

Acceso a colecistectomía en un programa de tamizaje ecográfico de coleditiasis en centros de medicina familiar

CONSTANZA BAY^a, MARCIA OCARES¹, FERNANDO TOLEDO, NICOLÁS BARTICEVIC², ISABEL MORA³, FRANCISCA VILLOUTA², FRANCISCO CRUZ³, KLAUS PUSCHEL², JUAN FCO. MIQUEL¹

Access to cholecystectomy among patients attended at primary family health centers

Background: Cholelithiasis (CL) represents a major health burden in Chile, with rates of cholecystectomy (CCT) of ~40.000 per year. The explicit health care guaranties (GES) program includes prioritized CCT for CL carriers between 35 and 49 years of age. **Aim:** To assess the access and opportunity of CCT in a screening program of CL in Family Medicine Centers, according to the age of the patients. **Material and Methods:** A systematic ultrasound screening program of CL was developed in Family Medicine Centers ANCORA-UC between March 2009 and March 2013 during which 1.450 individuals were assessed, (80% women) and 281 were identified as having CL (19.4%). After a minimum follow up interval of six months, patients with CL were contacted and surveyed by phone. They were categorized as being beneficiaries of the GES program (those aged between 35 to 49 years) or not (those aged < 35 o > 49 years). **Results:** Two hundred thirteen patients were contacted (76%), 81 beneficiaries of the program and 132 non-beneficiaries. The attending physician indicated CCT to 191 patients (89.6%). During a mean follow-up time of 641 days/person, 100 patients had CCT, 11% of which were emergency interventions due to complications. A greater proportion of program beneficiaries than non-beneficiaries had an elective CCT (74 and 21% respectively). The waiting interval for elective CCT was longer in non-beneficiaries compared with beneficiaries (340 ± 247 and 229 ± 201 days respectively). Only 46% of the elective CCT in GES patients were done within deadlines determined by the program (≤ 150 days). **Conclusions:** The age of patients at the moment of CL diagnosis conditions the access and opportunity to CCT. Beneficiaries of the explicit health care guaranties program have higher rates of cholecystectomy with less waiting time.

(Rev Med Chile 2016; 144: 317-324)

Key words: Access, and Evaluation; Cholelithiasis; Cholecystectomy; Health Care Quality.

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aEstudiante de Medicina Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fuente de apoyo financiero: Este estudio ha sido financiado parcialmente por el proyecto Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico, Fondecyt, N°1130303 a JFM. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 17 de abril de 2015, aceptado el 1 de diciembre de 2015.

Correspondencia a:
Dr Juan Francisco Miquel P.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Alameda 340, Santiago de Chile.
Teléfono: 56-2-3543820
jfmiquel@med.puc.cl

La coleditiasis por cálculos de colesterol (CL) es una enfermedad altamente prevalente en la población adulta chilena, afectando al 35% en la población mapuche y al 27% en la hispana^{1,2}. Las mujeres chilenas se encuentran entre las de más

alto riesgo en el mundo, con una prevalencia que supera el 60% a partir de los 50 años de edad^{3,4}.

La CL puede permanecer asintomática o desarrollar diferentes complicaciones clínicas, desde un cólico biliar simple hasta cáncer de vesícula

biliar (CVB). Se acepta que la CL es el principal factor de riesgo para desarrollar CVB⁵. Chile posee además una de las tasas de mortalidad por CVB más altas del mundo, siendo actualmente la segunda causa de muerte oncológica entre las mujeres chilenas⁶. El CVB es en general de diagnóstico tardío y de mal pronóstico. Sin embargo, los CVB incipientes diagnosticados en forma incidental en colecistectomías (CCT), tienen una sobrevida cercana al 90% a cinco años⁷⁻¹¹. Dado que la CL sintomática es el principal factor de riesgo de CVB, la CCT oportuna ha sido propuesta como la principal estrategia de prevención primaria de CVB¹¹⁻¹⁴.

