

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Guía Clínica

***Colesistectomía Preventiva
en Adultos de 35 a 49 años***

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL
2009

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica COLESISTECTOMÍA PREVENTIVA EN ADULTOS DE 35 A 49 AÑOS. Santiago: Minsal, 2006.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

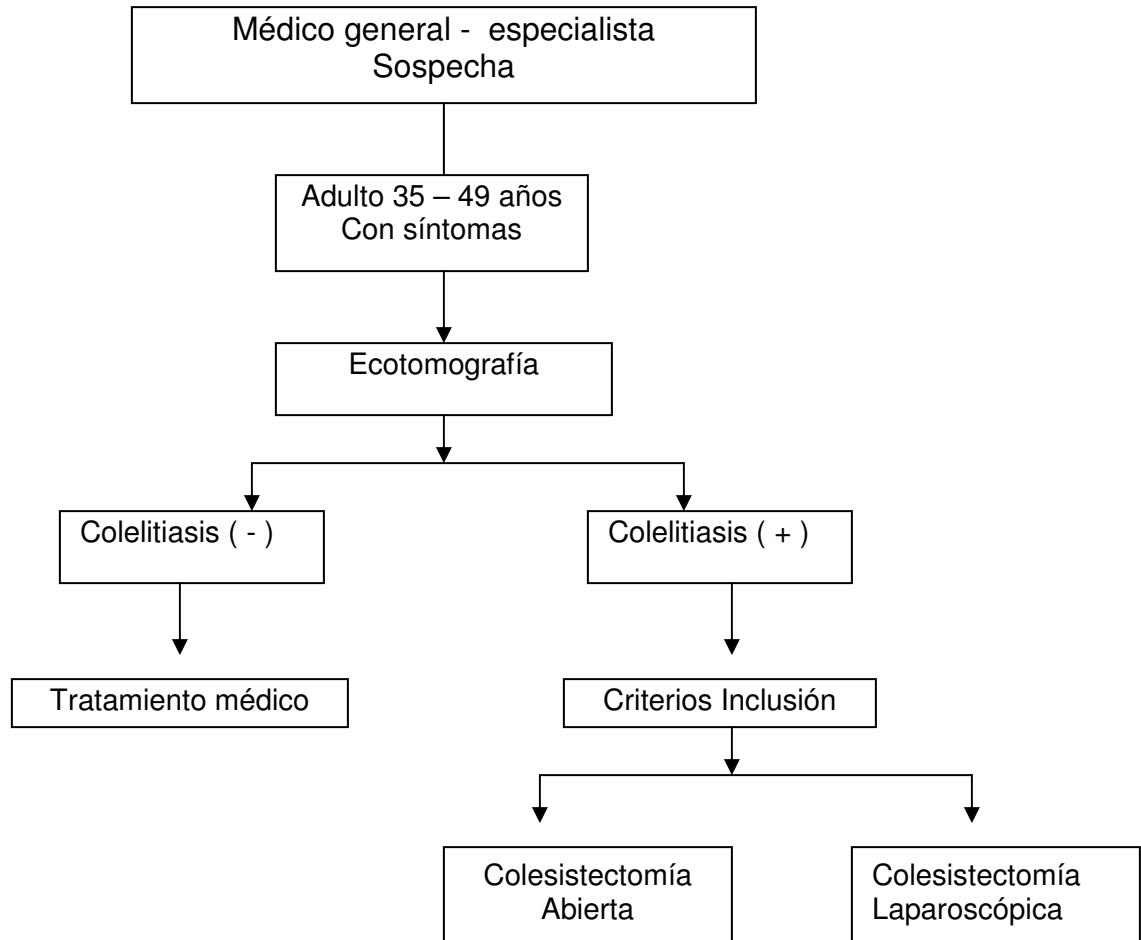
1ª edición, junio, 2006

Fecha actualización: noviembre 2009

ÍNDICE

Flujograma.....	4
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Descripción y epidemiología del cáncer de vesícula biliar	7
1.2. Alcance de la guía	9
1.3. Declaración de intención.....	9
2. OBJETIVOS	11
3. RECOMENDACIONES	12
3.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.....	12
3.2. Prevención primaria y tamizaje.....	13
3.3. Confirmación Diagnóstica	14
3.4. Tratamiento	14
3.5. Seguimiento	18
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA.....	19
4.1. Evaluación.....	19
4.2. Diseminación e Implementación de la Guía	19
5. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	20
5.1. Grupo de Trabajo.....	20
5.2. Declaración y conflictos de Interés	23
5.3. Validación de la Guía	23
5.4. Vigencia y actualización de la guía.....	23
ANEXO 1. Glosario de Términos	24
ANEXO 2. Algoritmo de Manejo Preventivo del Cáncer de Vesícula Biliar	25
ANEXO 3. Solicitud de Ecografía Abdominal Recomendada para Pacientes con Sospecha de Patología Biliar.....	26
ANEXO 4. Recomendaciones sobre requisitos mínimos de equipamiento, técnica y registro de la ecotomografía de vesícula y vías biliares	27
ANEXO 5. Protocolo de Procesamiento e Informe Anatomopatológico de Vesícula Biliar y del Cáncer de Vesícula Biliar	28
8. REFERENCIAS.....	31

Flujograma



RECOMENDACIONES

Recomendaciones	Grado recomendación
<p>¿Se justifica el screening en población de riesgo? Screening de rutina con ecografía abdominal no está recomendado para la detección de cáncer de vesícula. La ecografía abdominal selectiva es indispensable en personas sintomáticas y con factores de riesgo familiar de coleditiasis.</p>	B
<p>¿Cuándo sospechar coleditiasis? Dolor tipo cólico en zona de vesícula biliar relacionado o no con ingesta de grasas. Edad en torno a los 40 años, en particular en sexo femenino.</p>	B
<p>¿Qué criterios fundan la sospecha de coleditiasis? Examen físico compatible, resultados de ecografía abdominal positivo para cálculos biliares.</p>	B
<p>¿A quién y cómo derivar? Ante sospecha fundada por ecografía abdominal positiva para cálculos biliares se debe derivar a la brevedad al especialista cirujano,</p>	B
<p>¿Es indispensable tratar? Es indispensable tratar, pero también educar al paciente y grupo familiar. Los cálculos biliares son el principal factor de riesgo para cáncer de vesícula.</p>	B
<p>¿Cuál es el mejor tratamiento? Cirugía.</p>	A

Resumen

Introducción: el cáncer de vesícula constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Chile, y es reconocido como una prioridad de salud pública para el país.

Objetivos: orientar a los equipos de salud sobre el manejo del cáncer de vesícula, con énfasis en la identificación de la población de riesgo y la prevención secundaria, a través de la ecotomografía selectiva y la colecistectomía profiláctica en sujetos portadores de coledoclitiasis entre 35 y 49 años de edad, de acuerdo a la mejor evidencia disponible, el consenso de expertos y a las condiciones nacionales.

