

ARTÍCULOS ORIGINALES

EFFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON COLECISTITIS AGUDA SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN ACUTE CHOLECYSTITIS PATIENTS UNDERGOING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Claros-Beltrán N¹, Pinilla-L. R¹, Rojas-R. D¹, Vega-C. A¹.

1.Servicio de Cirugía General y Laparoscopia, Hospital Obrero N°1 de La Paz, Bolivia.

Autor para correspondencia: Dr. Nataniel Nelson Claros Beltran

Dirección: Av. Brasil s/n Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N°1, Miraflores La Paz – Bolivia

Teléfono: (591) 2 2444536 Celular: (591) 75293002

E-Mail: nclaros@gmail.com

RECIBIDO: 29/06/2018

ACEPTADO: 28/09/2018

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la efectividad de la profilaxis antibiótica con Cefazolina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica por Colecistitis Aguda

MATERIAL Y MÉTODOS: Cohorte Prospectiva

POBLACIÓN: Pacientes mayores de 18 años, con patología litiasica vesicular aguda, sometidos a colecistectomía laparoscópica.

SEDE Y TEMPORALIDAD: Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia. Período comprendido entre el 1 de Julio de 2016 al el 31 de Diciembre de 2016.

RESULTADOS: Se incluyeron 95 pacientes con Colecistitis Aguda divididos en dos grupos, el Grupo A (SIN profilaxis antibiótica) compuesto por 50 sujetos y el Grupo B (CON profilaxis antibiótica) de 45 sujetos. La edad promedio fue de 48 años, el peso de 70 kilos, la talla de 165 cm y el IMC de 27,4 km/m². El tiempo operatorio promedio fue de 50 (±22,815) minutos en el total del grupo, 45 min. (±18,460) en el grupo A y 60 min (±24,862) en el grupo B. La conversión a cirugía abierta fue de 9 sujetos (9,5%). La infección del sitio operatorio se presentó en 47 sujetos (49,5%), 30 sujetos (60%) EN EL GRUPO A y 18 en el grupo B (40%). El OR calculado es de 0,444 (IC 95% 0,195 – 1,011).

CONCLUSIONES: La administración de Cefazolina en forma profiláctica, parece no disminuir la probabilidad de infección del sitio operatorio en colecistitis aguda abordada por laparoscopia

Palabras claves: Colecistitis Aguda, Colecistectomía Laparoscópica, Profilaxis Antibiótica

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of antibiotic prophylaxis with Cefazolin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy due to Acute Cholecystitis.

METHODS: *Prospective Cohort*

POPULATION: *Adult patients (older than 18 years), with acute lithiasic cholecystitis, who underwent laparoscopic cholecystectomy.*

PLACE AND TEMPORALITY: *Hospital Obrero No. 1 of the Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia, from July to December 2016.*

RESULTS: *A total of 95 patients with Acute Cholecystitis were enrolled and divided in to two groups, group A (without antibiotic prophylaxis) composed of 50 subjects and Group B, (with antibiotic prophylaxis) 45 subjects. The mean age was 48 years old, weight 70 Kg, hight 165 cm and a BMI of 27.4 kg/M2. The mean operating time was 50 minutes (+- 22.185), group A 45 minutes and group B 60 min. Conversion to open surgery happened in 9 patients (9,5%), all in group B. Surgical Site infection (SSI) occurred in 47 patients (49.5%), of whom 30 patients belong to group A (60%) and 18 patients to group B (40%). The calculated Odds ratio is 0.444 (IC 95% 0,195-1.011). There were no bile duct injuries or morality in this study.*

CONCLUSIONS: *The prophylactic administration of Cefazolin does not seems to decrease the probability of SSI in acute cholecystitis treated laparoscopically.*

KEY WORD: *Acute Cholecystitis, Laparoscopic cholecystectomy, Antibiotic Prophylactic*

INTRODUCCIÓN

Se estima que el 10 al 15% de la población se ve afectada en algún momento de su vida por la Enfermedad litiásica vesicular (ELV). El tratamiento ideal para formas agudas o crónicas es la Colectomía Laparoscópica (CL)¹ constituyéndose en la cirugía mas frecuentemente realizada en el mundo, practicándose casi un millón de colectomías anuales en Estados Unidos de Norte América².