No obstante, no existe evidencia directa de la efectividad de programas de tamizaje de CL, que incluyan la CCT profiláctica de los casos positivos, sobre la mortalidad del CVB. Sin embargo, se ha demostrado una relación inversa entre las tasas de CCT y la incidencia o mortalidad por CVB, lo que ha proporcionado sustento a la propuesta de utilizar esta estrategia como medida de prevención primaria. Además, se han realizado estudios de costo-efectividad y modelos estadísticos que sugieren que la CCT profiláctica en grupos de mayor riesgo sería efectiva para disminuir la mortalidad por CVB en Chile^{8,11,15,16}.

Dado este contexto epidemiológico el MINSAL incorporó la CL al programa GES-AUGE el año 2006, garantizando que todo beneficiario entre 35 y 49 años sintomático con sospecha de CL, tiene acceso (derecho a recibir la intervención) a confirmación diagnóstica oportuna en 60 días (el 2013 se disminuye a 30 días) mediante ecotomografía abdominal. Luego, todo paciente con CL tiene garantía de oportunidad (derecho a recibir la atención garantizada dentro de plazos establecidos) de CCT dentro de los siguientes 90 días a partir de la confirmación diagnóstica, con un plazo total de resolución clínica de 150 días (el 2013 se reduce a 120 días). Además, en pos de aumentar el diagnóstico precoz de CL la Guía Clínica 2010 del MINSAL recomienda solicitar ecotomografía abdominal a las mujeres de 40 años con factores de riesgo de CL⁵. Sin embargo, esta recomendación de tamizado no se ha implementado en nuestro país en forma sistemática y se desconoce su impacto sobre el acceso a tratamiento oportuno.

No existen estudios a la fecha que evalúen los resultados de un programa de tamizado preventivo en el contexto de un programa GES que garantiza

acceso a CCT. Así, el objetivo de este estudio fue implementar un programa piloto ecográfico para tamizado de CL en Centros de Medicina Familiar y evaluar la tasa y oportunidad de CCT en función de la edad de pacientes portadores de CL.

Pacientes y Métodos

Población estudiada

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se desarrolló un programa de tamizado ecográfico sistemático y estandarizado de patología vesicular en los Centros de Medicina Familiar ANCORA-UC, correspondiente a los consultorios San Alberto Hurtado y Madre Teresa de Calcuta en la comuna de Puente Alto, y Juan Pablo II en la comuna de La Pintana. De la población inscrita en los centros se obtuvo una cohorte de 4.000 personas, 80% mujeres y de edades preferentes entre 38 a 42 años y 50 a 75 años y que no tuviesen antecedentes de CCT. Se efectuó una invitación telefónica sistemática entre marzo de 2009 y marzo de 2013. A todos los pacientes que aceptaron participar se les realizó una ecografía hepatobiliar con Equipo Toshiba Famio-8, transductor convexo 3,5 MHz (SSA-530A), efectuada por médicos familiares (FV, IM, NB) y gastroenterólogo (JFM) capacitados por el Departamento de Radiología. Los criterios diagnósticos de ausencia o presencia de CL fueron definidos de acuerdo a criterios ecográficos estándares^{17,18}. Se evaluaron 1.450 individuos sin CCT previa, de los cuales 281 eran portadores de CL (19,4%). Estos últimos fueron motivo de estudio de seguimiento.

Seguimiento

A todo paciente portador de CL se le derivó a su médico familiar tratante, quien decidía la pertinencia de derivación a CCT al centro terciario respectivo. Luego, los pacientes tuvieron un tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses, el cual se realizó hasta noviembre de 2013. Los sujetos fueron contactados telefónicamente y se les aplicó una encuesta estandarizada. Además, se hizo una revisión de ficha clínica electrónica OMI utilizada en los centros ANCORA. El evento primario a evaluar fue el acceso a tratamiento mediante CCT, como también sexo, edad, indicación de CCT, si ésta fue de urgencia o electiva y centro salud

donde se realizó la operación. Los pacientes fueron categorizados en dos grupos etarios, GES (35 a 49 años) y No-GES (< 35 o > 49 años) y se comparó entre ambos grupos la tasa de CCT, el tiempo de latencia transcurrido desde el diagnóstico hasta la CCT, las cirugías realizadas en plazo GES y la proporción de pacientes en lista de espera.

