación entre las variables cualitativas para comparaciones entre grupos se evaluó con la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según estuviera indicado. El aumento del riesgo de un evento asociado a una variable se expresó mediante su *Odds-Ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95%.

Se elaboró un modelo predictivo de complicaciones graves mediante la técnica multivariante de regresión logística binaria, con entrada condicional progresiva paso a paso progresivo con un *F-to-enter* de 0,5, sin alterar las condiciones basales de la admisión, se rechazaron las variables con diferencias no significativas en el análisis univariante. Se compararon los distintos métodos productivos mediante sus curvas de características funcionales (Curvas ROC ó *Receiver-operating characteristic*). Se evaluó el *Failure-to-Rescue* (FTR)^{18,19} como indicador de calidad de la atención global a los pacientes con CAL, tal como fue descrito en 1992 por Silber *et al.*²⁰ es la proporción de mortalidad en los pacientes que tienen alguna complicación. Para paliar la asimetría entre tasas de tratamiento se utilizó el *Propensity Score Matching*²¹ para emparejar dos grupos de gravedad similar según las variables de riesgo identificadas en la Regresión Logística.

Aspectos éticos y legales

Este estudio ha sido registrado en Clinical Trials (NCT05135299).

El protocolo de estudio ha sido aprobado por la C.E.I.C del Hospital del Mar y clasificado como un estudio no clínico, de conformidad con los preceptos dispuestos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE 14/12/1999, núm 248). Todos los datos recogidos en la base de datos clínicos han sido totalmente anonimizados y todos los archivos se guardan encriptados.

Resultados

Se seleccionaron 725 pacientes con una CAL pura (Figura 1). La mediana de edad fue de 69 años (RIQ:53-80) y el 26% fueron mayores de 80 años. La mayoría de los pacientes fueron clasificados como ASA II (52.3%) o ASA III (32.8%). De ellos, 689 se intervinieron quirúrgicamente y en 36 (5%) se optó por tratamiento no quirúrgico. La mediana de días de sintomatología antes de su ingreso fue de 3 días (RIQ: 2-5). En el grupo de TNQ, 27 (75%) se trataron exclusivamente con antibióticos y a 9 (25%) se les indicó una CP. La evolución desfavorable de algunos pacientes conllevó a realizar 4 CP más, alcanzando un total de 13 CP y 9 pacientes precisaron TQ. Finalmente, se practicaron 698 (96,2%) colecistectomías.

Según la clasificación de las TG18, el 21% fueron leves, el 39% fueron moderadas y el 40% graves. El abordaje quirúrgico de la CAL fue vía laparoscopia en el 89% (tasa de conversión del 13%).

Complicaciones

El 43% de los pacientes sufrieron alguna complicación. Las complicaciones de toda la muestra se clasificaron según Clavien-Dindo como leves en 238 pacientes (76%) (Grado I a IIIa) y graves en 75 (24%).

Los pacientes con complicaciones tenían 13 años más y el doble de CCI. Los pacientes con mayor puntuación de la ASA sufrieron más complicaciones (Tabla 1), mientras que los porcentajes de complicaciones en los grupos de CAL leve y moderada fueron similares (32% vs. 36%). Los pacientes con CAL grave (TG18) sufrieron un porcentaje significativamente mayor de complicaciones, comparadas con las leves y moderadas (55,5% vs. 21%; P= 0,001). En el análisis por intención

de tratar, los pacientes con TQ ó TNQ sufrieron un número similar de complicaciones (53% vs. 42%; P=0,3).

La colecistectomía abierta (11%) presentó un 47% más de complicaciones que la vía laparoscópica (85% vs. 38%; P=0,001), y la colecistectomía laparoscópica convertida tuvo un 33% más de complicaciones que la no convertida (72% vs. 39%; P=0,001).

Se analizaron individualmente los factores constitutivos del CCI para cualquier tipo de complicación. La OR para complicaciones varió hasta un orden de magnitud para distintos antecedentes. (Figuras 2 y 3)

El modelo predictivo de complicaciones graves (Clavien-Dindo \geq IIIb) retuvo el ASA III-IV, diagnóstico de tumor sólido sin metástasis e insuficiencia renal, para predecir el 90,1% de las complicaciones. La presencia de cualquiera de las tres variables de complicación grave obtuvo mayor área bajo la curva ROC (75%) que la edad \geq 80 años (67%), el CCI $>$ 5 (66%) o la CAL grave (65%) según TG18 ilustradas en la Figura 4.

Para cualquier tipo de complicación, el modelo predictivo retuvo el ASA III-IV, Demencia, EPOC, Insuficiencia Renal Crónica e INR $>$ 1,5 como variables independientes para cualquier tipo de complicación tras indicar un tratamiento inicial, y así pronosticó correctamente el 69,3% de los pacientes con complicaciones.

Utilizando los factores de riesgo identificados en el análisis multivariante (ASA $>$ 2, Cualquier tumor maligno e Insuficiencia Renal), según el *Propensity Score Matching* se seleccionaron dos grupos de 75 pacientes con gravedad similar en los

que el TQ presentó una tasa similar de complicaciones graves que el TNQ (48,5% vs 62,5%; $P=0,214$). La mortalidad en el TQ fue del 15% vs. el 21% en el TNQ $P=0,5$.

Mortalidad

La mortalidad en la serie fue del 3,6%. Los pacientes que murieron en los 30 días posteriores al tratamiento fueron 20 años mayores y presentaron ASA y CCI más elevados. La mortalidad en las CAL graves fue 9 veces mayor que en las CAL leves. El TNQ ocasionó una mortalidad 6 veces mayor que el TQ. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que se trataron exclusivamente con antibióticos y a los que se les indicó una CP (15% vs. 22%; $P=0,62$). La colecistectomía abierta presentó una mortalidad del 20% vs. el 1% de la colecistectomía laparoscópica ($P=0,001$). En los pacientes que se rescataron quirúrgicamente debido a una evolución tórpida de la CAL con TNQ, la mortalidad fue del 11%.

Fallo de rescate

Entre los 313 pacientes que sufrieron complicaciones, el FTR fue del 8% y fue significativamente mayor en aquellos con TNQ (32% vs. 7%; $P=0,002$). Entre los 75 con complicación grave, el FTR tras TNQ fue el doble que tras TQ (60% vs. 30% $P=0,076$)(Figura 5).

Discusión

En esta revisión retrospectiva de colecistitis agudas tratadas mayoritariamente con colecistectomía laparoscópica sin adherencia a las recomendaciones de las TG18, se ha identificado que no todos los factores de riesgo recogidos por las TG18 tienen la misma relevancia para la predicción de complicaciones.

La estricta selección de pacientes es un rasgo distintivo de este estudio. Se excluyeron 238 pacientes, obteniendo una cohorte homogénea con CAL "Pura" evitando así la distorsión de otros diagnósticos concomitantes en el pronóstico^{22,23}. Algunos artículos fuente de las TG18, analizan cohortes heterogéneas mezclando distintas etiologías de la colecistitis aguda^{1,6,22,23} o únicamente excluyen colecistitis crónica²⁴ creando "ruido estadístico" para el análisis. Algunos artículos intentan una selección fina de pacientes²⁵, pero hasta ahora, esta esencial selección tan precisa no se ha publicado.

Este estudio es fruto de un meticuloso registro en una Unidad de Urgencias donde el TNQ, recomendado en TG18, apenas se ha utilizado. Únicamente se aplicó TNQ al 5% de pacientes, aunque el 40% de pacientes presentó CAL grave, actitud adoptada también por otros grupos expertos en CAL^{3,13,26-28}.

La tasa de CAL graves en nuestra cohorte fue mayor (30%) que en otras series (5-19%)^{1,28-30}, probablemente debido a una mayor proporción de disfunción respiratoria, neurológica e $\text{INR} \geq 1,5$ en nuestros pacientes.

El porcentaje de complicaciones (43%) fue mayor que en estudios multicéntricos^{1,8,11}. Las tasas de complicaciones graves en esta serie fueron el 24% para el TNQ y 7% para el TQ, superior a los reportados en la literatura.