La Colectitis Aguda (CA) es la complicación mas frecuente de la ELV y se presenta entre el 14 al 30%² de los pacientes que tienen una enfermedad sintomática con una rango variado de gravedad³, pero este dato depende de la frecuencia local de presentación de la ELV, toda vez que ésta es influenciada por la etnicidad.

La CA se define como la inflamación aguda de la vesícula biliar, causada por la obstrucción mecánica, por un lito o sludge, del tracto de salida del cístico o del mismo cístico. Otras causas, mucho más raras, pueden ser pólipos o tumores de la vesícula, cuerpos extraños o parásitos².

Si bien la CL en la población general, es segura, efectiva y la forma de tratamiento de la CA⁴, existen varias formas de enfrentar este escenario. Una de ellos es la colectostomía esperando a que el proceso inflamatorio disminuya y se opere meses después con el fin de evitar lesiones de vía biliar. Esta forma de manejo solo

debe ser reservada para pacientes gravemente enfermos y que por alguna razón no puedan ser operados^{5, 6}. Ahora bien cuando se plantea la colectomía en forma aguda, esta puede ser realizada precozmente o en forma tardía (3 a 7 días después). La colectomía precoz parece tener ventajas en relación a la tardía y de hecho nuestro grupo de trabajo concuerda con dicha aproximación y tiene publicado una cohorte al respecto (en prensa). Esta forma de manejo parece disminuir la estancia hospitalaria y el número de re internaciones secundarias a la patología de base y por ende costos hospitalarios².

La profilaxis antibiótica, otrora norma en cirugía abierta por ser la CL una cirugía limpia contaminada, ha disminuido su importancia en la era de la laparoscopia, quedando rezagada, por el carácter mínimamente invasivo del procedimiento. No existe evidencia médica actual que avale su uso o su no uso, por ende el objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la profilaxis antibiótica con Cefazolina (cefalosporina de primera generación) en pacientes sometidos a colectomía laparoscópica por Colectitis Aguda.

MATERIAL Y MÉTODO

Metodología de la Investigación: Cohorte Prospectiva

Población: Pacientes mayores de 18 años, sin exclusión de género, con patología litiásica vesicular aguda, diagnosticada mediante

ecografía abdominal, internados en el Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia en el período comprendido entre el 1 de Julio de 2016 hasta el 31 de Diciembre de 2016. No se excluyeron pacientes,

Seguimiento: Todos los pacientes fueron seguidos por 30 días de acuerdo a la CDC a los 7 días en el momento del retiro de puntos, a los 20 y 30 días en visitas programadas y cuando el paciente no acudía a su cita, eran contactados por teléfono.

Criterio de diagnóstico de Colecistitis Aguda Litiásica: Pacientes con dolor abdominal tipo espasmódico localizado en epigastrio e HCD, con irradiación a dorso superior a 6 horas que no cede pese a la administración de antiespasmódicos, con ecografía abdominal que reporta aumento de volumen de la vesícula, cambios inflamatorios, aumento de grosor de la pared (>3mm) con o sin colecciones perivesiculares y litos en su interior inmóviles a los cambios de posición. Usualmente se acompaña de leucocitosis y desvió izquierdo y fiebre¹¹.

Criterio de diagnóstico de Infección del Sitio Quirúrgico: De acuerdo al CDC, estas se definen como aquellas que se suceden 30 días después de la cirugía y comprenden infecciones superficiales, profundas y órgano espacio.

Recolección de datos: Todos los pacientes

considerados en el periodo de estudio fueron reclutados y operados y sus datos fueron incluidos en una base de datos creada para el efecto en SPSS 20, registrándose las variables biogeográficas, clínicas, de laboratorio, ultrasonográficas previas a la cirugía y las variables intra y postoperatorias en evaluación.