Metodología: La guía se elaboró sobre la base del protocolo para el manejo del cáncer de vesícula formulado para el sector público por el grupo asesor del Ministerio de Salud, que integraron cirujanos, oncólogos, anatomopatólogos y otros especialistas representativo del sector público, privado, sociedades científicas y universidades, y de una revisión sistemática de la literatura adicional llevada a efecto por la Universidad de Chile, específicamente para apoyar el desarrollo de la guía.

Síntesis de recomendaciones: La única estrategia viable para alcanzar el objetivo sanitario de reducir la mortalidad por esta causa es la implementación de un programa amplio de prevención secundaria mediante tamizaje de coledoclitiasis mediante ecotomografía y colecistectomía precoz en población de riesgo, que permita aumentar la proporción de casos que reciben tratamiento con intención curativa en fases incipientes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del cáncer de vesícula biliar

Frecuencia y pronóstico

Chile posee una de las mortalidades más altas por Cáncer de Vesícula (CaV) del mundo¹. Autores nacionales (Serra)² han puesto en relieve el aumento sostenido en la tasa de Mortalidad por este cáncer en las últimas tres décadas. La tasa de mortalidad varía significativamente según sexos y grupos de edad. En todos los grupos de edad la mortalidad efecta en mucho mayor proporción a mujeres que a hombres. En el grupo de mujeres menores de 40 años la tasa es de 3,5/100.000 hab mientras en los hombres de la misma edad apenas alcanza a 0,5/100.000 hab. En el grupo de 40 a 49 años, la tasa en las mujeres aumenta 7 veces y luego continúa duplicándose en cada decenio hasta alcanzar su máximo entre los 70 a 79 años. En el sexo femenino ha llegado a ser la primera causa de mortalidad por tumores malignos y en los hombres se ubica en el cuarto lugar por detras del cancer gastrico, pulmonar y de prostata.³

El CaV presenta importantes variaciones regionales, observándose las mayores tasas en la VIII, IX y X región y las más bajas en las regiones II, III y XIII.⁴ Araucanía Norte posee la tasa de mortalidad mas alta del mundo con 38,2/100.000 hab.

El CaV se presenta habitualmente asociado a enfermedad litiasica con diagnostico tardío, con el peor pronóstico de todos los cánceres gastrointestinales y hepatobiliares. Estudios nacionales han encontrado que la sobrevida de esta neoplasia rara vez excede los 24 meses posteriores al diagnóstico,^{5,6} y sobrevidas mayores son consideradas fenómenos excepcionales⁷. De hecho, la sobrevida global no sobrepasa el 15% a cinco años (datos chilenos no publicados). La aplicación de cirugías cada vez más agresivas no parece modificar este escenario⁸.

Por su parte, la sobrevida depende de la proporción de cánceres incipientes en el grupo y su distribución. Estos últimos tienen una sobrevida cercana a 90% a cinco años (94% para los carcinomas mucosos y 89% para los musculares). En los carcinomas subserosos bien diferenciados la sobrevida es de 65%, y en aquellos con menor diferenciación alcanza a 37% a cinco años.⁹

¹ Chen W., Endoh K and Yamamoto M. International comparison of the mortalities of biliary Tract Cancer. J. Aichi Med. Unive. Assoc.1990; 18:187-192

² Serra C., Iván. En artículo ¿Ha disminuido la mortalidad por cáncer de vesícula en Chile?. Rev. Méd. Chile, Sept. 2001, vol. 129, N°9, p.1079-1084

³ Szot, J. 2003, "Análisis epidemiológico de la mortalidad por tumores sólidos en la Región Metropolitana", Rev Méd Chile, vol. 131, no. 6, pp. 641-649.

⁴ DEIS, MINSAL, 2007

⁵ Csendes A, Medina E, Rodríguez P, Cardemil G. Sobrevida de pacientes con cáncer del páncreas y con cáncer de la vesícula y de la vía biliar extrahepática. *Rev Méd Chile* 1975; 103: 541-4.

⁶ Nervi F. Cáncer de la vesícula biliar en Chile. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 979-81.

⁷ Vargas R, Larach A. Cáncer de la vesícula biliar. *Rev Méd Chile* 1946; 74: 384-

⁸ Manfredi S., Benhamiche AM., Isambert N., Prost P., Jouve JL., Faivre J. Trends in incidence and management of gallbladder Carcinoma. *Cancer* .2000,89;757-762.

⁹ Roa I, De Aretxabala X, Araya J, Villaseca M, Roa J. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar. Estudio de 196 casos. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1113-20.

Lamentablemente, lo habitual es que el diagnóstico de CaV sea un hallazgo anatómico patológico en pacientes operados por presunta patología biliar benigna. Dada la ubicación anatómica de la vesícula biliar y su crecimiento preferentemente locoregional, invade precozmente órganos vecinos siendo los mayoritariamente comprometidos el hígado, la vía biliar, colon y duodeno. La diseminación ocurre principalmente en el hígado o peritoneo. En una serie nacional de 580 pacientes que abarca el período 1970-1993, al momento del diagnóstico 50% de los casos se encontraban diseminados, 30% tenían uno o más órganos comprometidos y solo el 20% restante estuvo localizado a la pared vesicular. Según diversos estudios chilenos, en pacientes colecistectomizados la frecuencia de CaV en las biopsias varía entre 1% a más de 6 %.

Factores de riesgo

Se ha identificado la presencia de colelitiasis como el principal factor de riesgo en pacientes que desarrollaron cáncer 20 años más tarde, y en éstos, un cálculo mayor de 3 cm se asocia a un riesgo 10 veces mayor que cálculos menores de 1 cm. Un 90% de los CaV se asocia a colelitiasis. Es importante tener presente que el aumento de la mortalidad por CaV en nuestro país ha sido acompañada por una disminución sostenida de la tasa de colecistectomía en los últimos 30 años.

Entre los restantes factores de riesgo identificados los más importantes son el sexo femenino, la edad y la raza. También influyen la obesidad, la multiparidad, y la exposición a algunos agentes ambientales.

La Colelitiasis como factor de riesgo de Cáncer Vesicular

La enfermedad litiasica vesicular es un problema de alta prevalencia en Chile. Las mujeres chilenas se encuentran entre las de más alto riesgo de desarrollar litiasis vesicular en el mundo, con una prevalencia de alrededor del 50% en el grupo de edad media^{10 11}. La etnia mapuche tiene mayor incidencia que la población mestiza.^{12 13} Tal como el CaV, la colelitiasis es más frecuente en el sexo femenino y aumenta con la edad. Un estudio de prevalencia de litiasis realizado en Chile en sujetos de 20 años y más encontró una prevalencia de 13,1% en hombres y de 36,7% entre las mujeres. Hay datos que sugieren además que la prevalencia ha aumentado en el tiempo (Norambuena).