Probablemente deban considerarse tres factores para explicar esta alta tasa de

complicaciones. En primer lugar, al descartar los pacientes colecistectomizados en el quirófano de urgencias, pero sin una colecistitis aguda "pura", reducimos el denominador de las complicaciones y aumenta su tasa. Asimismo, refleja el alto porcentaje de CAL graves en nuestra población de referencia, tal como atestigua el elevado CCI de los pacientes de este estudio. Finalmente, es plausible que el efecto del registro prospectivo honesto y minucioso de las complicaciones en las auditorías regladas realizadas en nuestro Servicio aumente el número de complicaciones, especialmente las no graves, en esta serie. La edad de los pacientes que sufrieron complicaciones fue mayor que en los no complicados. Es probable que la aplicación de escalas de fragilidad, sumado a la optimización preoperatoria de algunos pacientes, disminuya este porcentaje drásticamente. No obstante, se ha descrito recientemente que la recurrencia precoz en los pacientes añosos que no se operaron en el episodio índice es superior y con mayor gravedad que el episodio inicial³¹.

Las complicaciones en los grupos con CAL leve y moderada (32% y 36%) resultan similares y significativamente menores que en las CAL graves (55%). Probablemente los algoritmos clínicos actuales³² se podrían beneficiar de la simplificación en la clasificación de la CAL en 2 grupos: CAL leves y graves.

El PSM se ha utilizado ocasionalmente para comparar grupos similares en estudios de CAL^{33,34}. En esta serie la diferencia en la tasa de complicaciones entre TNQ y TQ de gravedad similar fue sólo de 14%, reflejando probablemente que muchas de las complicaciones no están directamente relacionadas con el tratamiento quirúrgico, tal como ocurre en otros estudios³⁵.

La mortalidad de CAL en las TG18 es <1%⁷. En este estudio, la mortalidad es substancialmente mayor (3,6%) que en estudios multicéntricos recientes (0,6%-

13,5%)^{1,29,37,38}. En nuestra serie, 5/26 *exitus* ocurrieron más de 30 días tras el tratamiento; sin ellos, la mortalidad hubiera sido del 2,8%. De incluir los diagnósticos “Cólico Hepático Persistente” y “CAL tras CPRE” como en muchos estudios, reportaríamos una mortalidad engañosamente baja del 1,8% y sin embargo similar a la literatura internacional^{4,39}.

La identificación del paciente de alto riesgo en los algoritmos de CAL es fundamental. Algunos autores coinciden con las TG18 y consideran como alto riesgo a todo paciente con disfunción orgánica⁶. Los pacientes ASA-III/IV son considerados de alto riesgo⁴⁰ y presentan elevada morbilidad^{1,41}. No obstante, González-Muñoz *et al.* en un estudio prospectivo observacional, comprobaron que el grado de colecistitis y el score P-POSSUM eran los dos únicos predictores de mortalidad en la CAL, al contrario que la edad o los scores ASA o CCT¹¹.

Aunque las TG18 no excluyen la colecistectomía como tratamiento inicial en las CAL Grupo III (graves), la restringen a “centros avanzados” (sin definir centro avanzado) y además sólo para pacientes con “*Good Performance Status*”. La inclusión de esta última condición, extrapolada de los pacientes con cáncer, es sorprendente al no especificar a cuál de las numerosas *Performance Status* se refieren. En cualquier caso, más de un 40% de las CAL de esta serie estarían clasificados de alto riesgo y probablemente no hubieran recibido una colecistectomía precoz. No obstante, consideramos que un ASA > 2 y una CAL grave (TG18) no contraindican siempre un TQ.

En algunos estudios, la edad aparece como factor de riesgo independiente⁴², pero por sí sola no incrementa el riesgo quirúrgico. La baja capacidad funcional sumada a la comorbilidad constituyen el mayor riesgo de morbilidad tanto en éste como en

otros estudios⁴³. La aplicación de índices de fragilidad y un abordaje multidisciplinar podrían contribuir a un mejor juicio clínico.

Disponemos de distintas escalas genéricas que predicen el riesgo de complicaciones (APACHE II>15⁸, CCI>6¹ y P-POSSUM>40^{10,11}), ninguna de ellas específica para la CAL y, por tanto, ninguna resulta particularmente precisa ni superior a otra.

Los pacientes con TNQ presentaron una mortalidad 6 veces mayor que los pacientes tratados con TQ. Los nueve pacientes que presentaron una evolución desfavorable con antibiótico y fueron intervenidos, presentaron una elevada mortalidad (11%) y más de un 50% de complicaciones. Un estudio observacional multicéntrico comparó 4 estrategias (antibiótico endovenoso, colecistostomía como puente a cirugía, como tratamiento definitivo, y colecistectomía precoz). Sus resultados apoyan la colecistectomía precoz como superior a cualquier otra opción⁴¹. El tratamiento quirúrgico es la primera opción para el tratamiento de la CAL, incluso en pacientes de alto riesgo, como demuestra el CHOCOLATE trial, que compara colecistectomía precoz vs. CP en pacientes con APACHE entre 7 y 15 en CAL no seleccionadas⁸.

La complejidad de la evolución del TNQ se plasma en la Figura 1: hay pacientes que solo se tratan con antibiótico, otros que inicialmente se indica una CP y otros en los que su evolución transcurre episódicamente por cada una de las opciones terapéuticas hasta ser intervenidos. En cada estudio no aleatorizado, hay pacientes inicialmente no quirúrgicos (análisis por intención a tratar) que migran de tratamiento en su evolución (análisis por protocolo). Esta circunstancia, contribuye indudablemente a mantener la incertidumbre sobre el mejor tratamiento para los pacientes de alto riesgo.

El FTR se ha propuesto como indicador de calidad en cirugía^{18,19}. El elevado FTR del grupo de TNQ (32%) está probablemente condicionado por la elevada fragilidad de los pacientes en los que se limitó el esfuerzo terapéutico.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es su naturaleza retrospectiva y unicéntrica.

Contrariamente, la baja tasa de TNQ proporciona a esta cohorte más validez para determinar los factores de riesgo de complicación postoperatoria, sobre todo en las CAL graves^{1,8}.

Los pacientes de esta serie presentan una patología evolucionada, por lo que sufren un elevado número de complicaciones. No obstante, creemos que esta característica proporciona más robustez al análisis.

El seguimiento de los pacientes fue de 30 días tras el diagnóstico o la cirugía. Sería interesante realizar seguimiento al año, pues seguramente emergerían otras complicaciones¹¹.

La prevalencia de algunos factores de riesgo en nuestro estudio, como taquipnea, PAFI<300, Leucemia, Linfoma y VIH es baja, y los resultados obtenidos pueden no resultar extrapolables a otras poblaciones.

Conclusiones

La colecistectomía precoz es el tratamiento recomendado para la CAL. La clasificación de la CAL sería más práctica si utilizáramos sólo 2 grupos: CAL leve y grave. De todos los factores de riesgo expresados en las TG18, los que conllevan mayor riesgo de complicaciones graves en pacientes con CAL, son ASA >II, diagnóstico de tumor sólido sin metástasis e insuficiencia renal. Los pacientes sin

intervención quirúrgica que han sufrido alguna complicación presentan una mayor mortalidad.

Conflictos de Interés

Ninguno de los autores de este trabajo declara conflictos de interés.

Este estudio no ha dispuesto de financiación pública ni privada.