Plan de análisis: Se realizó un análisis exploratorio de los datos; se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión (promedios y desviación estándar (DE), y valores extremos). Se aplicó estadística de Chi cuadrado de Pearson y Test Exacto de Fisher para variables categóricas y t de student y anova para variables continuas. Se calculó medidas de riesgo y estadígrafos de fuerza de asociación para ambos grupos.

Hipótesis: La profilaxis antibiótica NO es efectiva en pacientes con colecistitis aguda, sometidos a colecistectomía laparoscópica.

RESULTADOS

Se analizaron 95 pacientes con Colecistitis Aguda divididos en dos grupos, el Grupo A (SIN profilaxis antibiótica) compuesto por 50 sujetos y el Grupo B (CON profilaxis antibiótica) de 45 sujetos. Dentro de los parámetros biodemográficos del total de sujetos, la edad promedio fue de 48 años, el peso de 70 kilos, la talla de 165 cm y el IMC de 27,4 km/m². (Cuadro 1).

Cuadro N° 1
Parámetros Bio demográficos

	Total		Grupo A		Grupo B	
Número (n)	95		50	52,60%	45	47,40%
Genero						
Femenino	47	49,50%	23	46%	24	53,30%
Masculino	48	50,5	27	54%	21	46,70%
Edad (años)	48	±16,424	45	±16,226	54	±16,786
Peso (Kilos)	70	±12,42732	74	±13,363	69	±11,443
Talla (cm)	165	±17,276	162	±23,814	165	±0,73
IMC (kg/m2)	27,4	±4,80518	27,65	±5,844	26,6	±3,351

Sobre las comorbilidades, 33 pacientes (34,70%) presentaron hipertensión arterial sistémica; 15 (15,8%) Diabetes Mellitus; 3 (3,20%) eritrocitosis y 1 (1,10%) hipertiroidismo, lo que quiere decir que 43 sujetos (45,30%) no presentaban patología asociada.

El tiempo operatorio promedio fue de 50 (±22,815) minutos en el total del grupo, en el grupo A fue de 45 min. (±18,460) y en el grupo B fue de 60 min (±24,862).

Dentro los parámetros laboratoriales la leucocitosis promedio del todo el grupo fue de 11,500 x mm³,

sin mostrarse diferencias entre ambos grupos, al igual que el porcentaje de segmentados.

Se clasifico como colecistitis aguda grado I a 69 pacientes (72,6%) y como colecistitis aguda grado II a 26 pacientes (27,4). (Cuadro 2).

Cuadro N° 2
Clasificación de Tokyo de Colecistitis Aguda

	Total	%	Grupo A	%	Grupo B	%
CA Grado I	69	72,6	39	78	30	66,7
CA Grado II	26	27,4	11	22	15	33,3

La clasificación de ASA estratifico a 6 sujetos (6,3%) en ASA tipo I; 76 sujetos (80%) en ASA tipo II y 13 sujetos (13,7%) en ASA tipo III. No se identificaron diferencias en al distribución de los diferentes grados de ASA al interior de ambos grupos.

De acuerdo a las normas de Tokyo⁽¹⁸⁾ se ha clasificado el hilio vesicular en normal, 18 sujetos (18,9%), hilio agudo pero con identificación completa de todas las estructuras en 56 sujetos (58,9%) e hilio congelado en 32 sujetos (33,7%). Los datos de ambos grupos y sus diferencias están en la (Cuadro 3).

Cuadro N° 3
Características del Hilio vesicular

Hilio	N	%	Grupo A	%	Grupo B	%
Normal	18	18,9	7	14	22	48,9
Agudo	56	58,9	34	68	23	51,1
Congelado	32	33,7	9	18	0	0

Del total de sujetos en algún momento de la cirugía, ya sea en forma intencionada o por perforación casual, se han consignado el derrame de bilis en 77 sujetos (81,9%), prácticamente todos del grupo B. Este hecho probablemente condicione el lavado de la cavidad peritoneal que se realizó en 58 sujetos (61,1%) de ambos grupos.

Entre las complicaciones intraoperatorias consignadas, se describe sangrado en 26 sujetos (27,4%), caída de litos dentro de la cavidad peritoneal en 24 sujetos (25,39%). Los datos de ambos grupos se encuentran representados en el (Cuadro 4).