Es sabido que en la población portadora de litiasis no todos los pacientes desarrollan síntomas, cólico biliar, o complicaciones de ella, y un porcentaje permanece asintomático (aproximadamente un 45% en estudios nacionales con seguimiento a 10 años).^{14 15} A la

¹⁰ Covarrubias C, Valdivieso V, Nervi F. Epidemiology of gallstone disease in Chile. Capocaccia L, Ricci G, Angelico F, eds. Epidemiology and prevention of gallstone disease. Lancaster, England: MTP 1984; 26-30.

¹¹ Nervi F, Duarte I, Gómez G, Rodríguez G, Del Pino G, Ferreiro O et al. Frequency of Gallbladder cancer in Chile, a high risk area. Int J Cancer 1988; 41: 657-60.

¹² Diehl A. Gallstone disease in Mestizo Hispanics. Gastroenterology 1998; 115: 1012-14

¹³ Miquel JF, Covarrubias C, Villarroel L, Geltrude M, Greco A, Puglielli L et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. Gastroenterology 1998; 115: 937-46

¹⁴ Covarrubias F., Carmen; Del Pino M., Guido; Ferreiro P., Osvaldo; Nervi O., Flavio. Epidemiología e historia natural de la litiasis biliar: implicancias para el manejo clínico de la enfermedad. Rev. méd. Chile;120(4):432-8, abr. 1992.

vez, en muchas mujeres jóvenes la litiasis se hace sintomática en un plazo más breve, obligando a una operación más precoz, y se ha observado que la litiasis de los hombres debuta con mayor frecuencia con complicaciones agudas (colecistitis aguda, coledocolitiasis).

Por lo tanto, un aumento de la tasa de colectomía no solo podría prevenir el cáncer sino que también disminuir las complicaciones inflamatorias de la enfermedad litiasica, colecistitis aguda, coledocolitiasis, pancreatitis, entre otros, con el consiguiente impacto en la morbimortalidad de estas patologías, y sobre los gastos que ellas producen y su impacto social, familiar y laboral.

Conclusiones

En este marco epidemiológico y dado el mal pronóstico del CaV, existe consenso en general en que la estrategia ante este cáncer debe ser eminentemente preventiva, como única opción para disminuir su carga de enfermedad y alcanzar el objetivo sanitario al 2010 de reducir la tasa de mortalidad estandarizada por edad del CaV en un 25%.

1.2. Alcance de la guía

Escenarios clínicos a los que se refiere la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a:

- Mujeres asintomáticas con factores de riesgo de CaV
- Población sintomática de ambos sexos de 35 a 49 años de edad
- Pacientes con CaV diagnosticado, en cualquier estado de avance

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía está dirigida a:

- Médicos cirujanos generales, cirujanos digestivos, gastroenterólogos, radiólogos, oncólogos, anatomopatólogos.
- Médicos generales o de otras especialidades que atienden adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en el manejo de pacientes con colelitiasis o cáncer de vesícula
- Directivos de instituciones de salud

1.3. Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías

¹⁵ Csentes A., Csentes P., Burdiles P., Seguimiento a largo plazo de pacientes con colelitiasis asintomática y sintomática, no operados. Rev. Med Chile 1996; 124: 1219 – 1224.

disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier guía local derivada de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

- Orientar a médicos generales y otros no especialistas respecto del manejo de los pacientes con sospecha diagnóstica de colelitiasis.
- Aportar recomendaciones sobre el manejo del cáncer de vesícula desde su prevención hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo y el tratamiento del cáncer de vesícula.
- Apoyar la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de pacientes con colelitiasis y cáncer de vesícula.
- Apoyar la definición del régimen de garantías explícitas en salud, en lo que al cáncer de vesícula se refiere.

3. RECOMENDACIONES

3.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía

MÉTODOS

La presente guía fue elaborada mediante una metodología que abarcó las siguientes etapas:

- a. Identificación y focalización del problema de salud. Se realizó a partir de las orientaciones dadas en documentos referenciales del Ministerio de Salud ¹⁶ ¹⁷ que tratan sobre las prioridades sanitarias nacionales.
- b. Identificación de escenarios clínicos y de las tecnologías de salud a considerar en la formulación de la Guía: intervenciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y otras necesarias para el manejo del problema de salud.
- c. Proceso de búsqueda bibliográfica, selección y análisis de estudios relevantes según criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta fase tuvo por objetivo identificar revisiones sistemáticas actualizadas, y en ausencia de ellas, estudios primarios del mejor nivel de calidad disponible. Parte de este proceso fue desarrollado por la Universidad de Chile, que realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el tema¹, que fue actualizada a Agosto de 2005 por expertos del Ministerio de Salud, y se utilizó además la revisión de literatura desarrollada por la Subcomisión Tumores Digestivos del Ministerio de Salud para la confección del protocolo “Cáncer de Vesícula” (2004), dirigido al sector público de salud².
- d. Síntesis de resultados sobre la efectividad y seguridad de las tecnologías. Se confeccionó tablas resumen con los hallazgos de la revisión de la literatura, y se asignó a cada intervención la categoría de evidencia que la respalda. Esta información será publicada en documentos anexos y no forma parte del cuerpo de la guía. Detalles sobre el proceso de búsqueda bibliográfica, el análisis de validez de los estudios, la clasificación de la efectividad de las intervenciones y la síntesis de resultados pueden ser consultados en el documento de referencia “Instructivo: Establece Requisitos Básicos para la Elaboración de Guías Clínicas y Protocolos del Ministerio de Salud” (Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud, Departamento de Calidad en Salud, División de Planificación y Presupuesto, Subsecretaría de Redes Asistenciales), disponible en www.minsal.cl, sección Calidad de prestadores.
- e. Formulación de recomendaciones para el manejo del problema de salud: se hicieron tomando como referencia la síntesis de evidencia, y en forma especial, el protocolo para el manejo del cáncer de vesícula ya citado, formulado por cirujanos, oncólogos, radiólogos, anatomopatólogos, gastroenterólogos y salubristas.

¹⁶ Sistema de acceso universal con garantías explícitas (AUGE): Informe Técnico sobre la Construcción del Régimen de Garantías en Salud Año Base. Tomo II: Fichas Técnicas Preliminares de los Componentes y Problemas Prioritarios. Enero 2003. Ministerio de Salud, Secretaría Ejecutiva de la Reforma.

¹⁷ Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Ministerio de Salud. División de Rectoría y Regulación Sanitaria. DAPertamento de Epidemiología. Primera Edición, Octubre 2002.