Bibliografía

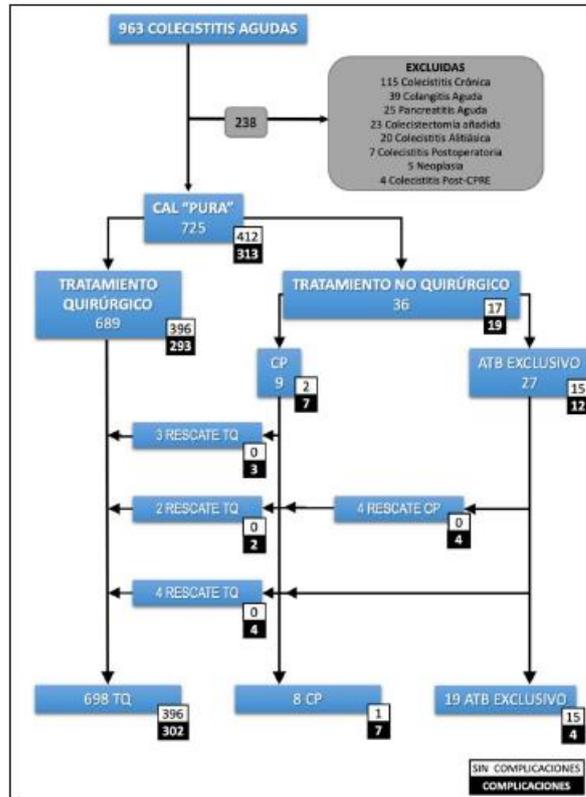
1. Endo I, Takada T, Hwang TL, et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):346-361. doi:10.1002/jhbp.456
2. González-Muñoz JI, Muñoz-Bellvis L. Management of acute cholecystitis in high-risk patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(6):E5-E6. doi:10.1002/jhbp.629
3. Bekki T, Abe T, Amano H, et al. Validation of the Tokyo guideline 2018 treatment proposal for acute cholecystitis from a single-center retrospective analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2020:1-7. doi:10.1111/ases.12801
4. Di Martino M, Mora-Guzmán I, Jodra VV, et al. How to Predict Postoperative Complications After Early Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: the Chole-Risk Score. *J Gastrointest Surg.* 2021:1-9. doi:10.1007/s11605-021-04956-9
5. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(2):132-140.
6. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):338-345. doi:10.1002/jhbp.457
7. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55-72. doi:10.1002/jhbp.516
8. Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): Multicentre randomised clinical trial. *BMJ.* 2018;363:k3965. doi:10.1136/bmj.k3965
9. Gutt CN, Encke J, Königer J, et al. Acute cholecystitis: Early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC Study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258(3):385-391. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a1599b
10. The Royal College of Surgeons of England/Department of Health. *The Higher Risk General Surgical Patient: Towards Improved Care for a Forgotten Group.* London; 2011.
11. González-Muñoz JI, Franch-Arcas G, Angoso-Clavijo M, et al. Risk-adjusted treatment selection and outcome of patients with acute cholecystitis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017;402(4):607-614. doi:10.1007/s00423-016-1508-y
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:0021-9681/87
13. Hernández M, Murphy B, Aho JM, et al. Validation of the AAST EGS acute

- cholecystitis grade and comparison with the Tokyo guidelines. *Surgery*. 2018;163(4):739-746. doi:10.1016/j.surg.2017.10.041
14. Fagenson AM, Powers BD, Zorbas KA, et al. Frailty Predicts Morbidity and Mortality After Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: An ACS-NSQIP Cohort Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2020;25(4):932-940. doi:10.1007/s11605-020-04570-1
 15. Resio BJ, Chiu AS, Zhang Y, Pei KY. Characterization of High Mortality Probability Operations at National Surgical Quality Improvement Program Hospitals. *JAMA Surg*. 2020;155(1):85-88. doi:10.1001/jamasurg.2019.3750
 16. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
 17. Ghaferi AA, Schwartz TA, Pawlik TM. STROBE Reporting Guidelines for Observational Studies. *JAMA Surg*. April 2021. doi:10.1001/jamasurg.2021.0528
 18. Aguayo-Albasini JL, Parés D. Fallo en el rescate: un indicador de calidad necesario sobre todo para evaluar los resultados de los servicios quirúrgicos. *Rev Calid Asist*. 2016;31(3):123-125. doi:10.1016/j.cali.2016.03.004
 19. Johnston MJ, Arora S, King D, et al. A systematic review to identify the factors that affect failure to rescue and escalation of care in surgery. *Surg (United States)*. 2015;157(4):752-763. doi:10.1016/j.surg.2014.10.017
 20. Silber J, Williams S, Krakauer H, Schwartz S. Hospital and Patient Characteristics Associated With Death After Surgery. *Med Care*. 1992;30(7):615-629.
 21. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786
 22. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, et al. Descriptive review of acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative epidemiological study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(6):319-328. doi:10.1002/jhbp.450
 23. Naidu K, Beenen E, Gananadha S, Mosse C. The Yield of Fever, Inflammatory Markers and Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Validation of the 2013 Tokyo Guidelines. *World J Surg*. 2016;40(12):2892-2897. doi:10.1007/s00268-016-3660-5
 24. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(5):578-585. doi:10.1007/s00534-012-0548-0
 25. Lin D, Wu S, Fan Y, Ke C. Comparison of laparoscopic cholecystectomy and delayed laparoscopic cholecystectomy in aged acute calculous cholecystitis: a cohort study. *Surg Endosc*. 2020;34(7):2994-3001. doi:10.1007/s00464-019-07091-4
 26. Abe T, Amano H, Hanada K, et al. Efficacy and safety of early cholecystectomy for comorbid acute cholecystitis and acute cholangitis: Retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2019;38:8-12. doi:10.1016/j.amsu.2018.10.031
 27. Pisano M, Ceresoli M, Allegri A, et al. Single center retrospective analysis of

- early vs. delayed treatment in acute calculous cholecystitis: application of a clinical pathway and an economic analysis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2015;21(5):373-379. doi:10.5505/tjtes.2015.62679
28. Amirthalingam V, Low JK, Woon W, Shelat V. Tokyo Guidelines 2013 may be too restrictive and patients with moderate and severe acute cholecystitis can be managed by early cholecystectomy too. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2017;31(7):2892-2900. doi:10.1007/s00464-016-5300-4
 29. Lee S-WW, Yang S-SS, Chang C-S Sen, Yeh H-JJ. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(12):1857-1861.
 30. Joseph B, Jehan F, Dacey M, et al. Evaluating the Relevance of the 2013 Tokyo Guidelines for the Diagnosis and Management of Cholecystitis. *J Am Coll Surg.* 2018;227(1):38-43.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.016
 31. Escartín A, González M, Pinillos A, et al. Failure to perform index cholecystectomy during acute cholecystitis results in significant morbidity for patients who present with recurrence. *HPB.* 2019;21(7):876-882. doi:10.1016/j.hpb.2018.11.007
 32. Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;2007(2017):1-18. doi:10.1002/jhbp.509
 33. Takemoto Y, Abe T, Amano H, et al. Propensity score-matching analysis of the efficacy of late cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am J Surg.* 2017;214(2):262-266. doi:10.1016/J.AMJSURG.2017.01.015
 34. Rosa F, Covino M, Cozza V, et al. Management of acute cholecystitis in elderly patients: A propensity score-matched analysis of surgical vs. medical treatment: Acute cholecystitis in elderly patients. *Dig Liver Dis.* 2021;23:S1590-8(21):00017-7. doi:10.1016/j.dld.2021.01.011
 35. Luo Y, Makepe M, Yim A, Tacey M, Bird D, Hodgson R. An Acute General Surgical Unit (AGSU) Negates the Impact of the Tokyo Guidelines 2018 (TG18) Diagnostic Criteria for the Treatment of Acute Cholecystitis. *World J Surg.* 2019;43(11):2762-2769. doi:10.1007/s00268-019-05104-w
 36. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55-72. doi:10.1002/jhbp.516
 37. Lo C-M, Liu C-L, Fan S-T, Glas F, Lai EC, Wong J. Prospective Randomized Study of Early Versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *Ann Surg.* 1998;227(4):461-467. doi:10.1097/0000658-199804000-00001
 38. Rice CP, Vaishnavi KB, Schaeffer AB, et al. Operative complications and economic outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(48):6916-6927. doi:10.3748/wjg.v25.i48.6916
 39. Bonaventura A, Leale I, Carbone F, et al. Pre-surgery age-adjusted Charlson Comorbidity Index is associated with worse outcomes in acute cholecystitis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(6):858-863. doi:10.1016/j.dld.2018.10.002

40. Feigal DW, Blaisdell FW. The Estimation of Surgical Risk. *Med Clin North Am.* 1979;63(6):1131-1143. doi:10.1016/S0025-7125(16)31631-5
41. Anderloni A, Buda A, Vieceli F, Khashab MA, Hassan C, Repici A. Endoscopic ultrasound-guided transmural stenting for gallbladder drainage in high-risk patients with acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc.* 2016;30(12):5200-5208. doi:10.1007/s00464-016-4894-x
42. Saunders DI, Murray D, Pichel AC, Varley S, Peden CJ. Variations in mortality after emergency laparotomy: The first report of the UK emergency laparotomy network. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):368-375. doi:10.1093/bja/aes165
43. Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):10. doi:10.1186/s13017-019-0224-7
44. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;25(1):41-54. doi:10.1002/jhbp.515

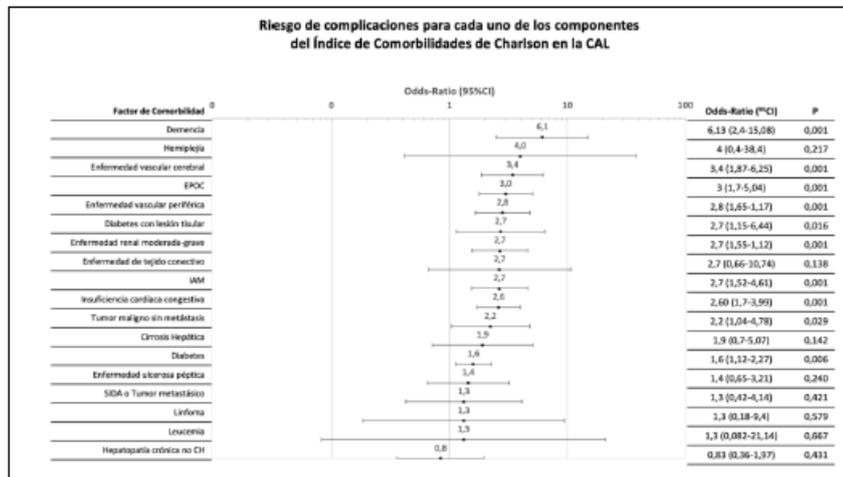
Figura 1. Contaje de pacientes.