Cuadro N° 4
Complicaciones Intra-operatorias

Complicaciones IOP	N	%	Grupo A	%	Grupo B	%
Ninguna	45	47,4	35	70	10	22,2
Sangrado	26	27,4	6	12	20	44,4
Caída de Litos	24	25,39	9	18	15	33,3

El porcentaje de conversión a cirugía abierta es de 9 sujetos (9,5%), todos en el grupo B .

El retiro de la vesícula biliar de la cavidad peritoneal en bolsa se realizó en 41 sujetos (43,2%); distribución parecida a la de ambos grupos.

El drenaje subhepático se realizó en 66 sujetos (69,5%) del total de sujetos, dividido en 26 sujetos (52%) en el grupo A y 40 sujetos (88,9%) en el grupo B.

Sobre la infección del sitio operatorio (ISO); esta se presentó en 47 sujetos (49,5%) del total de 95 pacientes, divididos en el grupo A en 30 sujetos (60%) y 18 en el grupo B (40%). El OR calculado es de 0,444 (IC 95% 0,195 – 1,011). Sobre la clasificación del tipo de ISO, se estratifico en ISO tipo I en 39 sujetos (82,9%) en el grupo A y 8 sujetos (17,1%) en el grupo B. La ISO tipo II no se registro en el grupo A y 8 sujetos (17,8%) en el grupo B. (Cuadro 5).

Cuadro N° 5: Infección del Sitio Operatorio y Clasificación

ISO	N	%	Grupo A	%	Grupo B	%
Ninguna	48	50,5	30	31,6	18	18,9
ISO	47	49,5	20	21,1	27	28,4
Tipo de ISO (n=47)						
ISO tipo I	39	82,9	20	42,6	19	40,4
ISO tipo II	8	17,1	0	0	8	17

Sobre la localización de la infección de los 47 pacientes con ISO, 44 sujetos (93,6%) se localizaron en el puerto umbilical y solo 3 sujetos (6,4%) se localizaron en epigastrio. La ISO se presentó a los 7 días en 39 sujetos (82,9%) y solo 8 sujetos (17,1%) a los 14 días. No se registraron eventos a los 21 o 30 días pese a que la cohorte siguió hasta esta temporalidad.

La estancia hospitalaria total fue de 6 días ($\pm 3,689$), en el grupo A de 6 días ($\pm 2,436$) y 9

días ($\pm 4,141$) en el grupo B. Si solo se evalúa la estancia postoperatoria, esta fue de 3 días promedio ($\pm 2,595$) en el grupo A y de 3 días promedio ($\pm 4,141$) en el grupo B.

No se registraron lesiones del ducto biliar ni mortalidad en esta serie.

DISCUSIÓN

Desde hace muchos años, nuestro grupo de trabajo estuvo interesado en un aspecto tan sencillo como la profilaxis antibiótica en el curso de la CL, hecho que produjo la publicación de una revisión sistemática de la literatura⁷, donde ya encontramos un vacío del conocimiento en relación a la profilaxis antibiótica en CA, que probablemente era ocultado detrás de la actitud empírica basada en la práctica habitual y que no tiene asidero en la Medicina Basada en la Evidencia. En dicho trabajo nosotros concluimos que la profilaxis antibiótica en el curso de una cirugía laparoscópica por patología crónica, no tenía cabida, pero también concluimos que no había evidencia científica alguna en patología aguda ni en exploración de vía biliar por laparoscopia.

Detrás de nuestro artículo, se presentaron otros⁸⁻¹⁰ que incluían prácticamente a los mismos artículos primarios, por ende obtenían similares resultados.

Las guías clínicas sugieren que el tratamiento antibiótico debe ser instaurado de manera precoz en el curso del manejo de los pacientes con colecistitis Aguda, en casos de enfermedad complicada o manejo médico y/o colecistectomía retrasada¹¹. Queda claro que el inicio del proceso es eminentemente mecánico y que después por la obstrucción del cístico o del tracto de salida del cístico podría sobre agregarse infección y progresar a empiema vesicular. Como se entenderá no con carácter profiláctico, objetivo de nuestro estudio, sino terapéutico¹², con un tiempo máximo postoperatorio de 4 días toda vez que se realizó la colecistectomía precoz¹³. Por otro lado un meta-análisis de 13 ensayos clínicos, señala que el tratamiento antibiótico no demuestra mayores ventajas en el curso del manejo médico de una CA¹⁴.