Niveles de evidencia

La evidencia científica disponible en torno a las intervenciones consideradas en la guía fue clasificada según los niveles descritos en la Tabla 1. Esta clasificación fue adaptada de la literatura internacional y pretende aportar a los profesionales del ámbito clínico un sistema de categorías que sea simple y fácilmente interpretable. Se excluyó del sistema de clasificación los estudios de pruebas diagnósticas.

Tabla 1: Niveles de evidencia para intervenciones preventivas, de tamizaje, tratamiento o rehabilitación

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Ensayos clínicos sin asignación aleatoria, estudios de cohorte o estudios de casos y controles
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, reportes de casos, series de casos
4	Opinión de expertos

3.2. Prevención primaria y tamizaje

Síntesis de evidencia

Prevención primaria: No se identificó estudios que avalen la aplicación de intervenciones específicas para la prevención primaria del CaV.

Tamizaje de coleditiasis y colecistectomía profiláctica: No existe evidencia directa de la efectividad de programas de tamizaje de factores de riesgo, en particular de coleditiasis, que incluyan la colecistectomía profiláctica de los casos positivos, sobre la mortalidad del CaV. Sin embargo, diversos estudios han demostrado de manera consistente la existencia de una correlación entre las tasas de colecistectomía y la incidencia o mortalidad por este cáncer, lo que ha proporcionado sustento a la propuesta de utilizar la colecistectomía profiláctica como medida de detección precoz y prevención secundaria.^{3 4 5} Por otra parte, estudios de costoefectividad y modelamientos estadísticos sugieren que estas estrategias serían efectivas para reducir la mortalidad por CaV en Chile, a costos incrementales relativamente bajos.^{6 4} La ecotomografía abdominal es el examen de screening estándar para confirmación diagnóstica de coleditiasis. Este examen presenta un 95% de sensibilidad y especificidad en presencia de cálculos superiores a 4 mm de diámetro.

Recomendaciones sobre el tamizaje	Nivel Evidencia
Se procederá a solicitar ecotomografía abdominal a: <ul style="list-style-type: none"> - Las mujeres asintomáticas con factores de riesgo demostrados - Población sintomática de ambos sexos entre 35 y 49 años (se considera equivalente a la existencia de síntomas actuales, el antecedente de cólico biliar previo, colecistitis crónica no operada, o una ecotomografía abdominal previa compatible con colelitiasis). 	4
Se recomienda realizar la investigación de factores de riesgo en mujeres asintomáticas en torno a los 40 años de edad. Esta evaluación se puede realizar durante el examen de medicina preventiva del adulto recomendado por el Ministerio de Salud. Los factores de riesgo a evaluar son: <ul style="list-style-type: none"> Múltiparidad IMC >27 Nivel educacional <8 años Ascendencia mapuche (al menos 1 apellido) 	4
Se recomienda que la ecotomografía sea realizada de acuerdo a un protocolo estandarizado para la técnica del examen, el informe de resultados y el registro de imágenes (ver Anexos 2 y 3 con recomendaciones al respecto)	4
En Chile no existe experiencia con el uso de ecotomografía realizada por profesionales no especialistas a nivel de atención primaria, por lo que se recomienda que el examen sea efectuado por radiólogos capacitados.	4
Se recomienda que en pacientes sintomáticos la ecotomografía sea ejecutada en un plazo no mayor a 45 días desde su solicitud, coincidente con el episodio de dolor cólico.	4
Los pacientes con colelitiasis o hallazgos sugerentes de CaV deben ser derivados a cirujano para evaluación y tratamiento quirúrgico.	4

3.3. Confirmación Diagnóstica

3.4. Tratamiento

Colecistectomía profiláctica y tratamiento del CaV

Síntesis de evidencia

Colecistectomía simple: series de casos han demostrado que constituye una intervención curativa para la mayoría de los carcinomas incipientes (mucosos y musculares), con una sobrevida sobre 90% a cinco años⁷. La colecistectomía laparoscópica es la intervención de elección en pacientes colelitíasicos no complicados. La CL tiene menor mortalidad que la cirugía abierta (0.1% v 0.5) y un mayor riesgo de lesión del conducto hepático común (0.2-0.4% v 0.1% para la cirugía abierta). Las ventajas de la CL han sido demostradas extensamente en la literatura: menos dolor, acortamiento de la estadía hospitalaria, más rápido reintegro a la actividad laboral, segura y bien aceptada en general por los pacientes. La CL ambulatoria también ha exhibido resultados favorables en cuanto a su costoefectividad respecto de la CL en régimen de internación, pero esto no ha sido estudiado suficientemente en el contexto de Chile.^{8 9 10 11}

Cirugía extendida: ofrece una oportunidad de tratamiento para los tumores con compromiso de la subserosa y ocasionalmente de la serosa.

Tratamientos coadyudantes (radioterapia, quimioterapia): su efectividad es incierta o se encuentran todavía en fase experimental.¹²

Recomendaciones sobre la colecistectomía profiláctica	Nivel Evidencia
Los pacientes portadores de colelitiasis deben ser sometidos a colecistectomía, en especial aquellos con cálculos ≥ 3 cm o volumen de cálculos >10 ml y/o pólipos ≥ 1 cm. La solicitud de exámenes preoperatorios se debe ajustar a la edad, el riesgo quirúrgico del paciente (según clasificación ASA) y sus antecedentes clínicos. ¹⁸ Como mínimo, se recomienda solicitar:	3
<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Bilirrubina Total y Conjugada - Transaminasas GOT/GPT - Fosfatasas Alcalinas - Protrombina - Grupo y Rh - Glicemia - Nitrógeno ureico 	-
La modalidad de cirugía va a depender de la evaluación clínica y ecográfica del paciente y las condiciones de equipamiento y experiencia del equipo humano, sin embargo, en general:	4
Se debe privilegiar la cirugía laparoscópica, quedando reservada la cirugía abierta a los casos con contraindicación de laparoscopia.	1
Dependiendo de las condiciones locales de la institución y sociales de los pacientes, se puede optar por un modelo de atención ambulatoria, que ha demostrado ser segura y costoefectiva para pacientes seleccionados.	1
<p>Criterios recomendados de selección para la vía laparoscópica ambulatoria ¹³</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente Menor de 60 años 2. Asa I y II compensado 3. Ecografía (<3 meses): colelitiasis y/o pólipos, sin dilatación de vía biliar. 4. Pruebas de función hepática normales 5. Apoyo familiar compatible con el alta precoz 6. Teléfono disponible 7. Residencia en radio urbano cercano al hospital. 8. Índice de masa corporal < 35 	3

¹⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The use of routine preoperative tests for elective surgery. Clinical Guideline, 2003.