Pie de Figura 1:

CPRE: colangiopancreatografía retrograda endoscópica. CAL: Colecistitis Aguda Litásica. ATB: antibiótico. CP: Colecistostomía Percutánea TQ: tratamiento quirúrgico. Colecistectomía añadida: colecistectomía realizada durante un procedimiento quirúrgico urgente diferente. Colecistitis postoperatoria: colecistitis diagnosticada en el postoperatorio de otra intervención quirúrgica.

Figura 2. Distribución del riesgo de complicación tras el tratamiento inicial de cada uno de los componentes del Índice de comorbilidades de Charlson.

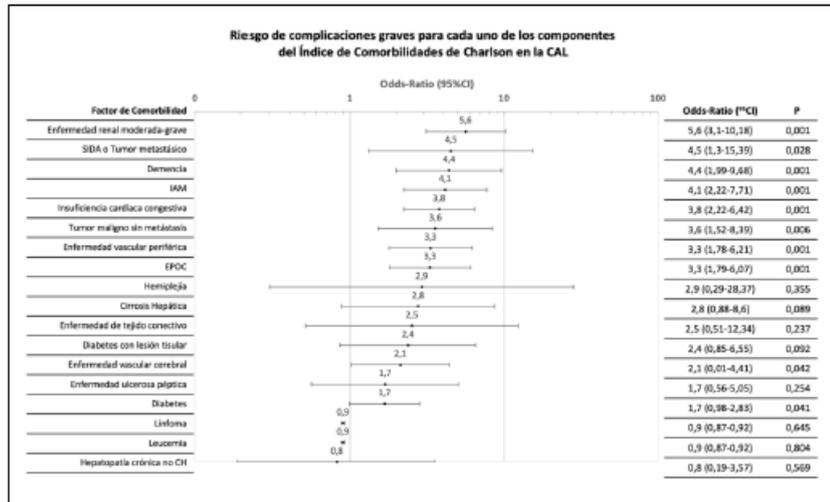


Pie de Figura 2:

CI: intervalo de confianza. CAL: Colecistitis Aguda Litiasica. EPOC: enfermedad

pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. CH: cirrosis hepática.

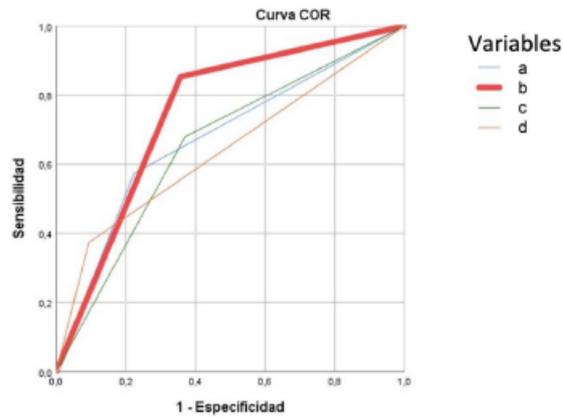
Figura 3. Distribución del riesgo de complicación grave (Clavien-Dindo > IIIa) tras el tratamiento inicial de cada uno de los componentes del Índice de comorbilidades de Charlson



Pie de Figura 3:

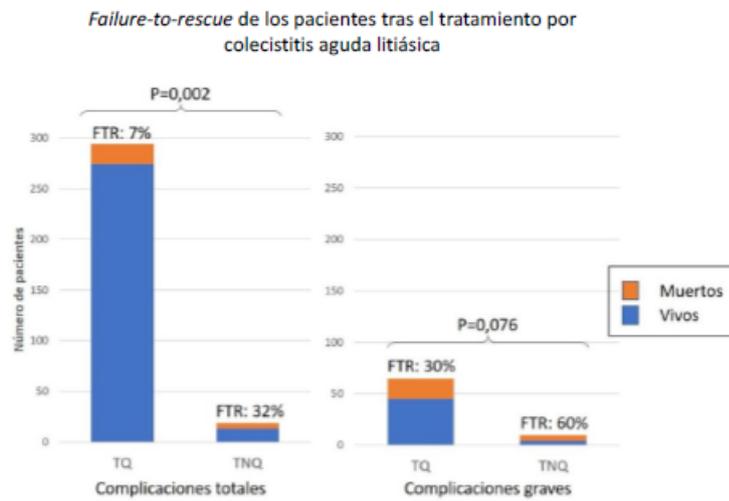
CI: intervalo de confianza. CAL: Colecistitis Aguda Litiasica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. CH: cirrosis hepática

Figura 4. Curva ROC para predicción de complicaciones graves tras tratamiento de la colecistitis aguda litiasica.



Pie de Figura 4: Curva ROC para complicaciones graves. Se construye con las variables obtenidas en análisis multivariante, para la variable "edad mayor o superior a 80 años, Charlson Comorbidity Index (CCI) mayor a 5 y Colecistitis Aguda Litiasica (CAL) grave. Cada una de las curvas se corresponden a:

- a) Edad mayor o igual a 80 años: AUC 0,675 (⁹⁵CI: 0,60-0,74).
- b) Curva Modelo Predictivo: presencia de cualquiera de las variables predictoras de complicaciones graves en la CAL (ASA>2; cualquier tumor maligno actual; insuficiencia renal moderada grave) AUC: 0,75 (⁹⁵CI: 0,7-0,8).
- c) Curva CAL grave TG18: pacientes catalogados de CAL Grave según las TG18, AUC 0,65 (⁹⁵CI: 0,56-0,71).
- d) Curva CCI > 5: AUC 0,66 (⁹⁵CI: 0,56-0,71).

Figura 5. Failure-to-rescue.

Pie de Figura 5: Failure-to-rescue de los pacientes que sufren cualquier tipo de complicación (complicaciones totales) y complicaciones graves.

TQ: tratamiento quirúrgico. TNQ: tratamiento no quirúrgico. FTR: *failure-to-rescue*.

Tabla 1. Diferencias entre pacientes que sufrieron complicaciones graves vs. ninguna complicación en las variables pre-tratamiento y post-tratamiento.