Cuando se aborda la profilaxis antibiótica, hay estudios^{2, 4, 7, 9, 10, 15} con buena metodología

de la investigación que NO sustentan el uso de cefazolina cuando la patología de base es crónica o en cirugía electiva, quedando en el limbo el verdadero rol en la colecistitis aguda. Por otro lado las guías clínicas sugieren usar antibióticos profilácticos en caso de poblaciones de alto riesgo¹⁶, amparados en este vacío del conocimiento, conociéndose estas como mayores de 80 años, diabéticos, neoplásicos o inmunodeprimidos^{3, 10}.

Por otro lado los pacientes seniles, diabéticos e inmunodeprimidos requieren cirugía de urgencia y además presentan clínica solapada y de difícil diagnóstico¹¹.

Una de las formas de abordaje de la CA es no operar en agudo, sino esperar a que los síntomas remitan, lo que condiciona a que los síntomas biliares reaparezcan en el 70 - 88% de los casos en el siguiente año, complicándose en el 24% con obstrucción del ducto biliar y 6% con pancreatitis^{3, 11}. Por otro lado el tratamiento observador versus la cirugía determina que en un seguimiento de 14 años, todos los pacientes terminan en operación, quedando el tratamiento quirúrgico como la única opción¹⁷. Esta forma de abordaje podría estar limitada solo a pacientes que no puedan ser operados por alguna condición grave que impida la colecistectomía definitiva temprana^{5, 6}. La colecistostomía percutánea no puede ser recomendada como parte de un protocolo de rutina en el tratamiento de la CA¹¹.

Si partimos de la condición de que la CA es una condición heterogénea, la estratificación es muy importante. Pese a que ninguno de los sistemas o escores clínicos ha sido validado para determinar el riesgo quirúrgico, este aspecto fue abordado por la clasificación de Tokyo¹⁸, asumiendo las debilidades que presenta³, ha sido aceptada globalmente al menos como punto de partida, pese a que no incluye determinantes sugeridos en otros escores, sino las características de inflamación local y condición del paciente. Otro sistema que también puede usarse para estratificar la posibilidad de riesgo o complicación en el paciente quirúrgico esta descrita por la ACS-NSQIP⁴.

La colecistectomía laparoscópica precoz, realizada antes de los 3 días, ha sido demostrada

en varios estudios como la forma adecuada del manejo de la CA en los grados I y II de la clasificación de Tokyo^{11,19-21} quedando solo para el análisis la CA tipo III de la clasificación de Tokyo donde concluyen que debe ser abordada en forma urgente, especialmente en las formas enfisematosas, pero hay discusión sobre la vía laparoscópica o abierta²², toda vez que la gran migración bacteriana que caracteriza a la creación de pneumoperitoneo produciría sepsis mayor.

Un meta-análisis comparativo de colecistectomía precoz versus tardía que incluye 5 ensayos clínicos con 451 pacientes, compara ambos abordaje en términos de lesiones de vía biliar y conversiones y concluye que no existen diferencias significativas²³. Entonces la mejor forma de tratamiento de la CA debe ser considerada en base al grado de inflamación de la vesícula, la condición del paciente con sus comorbilidades¹¹.

El abordaje laparoscópico ha disminuido mucho la infección del sitio operatorio (ISO) no solo por su carácter mínimamente invasivo, sino por la mínima contaminación, por lo tanto si bien la colecistectomía laparoscópica es una cirugía

limpia contaminada, los porcentajes de infección son iguales a los de cirugías limpias. Desde ese punto de vista, la profilaxis antibiótica no está indicada⁷⁻⁸, pero no existe evidencia médica disponible sobre la CA, por ende este trabajo muestra un valor neutro a dicha conducta terapéutica, sabiendo que no es solo la profilaxis antibiótica, sino el grado de contaminación en el momento de la extracción de la vesícula, los responsable de una eventual ISO, pero que la profilaxis *per se* no es suficiente y debe ser complementada con dispositivos de extracción vesicular o bolsas.