<p>Criterios de egreso para vía laparoscópica ambulatoria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Haber completado un período de observación mínimo de 12 horas. 2. Capacidad de deambulación autónoma. 3. Ausencia de náuseas y vómitos en las últimas 3 horas. 4. Presencia de diuresis espontánea. 5. Signos vitales estables durante todo el período de observación 6. Dolor tratable con analgésicos orales 7. Acompañante disponible para movilizarlo a su vehículo de transporte 	3
Entre un 5 a un 10 por ciento pueden presentar infección postoperatoria, la que debe tratarse, al menos, por 7 días.	4
Todos los pacientes deben recibir analgesia postoperatoria.	4
En pacientes con sospecha preoperatoria o inoperatoria de CaV debe cambiarse la técnica a cirugía abierta por el riesgo de diseminación.	4
<p>Si existe la sospecha de Coledocolitiasis (su asociación va de un 10 a 20 %) por antecedentes clínicos, ictericia o coluria en alguno de los episodios de dolor, aumento del diámetro de la vía biliar en la ecotomografía, Fosfatasas Alcalinas elevadas o diámetro del cístico aumentado, las alternativas son varias, dependiendo del tamaño de los cálculos, de la capacitación de los cirujanos y disponibilidades tecnológicas, siendo ideal la colangiografía transcística en los casos necesarios:</p> <p>Colecistectomía y Coledocostomía clásica.</p> <p>Colecistectomía + Coledocostomía laparoscópica</p> <p>Colangiografía endoscópica seguida de Colecistectomía Laparoscópica</p> <p>Colecistectomía Laparoscópica + Colangiografía transcística:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extracción transcística - Extracción endoscópica posterior - Coledocotomía laparoscópica. - Colecistectomía Laparoscópica + Coledocoscopia 	3
Debe realizarse estudio anatomopatológico a toda pieza quirúrgica resecada.	4
La etapificación del CaV se realizará de acuerdo al sistema TNM. Las recomendaciones para el análisis y etapificación histológica se encuentran detallados en Anexo 4.	4

Recomendaciones para el Tratamiento del CaV	Nivel Evidencia										
Los pacientes con diagnóstico definitivo de CaV según informe a anatomía patológica deben ser sometidos a cirugía oncológica.	4										
<p>En estos pacientes se recomienda practicar como mínimo los siguientes exámenes de laboratorio en el preoperatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecotomografía Abdominal - Hemograma - Perfil bioquímico - Perfil Hepático - Rx Torax - Evaluación cardiológica, Electrocardiograma. - Colangiografía endoscópica retrógrada en pacientes con ictericia y sin evidencias de metástasis hepáticas. 	4										
<p>La cirugía va a depender del nivel de la infiltración:</p> <table border="0" data-bbox="228 842 1235 1199"> <thead> <tr> <th data-bbox="228 842 553 877">Nivel</th> <th data-bbox="553 842 1235 877">Cirugías recomendadas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="228 894 553 957">Compromiso de mucosa (T1a)</td> <td data-bbox="553 894 1235 957">Colecistectomía (con bordes negativos, especialmente el cístico)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="228 974 553 1037">Compromiso muscular (T1b)</td> <td data-bbox="553 974 1235 1037">1) Colecistectomía + Vaciamiento Ganglionar 2) Colecistectomía sin Vaciamiento Ganglionar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="228 1054 553 1117">Compromiso de subserosa (T2)</td> <td data-bbox="553 1054 1235 1117">Colecistectomía ampliada + Vaciamiento Ganglionar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="228 1134 553 1197">Compromiso de serosa sin órganos vecinos (T2)</td> <td data-bbox="553 1134 1235 1197">Colecistectomía ampliada + Vaciamiento Ganglionar, con o sin resección de vía biliar extrahepática</td> </tr> </tbody> </table>	Nivel	Cirugías recomendadas	Compromiso de mucosa (T1a)	Colecistectomía (con bordes negativos, especialmente el cístico)	Compromiso muscular (T1b)	1) Colecistectomía + Vaciamiento Ganglionar 2) Colecistectomía sin Vaciamiento Ganglionar	Compromiso de subserosa (T2)	Colecistectomía ampliada + Vaciamiento Ganglionar	Compromiso de serosa sin órganos vecinos (T2)	Colecistectomía ampliada + Vaciamiento Ganglionar, con o sin resección de vía biliar extrahepática	3
Nivel	Cirugías recomendadas										
Compromiso de mucosa (T1a)	Colecistectomía (con bordes negativos, especialmente el cístico)										
Compromiso muscular (T1b)	1) Colecistectomía + Vaciamiento Ganglionar 2) Colecistectomía sin Vaciamiento Ganglionar										
Compromiso de subserosa (T2)	Colecistectomía ampliada + Vaciamiento Ganglionar										
Compromiso de serosa sin órganos vecinos (T2)	Colecistectomía ampliada + Vaciamiento Ganglionar, con o sin resección de vía biliar extrahepática										
<u>Tratamiento paliativo de cánceres avanzados:</u> El objetivo del manejo paliativo de CaV se enfoca al alivio del dolor, la ictericia, la obstrucción intestinal, y a mejorar la calidad de vida del paciente. Con frecuencia se requiere la instalación percutánea o endoscópica de drenaje biliar.	3										

3.5. Seguimiento

Recomendaciones para el seguimiento
Todos los pacientes operados deben recibir al menos un control por cirujano alrededor de dos semanas después de la cirugía.
Todas las personas con CaV diagnosticado, cualquiera sea su estadio, deben ser objeto de seguimiento anual hasta que fallezcan o por un mínimo de 5 años.
El control anual debe incluir: <ul style="list-style-type: none">- Control clínico por cirujano- Perfil hepático completo: Fosfatasas Alcalinas, Bilirrubina total y conjugada, Transaminasas oxaloacética y pirúvica- Ecotomografía abdominal

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1. Evaluación

Indicadores de procesos recomendados:

- Proporción de pacientes colecistectomizados del total de pacientes portadores de colelitiasis
- Proporción de pacientes sometidos a la cirugía indicada según nivel de infiltración
- Proporción de colecistectomías abiertas y laparoscópicas

Indicadores de resultado recomendados:

- Sobrevida global a 5 años
- Curvas de sobrevida
- Distribución de frecuencia de los distintos estados de avance del total de CaV detectados

Recomendaciones mínimas de registro de datos para el monitoreo de los pacientes con cáncer confirmado de vesícula: Ver Anexo 5.

4.2. Diseminación e Implementación de la Guía

Versión resumida de la guía: No disponible

Versión para pacientes: No disponible

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.1. Grupo de Trabajo

Grupos de trabajo que colaboraron en la formulación de la guía:

Los siguientes profesionales aportaron directamente o indirectamente a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo de Trabajo de Cáncer de Vesícula, Subcomisión Tumores Digestivos, Protocolos de Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud.