VARIABLE		ODDS RATIO ^b	95% IC	P
Sexo (M vs. F)		1,08	0,67-1,75	0,411
Clasificación de Gravedad según TG18 ^d	II (Moderada)	2,75	0,92-8,19	0,043
	III (Grave)	7,67	2,72-21,67	0,001
Puntuación ASA	II	1,03	1,01-1,04	0,150
	III	1,26	1,18-1,34	0,001
	IV	1,62	1,24-2,11	0,001
TG18 PAFI < 300		0,27	0,55-1,38	0,091
TG18 Oliguria (diuresis < 0,5mL/kg/h)		12,34	6,39-23,81	0,001
TG18 Inflamación local		2,25	1,2-4,19	0,012
TG18 Leucocitosis >18,000/mm ³		2,13	1,2-3,6	0,005
TG18 INR > 1,5		3,2	1,8-5,5	0,001
TG18 Insuficiencia renal (Creatinina >2 mg)		8,7	5,1-14,99	0,001
TG18 Obnubilación		1,56	0,9-2,71	0,077
TG18 Disfunción cardiovascular (Aminas)		14,02	6,49-30,3	0,001
TG18 Signo de Murphy		0,65	0,40-1,05	0,052
TG18 Masa palpable hipocondrio derecho		1,28	0,75-2,18	0,225
TG18 Taquipnea (> 20 bpm)		3,78	2,06-6,94	0,001
TG18 Duración de los síntomas > 72h		1,24	0,76-2,03	0,227
Síndrome Respuesta Inflamatoria Sistémica		2,47	1,5-4,06	0,001
		COMPLICACIONES GRAVES		P
		SI N=75 (10,3%)	NO N=650 (89,7%)	
Índice de Charlson		2 (3)	0 (2)	0,001
Edad (años)		81 (10)	67 (28)	0,001
Bilirubina (mg/dL)		1,35 (1,69)	0,8 (1,02)	0,002
Creatinina (gr/dL)		1,36 (1,11)	0,78 (0,38)	0,001
Fosfata Alcalina (U/L)		120 (153)	91 (70)	0,001
Gamma-glutamyl-transferasa U/L)		129 (124)	117 (298)	0,317
Glutamyl oxaloacetic transaminasa (U/L)		39 (132)	26 (39)	0,005
INR		1,4 (0,36)	1,17 (0,26)	0,001
Lactato (gr/dL)		2 (2,45)	1,4 (1)	0,008
Temperatura (°C)		36,7 (1,4)	36,2 (1,1)	0,289
Leucocitosis > 18000/mm ³		14,23 (8,6)	13,7 (6,6)	0,016
Partial oxygen pressure (mmHg)		99 (5)	99 (1)	0,010
PCR (gr/dL)		23,35 (20,7)	13,6 (26)	0,110
Plaquetas (1000/mm ³)		164 (152)	212 (126)	0,210
TRATAMIENTO				
	N (%)	OR	95% IC	P
Colecistectomía	689 (95)	0,27	0,12-0,58	0,002
Colecistectomía rescate	9 (1,2)	12	3,14-45,8	0,001

Laparotomía	75 (10)	12,44	7,08-21,87	0,001
Conversión laparoscopia	93 (13)	2,33	1,28-4,23	0,006
Procedimientos adicionales	164 (23)	2,41	1,44-4,03	0,001
Colecistostomía	9 (1,2)	1,4	0,28-7,3	0,486
Colecistostomía rescate	4 (0,5)	3	0,3-24,91	0,305
Únicamente antibióticoterapia	27 (3,7)	0,23	0,04-1,31	0,087
POST-TRATAMIENTO				
		COMPLICACIONES GRAVES		P
		SI	NO	
		N=75 (10,3%)	N=412 (89,7%)	
Estancia Hospitalaria (días)		17 (18)	3 (3)	0,001

Pie de tabla 1: a) N (%) o Mediana (RIQ); b) Odds-Ratio para complicaciones graves; c)

ASA score 1 ha sido utilizado de grupo control para calcular la Odds-Ratio de los grupos restantes; ASA score V no se ha incluido en el análisis porque únicamente hay 1 paciente en este grupo d) Clasificación de las Guías de Tokyo del año 2018⁴⁴ TG I se utilizó de

grupo control para calcular la Odds-Ratio de los grupos restantes. PAFI: PaO₂/FiO₂; PT-

INR: Prothrombin Time International Normalized Ratio; rpm: respiraciones por minuto;

PCR: Proteína C Reactiva.

10 ANEXOS

10.1 INFORME DE CEIC



Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Doña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona para que se realice el estudio observacional núm. 2016/6973/I, y titulado: "Factors de Risc en la Colecistitis Aguda".

Versión de los documentos:

- Protocolo versión 2.2 de fecha 29/01/2020

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité aprueba que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Servicio de Cirugía General del Hospital del Mar por la Dra. Ana María González Castillo y el Dr. Juan José Sancho Insenser como investigadores principales, tal como recoge el ACTA de reunión del día 11/02/2020.

Lo que firmo en Barcelona a 20 de febrero de 2020.



Firmado:
Secretaría técnica CEIm-PSMAR

CEIm – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@mim.es | www.parcde Salutmar.cat

1



Es responsabilidad del investigador principal garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

El Investigador Principal debe informar a la Secretaría del CEIm mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera);
- Eventos adversos graves en los participantes y la acción tomada para abordar esos efectos;
- Cualquier otro evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo;
- El cambio de Investigador Principal;
- Informe anual de seguimiento;
- La fecha de finalización del estudio;
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados.

Anexo I. Composición del CEIm Parc de Salut Mar

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Presidenta	Dra. Marta Guix Armau, Oncología Médica
Vicepresidenta	Dra. Ana Maria Aldea Perona, Farmacóloga Clínica
Secretaria técnica	Sra. Cristina Llop Julià, Bióloga
Vocal	Dra. Anna Oliveras Serrano, Nefrología
Vocal	Sra. Assumpció Álvarez Carrera, Farmacéutica Atención Primaria
Vocal	Dr. Antonio Montes Pérez, Anestesiología y Reanimación
Vocal	Dra. Blanca Sánchez González, Hematología
Vocal	Dr. David Benaiges Boix, Endocrinología
Vocal	Sra. Esperança Esteve Ortega, Trabajo Social. Miembro Lego
Vocal	Dr. Julián Andrés Mateus Rodríguez, Farmacólogo Clínico
Vocal	Dra. Mercè Espona Quer, Farmacéutica Hospitalaria
Vocal	Dra. Marta Ferran Farrés, Dermatología
Vocal	Sra. María de los Ángeles Jodar Sánchez. Lda. en Derecho. Servicio de Atención al Ciudadano.
Vocal	Sra. Núria Orfila Tena, Enfermera
Vocal	Sr. Ramon Figueras Sabater, Abogado
Vocal	Dra. Silvia Tórtola Pérez, Bióloga

CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Alguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

2

10.2 REGISTRO EN *CLINICAL TRIALS.GOV*

Message generated by ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05135299

Hospital del Mar Protocol Record Complications in ACC,
Complications in Acute Calculous Cholecystitis,
is registered and will be posted on the ClinicalTrials.gov public website.

RECORDS USUALLY APPEAR ON ClinicalTrials.gov WITHIN 2 BUSINESS DAYS
of the receipt of this message.

ClinicalTrials.gov PRS *Protocol Registration and Results System*

[Home](#) > Record Summary

ID: Complications in ACC

Complications in Acute Calculous Cholecystitis

Record Summary

[Home](#) [Help](#)

Record Status

In Progress ➡ Entry Completed ➡ Approved ➡ Released ➡ PRS Review ➡ **Public**

[Reset to In-Progress...](#)

Record Owner: AGonzalezCastillo 

Access List: [Edit](#)

Last Update: 11/21/2021 12:28 by AGonzalezCastillo 

Upload: Allowed [Edit](#)

Initial Release: 05/14/2021

PRS Review: [Review History](#)

Last Release: 11/21/2021 [Receipt](#) (PDF)

Public Site: Last Public Release: 11/21/2021 [View on ClinicalTrials.gov](#)

FDAAA: Non-ACT (Not interventional) 

10.3 FORMULARIOS DE RECOGIDA DATOS

Data 07/08/2012 **N° Registre** 10511 **DataRegistre** 07/12/2021

N°HC 993617 **Edat** 83 **Sexe** Masculí Femení

Ingrés Via Tub Intervenció Quirúrgica

Diagnòstic COLECISTITIS AGUDA

Cirurgia **Años activo Cirujano** 2012

Ajudant 1 **Re-do** SI NO

Ajudant 2 **Reingrés** SI NO

Tractament quirúrgic COLECISTECTOMÍA ABIERTA

Comentaris

Antecedents	CLINICA Preop	LAB Preop	TTO	Germens i ATB	BÜCHLER	VALORACION	TAG
<p>Tratamiento inicial <input type="radio"/> Quirúrgico <input type="radio"/> NO</p> <p>TTO MEDICO SN <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> EXIT <input checked="" type="radio"/> FRACAS <input type="radio"/> UK/L</p> <p>Colecistostomia SN <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO <input type="radio"/> EXIT <input type="radio"/> FRACAS <input type="radio"/> UK/L</p> <p>Colecistectomia <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO</p>							