CONCLUSIÓN

La administración de Cefazolina en forma profiláctica, parece no disminuir la probabilidad de infección del sitio operatorio en colecistitis aguda abordada por laparoscopia.

Conflictos de Interés: El grupo de trabajo declara que NO tiene ningún conflicto de interés y que el trabajo fue realizado con recursos propios y el manuscrito producido y consensuado y revisado por todo los miembros.

REFERENCIAS

1. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, Silecchia G, Bergamini C et al. Laparoscopic Cholecystectomy: a Consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:29-53.
2. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surg Clinics of NA* 2014;94:455-70.
3. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann B, Fingerhut A, Catena F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J of emergency Surgery* 2016;11:25-47.
4. 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* 2016; nov 10 (Epub ahead of print).
5. Kortram K, de Vries Reilingh TS, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Boerma D. Percutaneous drainage for acute calculous cholecystitis. *Surg Endoscopy* 2011;25:3642-46
6. Gulaya K, Desai SS, Sato K. Percutaneous Cholecystectomy: Evidence-Based current clinical practice. *Seminars in interventional Radiolog* 2016;33:291-6
7. Claros N, Manterola C, Vial M, Sanhueza A, Grupo MINCIR. Efectividad de la profilaxis antibiótica en el curso de la colecistectomía laparoscópica. Revisión sistemática de la literatura. *Rev. Chilena de Cirugía* 2007;59(5):353-359
8. Choudhary A, Bechtold ML, Puli SR, Othman MO, Roy PK. Role of prophylactic antibiotic in laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointestinal Surg* 2008;12:1847-53.
9. Ruangsri S, Laohawiriyakamol S, Sunpaweravong S, Mahattanobon S. The efficacy of cefazolin in reducing surgical site infection in laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized double-blind controlled trial. *Surg endoscopy* 2015;29:874-881
10. Yanni F, Mekhail P, Morris-Stiff G. A selective antibiotic prophylaxis poly for laparoscopic cholecystectomy is effective in minimising infective complications. *Ann R Coll Engl* 2013;95:345-48.

11. Campanille FC, Pisano M, Coccolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute Cholecystitis: WSES position statement. *World J of Emergency Surgery* 2014;9:58-63
12. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1)60-70.
13. Rodriguez-Sanjuan JC, Casella G, Antolin F, Castillo F, Fernandez-Santiago R, Riaño M, Herrera LA, Gómez-Fleitas M. How long is antibiotic therapy necessary after urgent Cholecystectomy for acute Cholecystectomy. *J. Gastrointestinal Surg* 2013;17:1947-52.
14. Koti RS, Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbeck Arch Surg* 2015;400:403-19
15. Darkahi B, Videhult P, Sandblom G, Liljeholm H, Ljungdahl M, Rasmussen C. Effectiveness of antibiotic prophylactic in cholecystectomy: A prospective population – based study of 1171 cholecystectomies. *Scandinavian J of Gastroenterology* 2012;47:1242-46.
16. Najjar PA, Smink D. Prophylactic Antibiotic and prevention of surgical site infection. *Surg Clinics of NA* 2015;95:269-83.
17. Schmidt M, Sondenna K, Verrhus M, Berhane T, Eide GE. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with 14 years follow up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg* 2011;28(4)270-6.
18. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20:1–7.
19. Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE, Ashle SW. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecistectomy for treatment of acute cholecystitis. *Am Surg* 2000;66(9) 896-900.
20. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of prospective randomized trial. *J Gastrointestinal Surg* 2003; 7:642-5.
21. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecistitis a prospectie randomized trial. *Surg Endosc* 2004;18:1323-7.
22. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlato G, Pietrantonj CD, Manzoni G, Cordiano C. Laparoscopic Cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A metanalysis of results. *Surg Endosc* 2008;22:8-15.
23. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trial son the safety and effectiveness of early Versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br. J Surg* 2010;97:141-150