Nota: Los cargos y filiación de cada miembro del grupo son los correspondientes al período en que participaron en la elaboración del Protocolo Ministerial.

Dr. Alfonso Calvo Belmar
Cirujano Gastroenterólogo
CRS La Florida
Coordinador SubComisión Tumores
Digestivos
MINSAL

Enf. María Lea Derio Palacios
Encargada Cáncer del Adulto
Unidad de Cáncer
División de Prevención y Control de
Enfermedades
MINSAL

Dr. Alfonso Díaz Fernández
Jefe Cirugía Digestiva Alta
Hospital Sótero del Río

Dr. Cristian Trujillo Lamas
Jefe Equipo Cirugía Digestivo y Partes Blandas
Instituto Nacional del Cáncer
Sociedad Chilena de Cancerología

Dr. Sergio Báez Vallejos
Servicio de Cirugía
Hospital Sótero del Río

Dra. Carolina Whittle
Radiólogo
Hospital San Juan de Dios y Clínica Alemana
Sociedad Chilena de Radiología

Dr. René Estay
Gastroenterólogo
Hospital San Juan de Dios

Dr. Fernando Maluenda
Cirujano Digestivo
Hospital Clínico Universidad de Chile, José
Joaquín Aguirre
Sociedad de Cirujanos de Chile

Dr. Iván Roa E.
Anatómo Patólogo
Jefe Unidad Anatomía Patológica
Hospital de Temuco
Servicio de Salud Araucanía Sur

Dr. Patricio Burdiles
Cirujano Digestivo
Hospital Clínico Universidad de Chile, José
Joaquín Aguirre
Sociedad de Cirujanos de Chile

Dra. Silvia Armando Román
Oncólogo Radioterapeuta
Unidad de Oncología
Hospital Barros Luco Trudeau y Clínica
Radionuclear SA.

Dra. María Capetillo F.
Jefe Anatomía Patológica
Hospital del Salvador
Sociedad Chilena de Anatomía Patológica

Dr. Plácido Flores Ortiz
Jefe Equipo Cirugía Digestiva
Hospital de Temuco
Universidad de la Frontera

Dr. Ricardo Cerda Segali
Cirugía Digestiva
Hospital Barros Luco Trudeau

Dr. Eduardo Yáñez
Oncólogo Médico
Hospital de Temuco
Servicio de Salud Araucanía Sur

Dr. Eduardo Atalha
Director Departamento de Nutrición
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Dr. Hernán Pulgar Aguirre
Cirujano Oncólogo
Encargado Programa Cáncer
Servicio de Salud Maule

Enf. Claudia Aguayo
Enfermera encargada Registro tumores
malignos
Hospital Sótero del Río, Pontificia Universidad
Católica de Chile

Sra. Soledad Bunger
Departamento de Atención Primaria
Encargada Programa Especialidades
MINSAL

Dra. Sandra Madrid
Encargada Unidad Modelo de Atención.
DAP
MINSAL

Dr. Juan Carlos Roa S.
Anatómo Patólogo
Laboratorio de Biología Molecular
Hospital Regional de Temuco

Dra. Marisol Ahumada
Anestesióloga
Subcoordinadora Programa Alivio del dolor por
Cáncer y Cuidados Paliativos, Instituto
Nacional del Cáncer, Servicio de Salud
Metropolitano Norte

Dr. Xavier De Aretxabala
Cirujano Digestivo
Hospital de Temuco
Servicio de Salud Araucanía Sur
Sociedad Chilena de Gastroenterología

Dr. Rodrigo Meza
Radiólogo
Jefe Gabinete Sr. Ministro de Salud
Ministerio de Salud

Grupo de trabajo del Protocolo de procesamiento de vesícula biliar, cancer de la vesícula biliar.

Dr. Juan José Aguirre	Hospital del Salvador
Dr. Raúl Ares	Hospital Padre Hurtado
Dra. Alicia Benavides	Hospital Félix Bulnes
Dra. Wanda Fernández	Hospital San Borja Arriarán
Dr. Esteban Moreno	Hospital Barros Luco
Dra. Elsa Olave	Hospital San José
Dra. Cecilia Scheihing	Hospital de Quillota

Nota: La propuesta formulada por este grupo se basó a su vez en el documento "Proposición de Procesamiento, Clasificación y Etapificación del Cáncer de la Vesícula Biliar", realizado por el Dr. Iván Roa para el Minsal.

Sociedad Chilena de Radiología (recomendaciones sobre ecotomografía del Protocolo Ministerial)

Grupo de trabajo del estudio “Análisis de información científica para el desarrollo de protocolos auge: Cáncer de Vesícula Biliar (2004)”, comisionado por el Ministerio de Salud a la Universidad de Chile.

Nota: Los cargos y filiación de cada miembro del grupo son los correspondientes al período en que participaron en la elaboración del estudio.

Dr. Attila Csendes J.
Jefe Departamento de Cirugía
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

Dra. María Teresa Valenzuela B.
Coordinador
Médico Epidemiólogo
Directora del CICEEC, Escuela de Salud Pública
Facultad de Medicina Universidad de Chile

Dr. Guillermo Watkins
Médico Cirujano
Departamento de Cirugía
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

QF Ariel Castro L.
Unidad Análisis y Gestión Clínica
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

Dr. Stefan Danilla E.
Epidemiólogo Clínico
Centro de Epidemiología Clínica
Hospital Clínico de la Universidad de Chile “J.J. Aguirre”

Asesoría metodológica

Dra. Gloria Ramírez D.
Ministerio de Salud
MSc. International Health Management & Development U. Birmingham UK

Dr. Miguel Araujo A.
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud/Unidad GES
Ministerio de Salud

Dra. Dolores Tohá T.
Secretaría Técnica GES
Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga

*Secretaría Técnica GES
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud*

5.2. Declaración y conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

5.3. Validación de la Guía

Versiones preliminares de esta guía fueron publicadas a través del sitio Web del Ministerio de Salud y difundidas entre especialistas para recoger observaciones y sugerencias, las que fueron tomadas en consideración para la elaboración del documento final.