Antecedents	CLINICA Preop	LAB Preop	TTO	Germens i ATB	BÜCHLER	VALORACION	TAG																				
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; border-bottom: none;"> Cole CULTIU <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO </td> <td style="width: 10%; border-bottom: none;"></td> <td style="width: 15%; border-bottom: none; background-color: #e0f0e0;">Bilis</td> <td style="width: 15%; border-bottom: none; background-color: #e0f0e0;">Peritoneo</td> <td style="width: 20%; border-bottom: none; background-color: #e0f0e0;">Hemocultivo</td> </tr> <tr> <td style="border-top: none;"> Germenes COLE </td> <td style="border-top: none;"></td> <td style="border-top: none;"> GRAM <input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input type="radio"/> NR BGN <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO CGP <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO MIXTO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO </td> <td style="border-top: none;"> <input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input type="radio"/> NR <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO </td> <td style="border-top: none; vertical-align: top;"> <small>sólo preoperatorios</small> <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG </td> </tr> <tr> <td style="border-top: none;"> ATB COLE </td> <td style="border-top: none;"></td> <td style="border-top: none;"> Cultivo <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG Germen 1 Germen 2 Germen 3 Germen X </td> <td style="border-top: none;"> <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG </td> <td style="border-top: none;"> <small>otrosmicro</small> Resistencias GERMEN BLEA <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO </td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="border-top: none; padding-top: 20px;"> ATB ADECUADOS <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> ?? </td> </tr> </table>								Cole CULTIU <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO		Bilis	Peritoneo	Hemocultivo	Germenes COLE		GRAM <input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input type="radio"/> NR BGN <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO CGP <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO MIXTO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input type="radio"/> NR <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	<small>sólo preoperatorios</small> <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG	ATB COLE		Cultivo <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG Germen 1 Germen 2 Germen 3 Germen X	<input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG	<small>otrosmicro</small> Resistencias GERMEN BLEA <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	ATB ADECUADOS <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> ??				
Cole CULTIU <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO		Bilis	Peritoneo	Hemocultivo																							
Germenes COLE		GRAM <input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input type="radio"/> NR BGN <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO CGP <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO MIXTO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input type="radio"/> NR <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	<small>sólo preoperatorios</small> <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG																							
ATB COLE		Cultivo <input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG Germen 1 Germen 2 Germen 3 Germen X	<input type="radio"/> POS <input type="radio"/> NEG	<small>otrosmicro</small> Resistencias GERMEN BLEA <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO																							
ATB ADECUADOS <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> ??																											

Antecedents	CLINICA Preop	LAB Preop	TTO	Germens i ATB	BÜCHLER	VALORACION	TAG	
Colecistitis Clínica <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO								
Tratamiento inicial <input type="radio"/> Quirúrgico <input type="radio"/> NO								
Colecistectomia <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO								
Cole Abordatje <input checked="" type="radio"/> Obert <input type="radio"/> LAP <input type="radio"/> NC								
Conversió? <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO								
Inici Cirurgia		17:25	Final Cirurgia		18:26	Durada Cirurgia		61
Cole Associats <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO								
Colangio <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO Intraop COLE								
Colecistostomia SN <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO				TTO MEDICO SN <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO				
RESULT <input type="radio"/> EXIT <input type="radio"/> FRACAS <input type="radio"/> UK/UC				RESULT <input type="radio"/> EXIT <input checked="" type="radio"/> FRACAS <input type="radio"/> UK/UC				
ASA <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input checked="" type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> V								
Pes 60								
Talla								
IMC ?								

Antecedents	CLINICA Preop	LAB Preop	TTO	Germens i ATB	BÜCHLER	VALORACION	TAG								
<p> PREOP Creatinina 1,88 </p> <p> PREOP PC02 </p> <p> PREOP PaO2 100 <small>Estimada?</small> <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO </p> <p> PREOP LACTIC 1,6 </p> <p> PREOP BTOTAL 1,9 </p> <p> PREOP GOT 215 </p> <p> PREOP GPT 152 </p> <p> PREOP GGT </p> <p> PREOP FFAA 198 </p>								<p> PREOP GSA <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO </p> <p> PREOP Leucos 26.180 </p> <p> PREOP PLAQUETAS 158.000 </p> <p> PREOP INR 1,57 </p> <p> PREOP LIPASA 18 </p> <p> PREOP AMILASA </p> <p> Preop PCR 31,7 </p>							

Antecedents	CLINICA Preop	LAB Preop	TTO	Germens i ATB	BÜCHLER	VALORACION	TAG
Dia entrada en UCIAS 03/08/2012							
PREOP MASA PALPABLE	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	PREOP TAQUIPNEA	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO		
PREOP Murphy	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	SIRS	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO		
PREOP Durada >72h	<input type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	PREOP FiO2	0,21 % (P.Ej: 0,21)			
Preop TªAx	36,5						
TG AMINAS	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO					
TG CONSCIENCIA	<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO					
TG PAFI < 300	<input type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	<input checked="" type="radio"/> UK				
TG OLIGURIA	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO					
PREOP Gangrenosa	<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO					
PREOP enfisematosa	<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO					
PREOP Absceso Hep Pericole	<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO					
PREOP Perit biliar	<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO					
PREOP DIAGNOSTICO POR ECO	<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO					
Dias de dolor preingreso	1		Tal como conste en la nota de ingreso y segun refiera el paciente				
Numero de consultas previas a UCIAS por dolor HD	0		Sin contar esta				

Antecedents	CLINICA Preop	LAB Preop	TTO	Germens i ATB	BÜCHLER	VALORACION	TAG	
RESET	CHARLSON IAM						<input type="radio"/> 0	<input checked="" type="radio"/> 1
	CHARLSON DIABETES						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Insuficiencia cardíaca						<input type="radio"/> 0	<input checked="" type="radio"/> 1
	CHARLSON Enf. vascular periférica						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Enf. cerebrovascular						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Demencia						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON EPOC						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Enf. tejido conectivo						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Enf. ulcerosa peptica						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Hepatopatía crónica no CH						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1
	CHARLSON Hemiplejia						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 2
	CHARLSON Enf. Renal moderada o grave						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 2
	CHARLSON Diabetes con daño tisular						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 2
	CHARLSON Cualquier tumor maligno actual						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 2
	CHARLSON Leucemia						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 2
	CHARLSON Linfoma						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 2
	CHARLSON Cirrosis hepática						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 3
	CHARLSON Tumor sólido metastásico o SIDA						<input checked="" type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 6
	CHARLSON Calculo						2	

CPLS	REDO	FOLLOW-UP	MICRO	MICRO COUNT	TOKIO
TG GRADO I <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO					
TG Leucos			<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	TG GRADO II
TG Masa Palpable			<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO
TG Duracion > 72h			<input type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	
TG Marked Inflammation			<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO	
TG Cardiovascular			<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	
TG Neurologic			<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO	TG GRADO III
TG Respiratory			<input type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	<input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO
TG Renal			<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	
TG Hepatic			<input checked="" type="radio"/> SI	<input type="radio"/> NO	
TG Hematologic			<input type="radio"/> SI	<input checked="" type="radio"/> NO	

CPLS	REDO	FOLLOW-UP	MICRO	MICRO COUNT	TOKIO
Count Escherichia <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Klebsiella <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Pseudomonas <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Staphylococcus <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Streptococcus <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Enterococcus <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Clostridium <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Candida <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Bacteroides <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Enterobacter <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count Anaerobios <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Count BLEA <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					

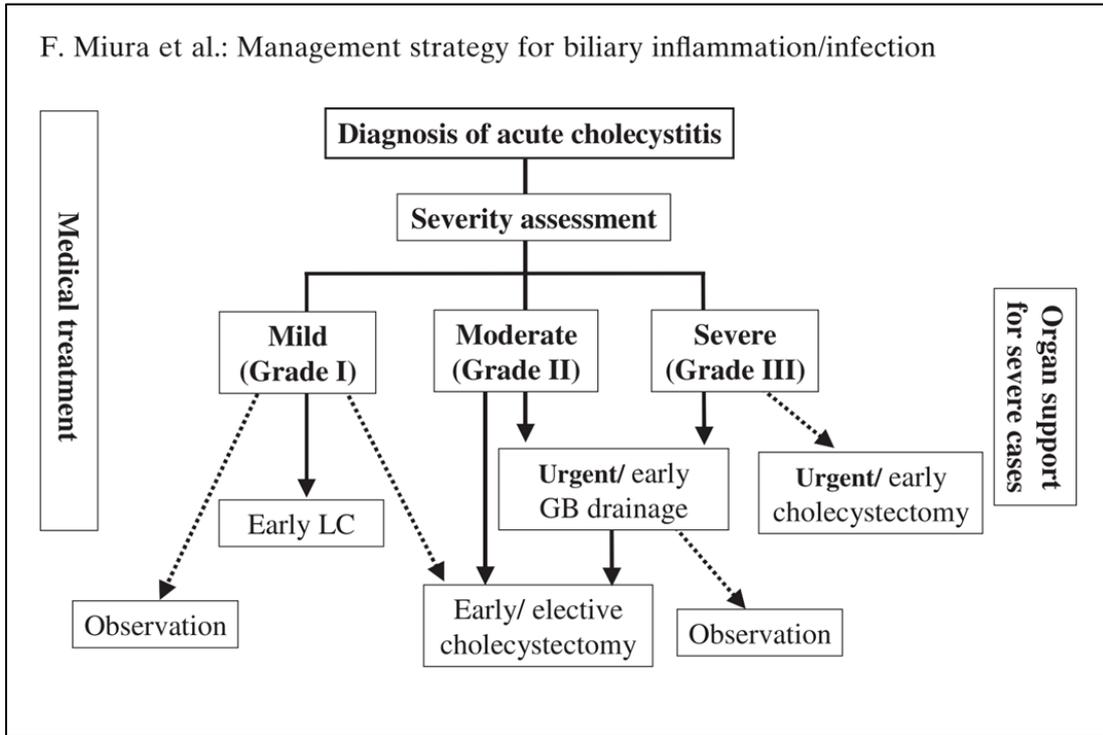
CPLS	REDO	FOLLOW-UP	MICRO	MICRO COUNT	TOKIO
Fecha ultimo Follow Up		14/08/2012			
Exitus		<input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO			
Exitus Fecha		14/08/2012		7	
CAUSA COLE		<input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO			
CAUSA RESPIRATORIA		<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO			
CAUSA CARDIACA		<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO			
CAUSA INFECCIOSA		<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO			
CAUSA INDETERMINADA		<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO			
CAUSA NEOPLASIA		<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO			
MALALTIA BASE		<input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> NO			

CPLS	REDO	FOLLOW-UP	MICRO	MICRO COUNT	TOKIO
Nº int	001	1ª INTERVENCION	<input type="radio"/> Urgente <input type="radio"/> Electiva		
Numero de REintervención		ORGAN			
		CIRUJANO INICIAL			
		Unitat de la 1ª INTERVENCIO	<input type="radio"/> ENDOCRI <input type="radio"/> HPB <input type="radio"/> CCR <input type="radio"/> GENERAL <input type="radio"/> TORACICA <input type="radio"/> UCIES <input type="radio"/> CGI <input type="radio"/> ALIEN		
		Indicació			
		¿REINTERVENCION PLANIFICADA?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO		
		¿DEHISCENCIA?	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO		

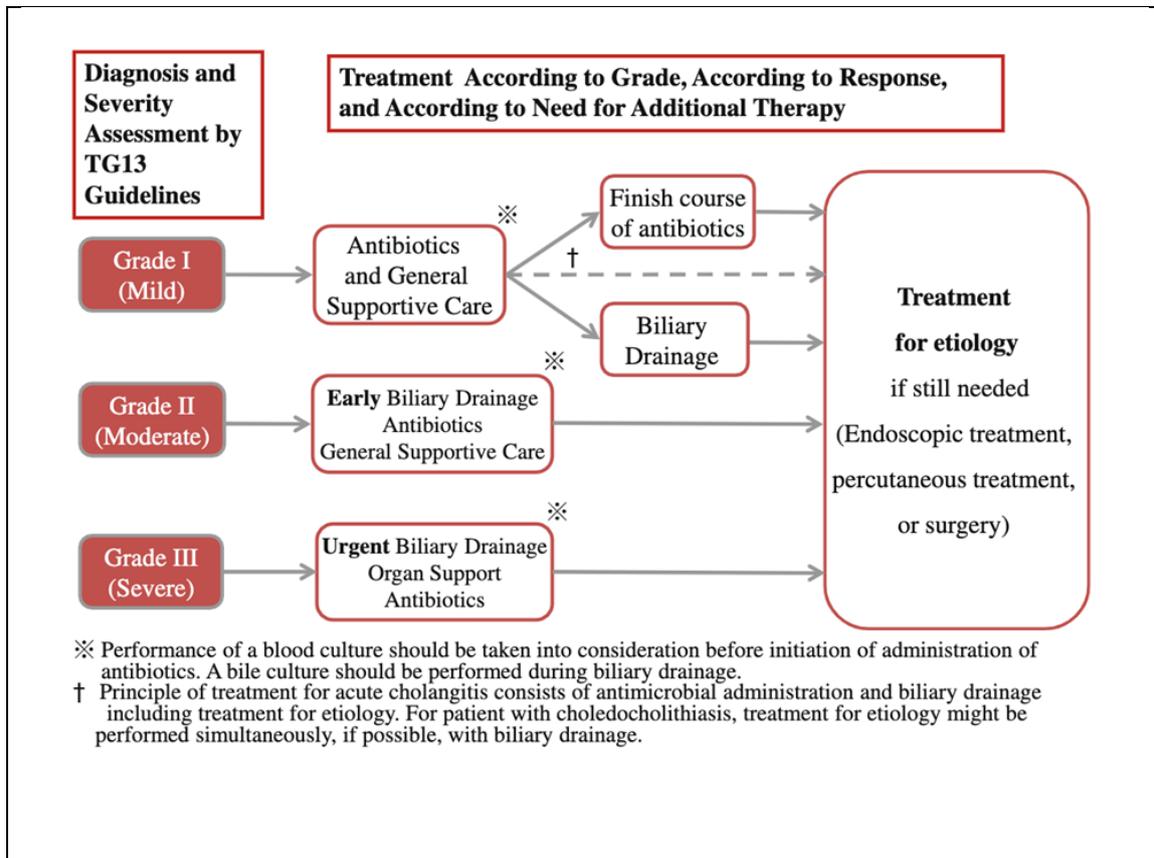
CPLS	REDO	FOLLOW-UP	MICRO	MICRO COUNT	TOKIO
Fecha alta		14/08/2012	7	Exitus	<input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO
CPL's	<input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO		Grado V		
<input type="radio"/> Grado I <input type="radio"/> Grado II <input type="radio"/> Grado IIIa <input type="radio"/> Grado IIIb <input type="radio"/> Grado IVa <input type="radio"/> Grado IVb <input checked="" type="radio"/> Grado V					
Detall complicacions					

10.4 ALGORITMOS DE LAS *TOKYO GUIDELINES*

10.4.1 TG 2007



10.4.2 TG 2013



10.4.3 TG 2018

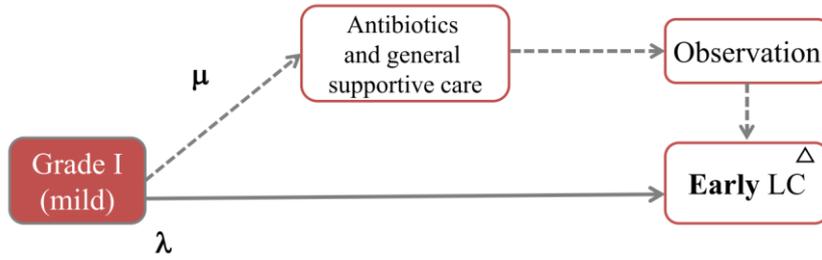


Fig. 8 TG18 flowchart for the management of acute cholecystitis Grade I. λ , CCI 5 or less and/or ASA class II or less (low risk); μ , CCI 6 or greater and/or ASA class III or greater (not low risk); Δ , in case of serious operative difficulty, bail-out procedures including conversion should be used. ASA-PS American Society of Anesthesiologists physical status.