5.4. Vigencia y actualización de la guía

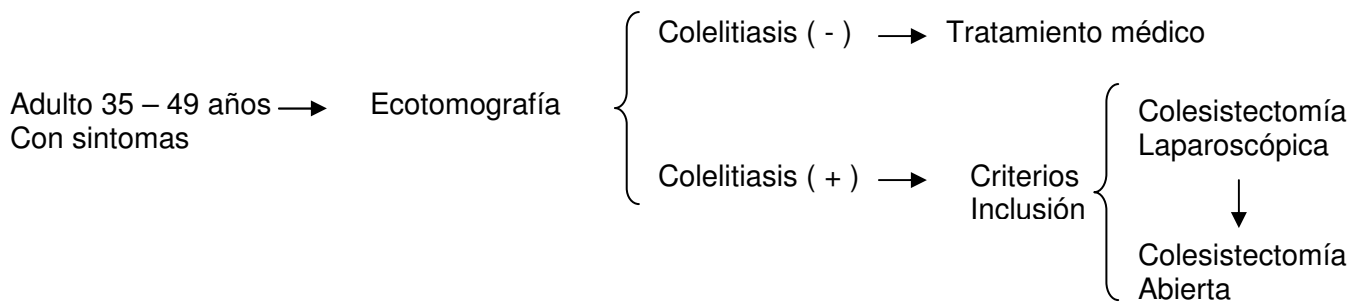
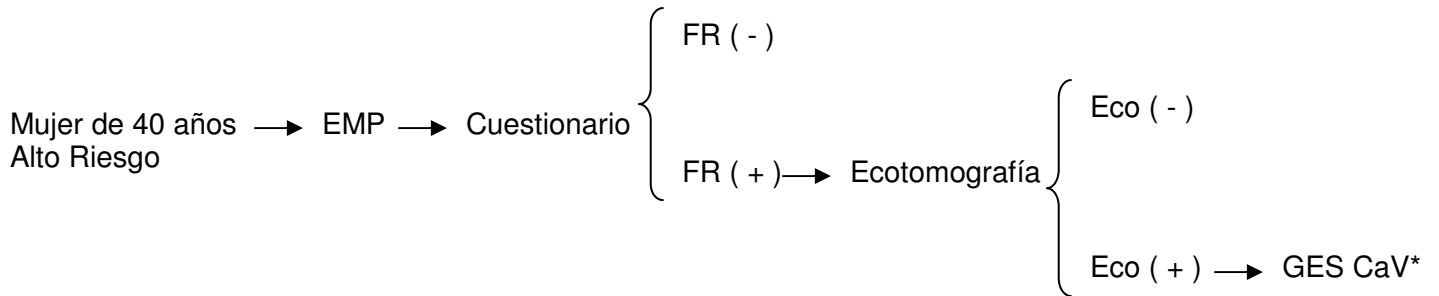
Plazo estimado de vigencia: 2 años. Esta guía será sometida a revisión cada vez que exista nueva evidencia disponible que pueda afectar sus recomendaciones, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Glosario de Términos

Lista de abreviaturas utilizadas en la guía:

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiology
CaV	Cáncer de Vesícula
CL	Colecistomía Laparoscópica
EMP	Examen de Medicina Preventiva
GES	Régimen de Garantías Explícitas en Salud
VBEH	Vía biliar extrahepática
IMC	Índice de masa corporal

ANEXO 2. Algoritmo de Manejo Preventivo del Cáncer de Vesícula Biliar



ANEXO 3. Solicitud de Ecografía Abdominal Recomendada para Pacientes con Sospecha de Patología Biliar

NOMBRE:

CENTRO DE DERIVACION:

EDAD: RUT: FECHA:

FONO: DIRECCION:

ANTECEDENTES MORBIDOS MEDICO Y QUIRURGICOS:

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS:
N° EMBARAZOS N° PARTOS ANTICONCEPTIVO ORAL SI NO DURACION

SINTOMAS:

DOLOR ABDOMINAL: EDAD AL INICIO DE SINTOMAS: FECHA INICIO ULTIMO EPISODIO

INCIO: POST PRANDIAL INMEDIATO
POST PRANDIAL TARDIO

LOCALIZACION: EPIGASTRIO HIPOCONDRIO AMBOS

TIPO: COLICO INTERMITENTE PERMANENTE

IRRADIACION

ALIVIO CON

AGRAVA CON

ICTERICIA SI NO **COLURIA** SI NO

PRURITO SI NO

VOMITOS ALIMENTARIOS BILIOSOS RETENCION

ALTERACION TRANSITO INTESTINAL NORMAL CONSTIPACION DIARREA

METEORISMO TIEMPO EVOLUCION

SI NO TIEMPO EVOLUCION

REGURGITACION DIARIA OCASIONAL TIEMPO EVOLUCION

PIROSIS DIARIA OCASIONAL TIEMPO EVOLUCION

BAJA DE PESO SI NO Kg. EN CUANTO TIEMPO BAJA DE PESO:

ECOTOMOGRAFIAS ANTERIORES:

SI NO

FECHA

RESULTADO

DEVOLVER HOJA DE REFERENCIA CON RESULTADO DE ECOGRAFIA

ANEXO 4. Recomendaciones sobre requisitos mínimos de equipamiento, técnica y registro de la ecotomografía de vesícula y vías biliares

Equipamiento:

Ecotomógrafos provistos de transductores convexos o sectoriales de abdomen, de frecuencias entre 3 y 5 MHz y que además acepten transductores de al menos 10 MHz.

Técnica:

Es recomendable que los pacientes se presenten en ayuno de 6 horas.

El examen se efectuará en decúbito dorsal en inspiración profunda evaluando toda la pared vesicular. Si eso no es posible puede visualizarse por vía intercostal en espiración y debe complementarse en decúbito lateral izquierdo, especialmente si la vesícula aparece sin cálculos en decúbito dorsal, lo que permite mejor evaluación del lumen y el desplazamiento o no de cálculos.

Si la vesícula está contraída, citar nuevamente al paciente con ayuno de 8 a 12 horas. Es indispensable que el operador vea en forma adecuada el fondo vesicular y bacinete.

Informe:

Además de la presencia o ausencia de cálculos, que constituye el objetivo principal del examen, hay otros detalles importantes de consignar tanto para la sospecha de cáncer como para detectar complicaciones de la litiasis:

- **Cálculos:** Cantidad y tamaño (*pequeños: riesgo de coledocolitiasis; grandes: riesgo de cáncer*).
- Longitud de la vesícula (*riesgo de cáncer*).
- Características de la pared: fina o con engrosamiento local o difuso, diámetro. (*riesgo de cáncer o complicación aguda*).
- Lumen: visualización o no del lumen y presencia de imágenes endoluminales.
- Lesiones elevadas o poliposas, número y su diámetro.
- Diámetro de vía biliar extrahepática en mm: debe ser vista en forma longitudinal idealmente hasta la porción intrapancreática y desembocadura (*VBEH dilatada, en vesícula con o sin cálculos sospecha de coledocolitiasis o tumor Periapular*).
- Hígado; características anatómica, descripción de lesiones focales, número y tamaño, alteraciones del hígado adyacente en caso de sospecha de lesión vesicular.

Conclusión: al final del informe es importante que se registre la impresión del ecografista sobre las imágenes observadas.

Registro de Imágenes: se recomienda imprimir las imágenes diagnósticas en papel, película o archivo electrónico en todos los casos.

ANEXO 5. Protocolo de Procesamiento e Informe Anatomopatológico de Vesícula Biliar y del Cáncer de Vesícula Biliar

SOLICITUD DE BIOPSIA

La solicitud de biopsia debe incluir: Nombre del cirujano: con el objeto de informar dirigidamente en caso de CaV

A.- Identificación del paciente:

Nombre.	Ficha
R.U.T.	Edad

B.- Antecedentes clínicos (especificar la presencia de pólipos).

Las piezas quirúrgicas correspondientes a vesícula biliar deben ser idealmente enviadas cerradas, en formalina tamponada, al 10% en una proporción adecuada.

En el estudio de la vesícula biliar es indispensable el examen macroscópico para definir la existencia o no de lesiones sospechosas de neoplasia. Debe incluir:

- Identificación de caras (hepática, serosa).
- Apertura por el borde seroso desde el conducto cístico hasta el fondo.
- Identificación del borde cístico.
- Identificación de ganglio cístico (en ocasiones es subseroso).
- Determinación del número de cálculos, su aspecto macroscópico y tamaño.
- Descripción macroscópica habitual.

Piezas de vesícula biliar, aparentemente sin lesiones neoplásicas:

Debe hacerse un muestreo con un mínimo de tres cortes, que incluyan fondo, cuerpo y cuello vesicular.

Un corte del borde distal del cístico y una muestra de ganglio cístico (si existe). Recordar que a veces este ganglio es subseroso.

Descripción macroscópica habitual.

El informe histológico final debería entregarse en un plazo no mayor a 15 días.

Piezas de vesícula biliar con sospecha macroscópica de cáncer:

Dependiendo del tamaño del tumor, debe incluirse completo, en a lo menos cinco cortes, para precisar la profundidad de la infiltración tumoral.

La descripción del tumor debe consignar tamaño, localización, forma, extensión, número de lesiones, compromiso de la serosa, etc.

Estudio de vesícula biliar macroscópicamente sin tumor, que al estudio histológico presenta zonas de "Displasia":

Continuar estudio con muestreo al azar de por lo menos diez muestras.

Estudio de vesícula biliar, sin tumor macroscópico, que en el estudio preliminar presenta carcinoma in situ:

Debe procederse al mapeo total de la pieza.

Estudio de vesícula biliar con formaciones polipoideas:

Debe realizarse estudio de rutina más estudio de cada uno de los pólipos.

INFORME HISTOLÓGICO

El informe histológico de lesiones tumorales debe consignar (AJCC, 2002):

1.- Tipo histológico

- A) Adenocarcinoma: Papilar.
Tubular.
Tipo intestinal.
Mucinoso.
Células claras.
Células en anillo de sello.
Adenoescamoso indiferenciado.
- B) Epidermoide.
C) Células pequeñas.
D) Otros.

2.- Grado de diferenciación

- Gx No puede ser establecido.
G1: Bien diferenciado (> 95%).
G2: Moderadamente diferenciado (50-95%)
G3: Poco diferenciado (5-49%)
G4: Indiferenciado (< 5%)

3.- Nivel de infiltración

- Cis: Carcinoma In Situ.
Mu: Mucosa.
MP: Muscular.
SS: Subseroso.
SE: Seroso.

4.- Presencia de Permeaciones

- Venosas en tejido hepático vecino
Perineurales en tejido fibroadiposo de vía biliar
Linfáticas

5.- Compromiso Ganglionar

- Número y denominación de ganglios comprometidos
Existencia de ganglio cístico con o sin metástasis.
Infiltración hepática si la hay
Presencia de otras lesiones.

PROCESAMIENTO DE RESECCIONES HEPÁTICAS

Estudio del lecho y de márgenes en aproximadamente 10 muestras.

Estudio de linfonodos: número de cortes en sospechosos y sin sospecha. Siempre entregar informe de linfonodos por separado y de acuerdo a su ubicación.

BIOPSIAS INTRAOPERATORIAS DE VESÍCULA BILIAR

En general no están indicadas.

Sólo deben realizarse cuando implican un cambio de la conducta quirúrgica, especialmente en caso de sospechosa de metástasis.

8. REFERENCIAS

-
- ¹ Csendes A, Valenzuela MT y Cols. Universidad de Chile. Análisis de información científica para el desarrollo de protocolos auge: Cáncer de Vesícula Biliar (2004).
- ² Calvo A y Cols. "Protocolos Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud 2005. Cáncer de Vesícula"
- ³ SERRA I, CALVO A, MATURANA M, DECINTI E. Causa del aumento del cáncer vesicular en Chile. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 78-82.
- ⁴ CHIANALE J, VALDIVIA G, DEL PINO G, NERVI F. Mortalidad por cáncer vesicular en Chile y su relación con las tasas de colecistectomía. Análisis de la última década. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 1284-8.
- ⁵ DIEHL AK, BERAL V. Cholecystectomy and changing mortality from gallbladder cancer. *Lancet* II; 1981: 187-9.
- ⁶ PUSCHEL I, Klaus, SULLIVAN, Sean, MONTERO L, Joaquín *et al.* Análisis de costo-efectividad de un programa preventivo de enfermedad vesicular en Chile. *Rev. méd. Chile*, abr. 2002, vol.130, no.4, p.447-459. ISSN 0034-9887.
- ⁷ De Aretxabala X, Roa I, Araya J, Flores P, Burgos L. Operative findings in early forms of gallbladder carcinoma. *B J Surg* 1990; 77: 291-3.
- ⁸ Ambulatory laparoscopic cholecystectomy is as effective as hospitalization and from a social perspective less expensive: a randomized study. Dirksen C D, Schmitz R F, Hans K M, Nieman F H, Hoogenboom L J, Go P M. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2001;145(50):2434-2439.
- ⁹ Fleisher LA, Yee K, Lillemore KD, et al. Is outpatient laparoscopic cholecystectomy safe and cost effective? A model to study transition of care. *Anesthesiology* 1999;90:1746-55.
- ¹⁰ Outpatient laparoscopic cholecystectomy: patient outcomes after implementation of a clinical pathway Calland J F, Tanaka K, Foley E, Bovbjerg V E, Markey D W, Blome S, Minasi J S, Hanks J B, Moore M M, Young J S, Jones R S, Schirmer B D, Adams R B. *Annals of Surgery* 2001;233(5):704-713.
- ¹¹ A prospective randomized trial of day-stay only versus overnight-stay laparoscopic cholecystectomy Hollington P, Toogood G J, Padbury R T A. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1999;69(12):841-843.
- ¹² Gallardo J, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yáñez M, Gamargo C, Ahumada M. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 10: 1403-6.
- ¹³ Colecistectomía Laparoscópica ambulatoria. Una experiencia factible en un hospital público chileno. Juan Carlos Patillo, Servicio Cirugía y Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria, Hospital Dr. Sótero del Río.