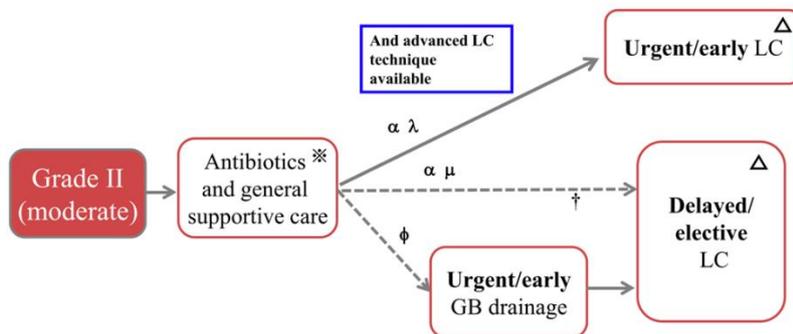


Fig. 9 TG18 flowchart for the management of acute cholecystitis Grade II. α , antibiotics and general supportive care successful; ϕ , antibiotics and general supportive care fail to control inflammation; λ , CCI 5 or less and/or ASA-PS class II or less (low risk); μ , CCI 6 or greater and/or ASA-PS class III or greater (not low risk); \ddagger , performance of a blood culture should be taken into consideration before initiation of administration of antibiotics; \dagger , a bile culture should be performed during GB drainage; Δ , in case of serious operative difficulty, bail-out procedures including conversion should be used. ASA-PS American Society of Anesthesiologists physical status, CCI Charlson comorbidity index, GB gallbladder, LC laparoscopic cholecystectomy.

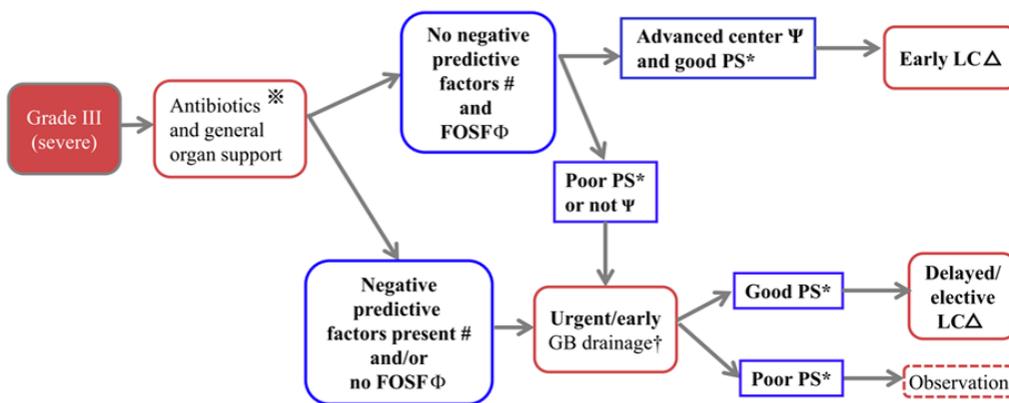


Fig. 10 TG18 flowchart for the management of acute cholecystitis Grade III. \ddagger , performance of a blood culture should be taken into consideration before initiation of administration of antibiotics; #, negative predictive factors: jaundice (TBil ≥ 2), neurological dysfunction, respiratory dysfunction; ϕ , FOSF: favorable organ system failure = cardiovascular or renal organ system failure which is rapidly reversible after admission and before early LC in AC; *, in cases of Grade III, CCI (Charlson comorbidity index) 4 or greater, ASA-PS 3 or greater are high risk; \dagger , a bile culture should be performed during GB drainage; Ψ , advanced center = intensive care and advanced laparoscopic techniques are available; Δ , in case of serious operative difficulty, bail-out procedures including conversion should be used. GB gallbladder, LC laparoscopic cholecystectomy, PS performance status

10.5 ALGORITMO DE LA WESES

10.5.1 WESES 2016

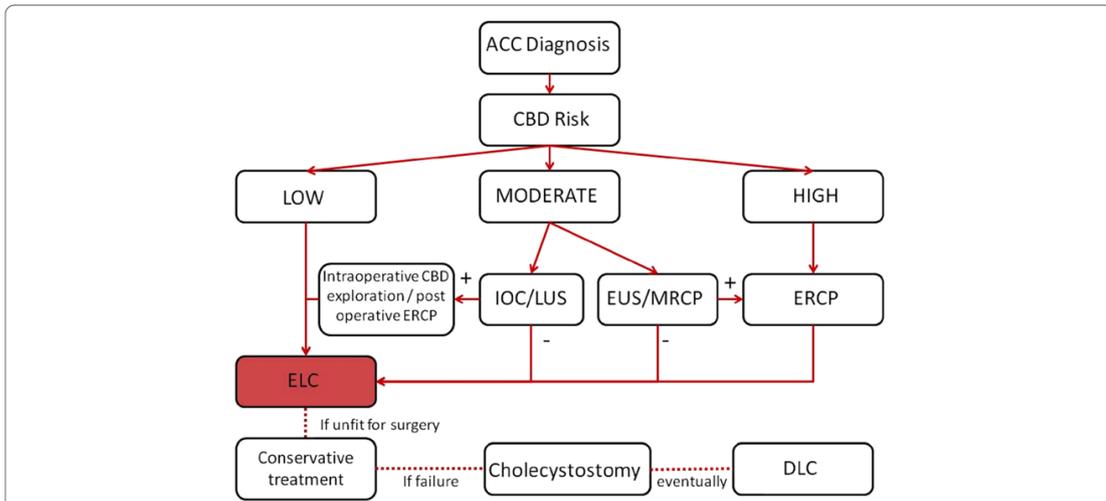


Fig. 1 Comprehensive algorithm for the treatment of Acute Calculous Cholecystitis. ACC: acute calculous cholecystitis; CBD: common bile duct; DLC: delayed laparoscopic cholecystectomy; ELC: early laparoscopic cholecystectomy; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EUS: endoscopic ultrasound; IOC: intraoperative cholangiography; LUS: laparoscopic ultrasound; MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography

10.5.2 WESES 2020

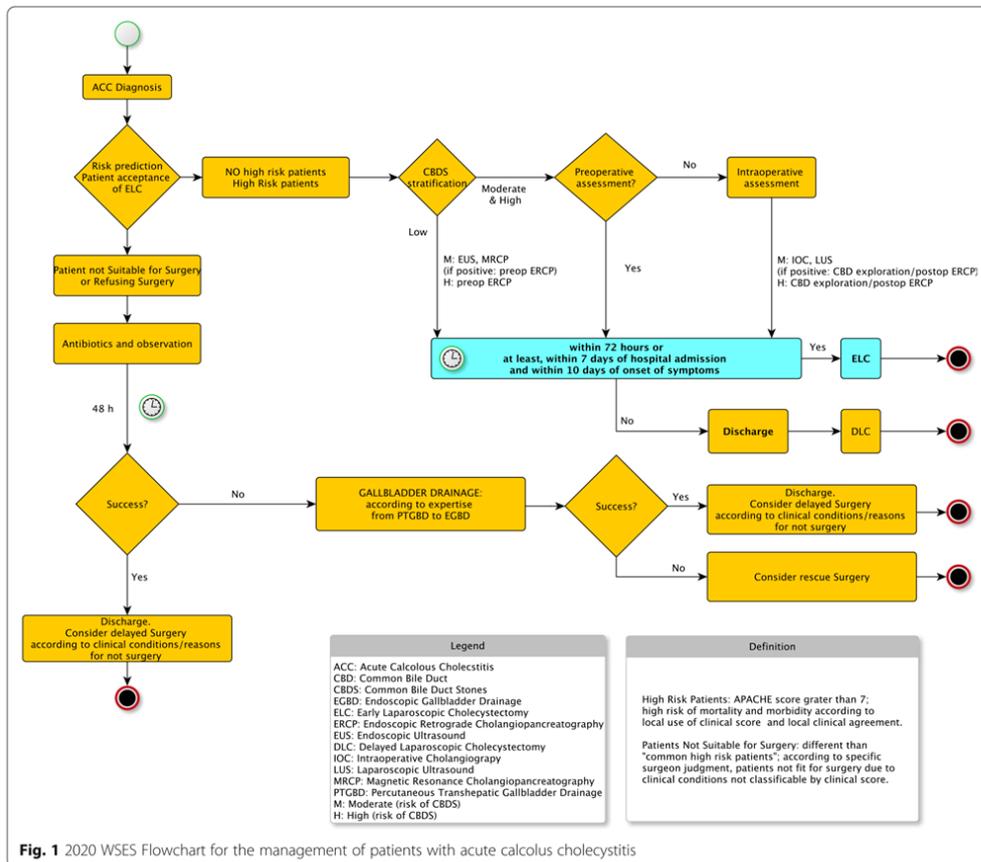


Fig. 1 2020 WSES Flowchart for the management of patients with acute calculous cholecystitis