Análisis estadístico

Los valores de las variables continuas entre ambos grupos fueron comparadas mediante test de t de Student no pareado o Mann-Whitney rank sum test. Para comparación de variables categóricas se aplicó test de χ^2 y tablas de contingencia. Se efectuó un análisis Kaplan-Meier para la proporción de cirugías en función del tiempo y según grupo etario. Las diferencias fueron consideradas como significativas para un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa Prisma (GraphPad Prism V5.03).

Resultados

De los 281 pacientes con diagnóstico de CL en el programa de tamizado, se logró contactar para seguimiento a 213 pacientes (76%) (Figura 1). El

89,6% fueron mujeres (191) y 10,3% (22) hombres. Cinco pacientes habían fallecido durante el período de seguimiento, de los cuales se obtuvo el certificado de defunción. Las causas de muerte registradas no tuvieron relación aparente con patología biliar, y todos se atribuyeron a patologías neoplásicas.

La Tabla 1 describe los datos generales de los pacientes contactados según su grupo etario, 81 fueron edad GES (38,0%) y 132 edad No-GES (61,9%). El promedio de edad fue significativamente menor para pacientes GES (41,3 vs 57,3 años). El grupo GES se compuso exclusivamente

Tabla 1. Características generales de pacientes con diagnóstico ecográfico de coleditiasis en el estudio de tamizado y seguimiento

	Edad AUGE	Edad NO-AUGE
N° (%)	81 (38,03)	132 (61,97)
Edad (años)	41,3 ± 3,4	57,3 ± 9,8**
Sexo Femenino (%)	100	83,3*
Seguimiento días/persona	736,6	583,0*

**p < 0,01; *p < 0,05.

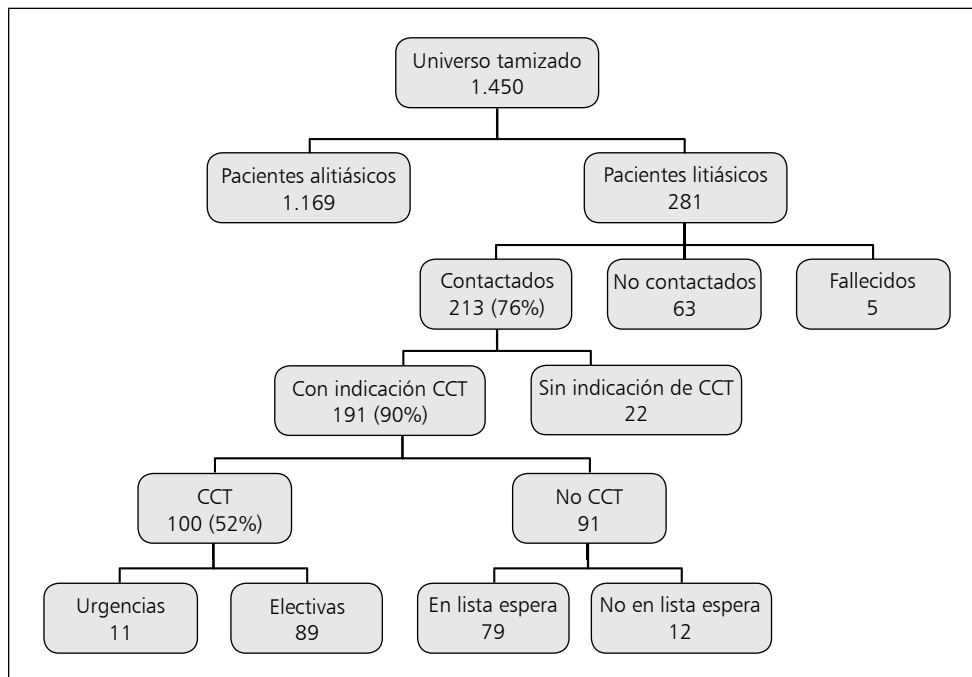


Figura 1.

de mujeres, mientras que el grupo No-GES contiene un porcentaje discretamente menor (83,3%, $p < 0,05$). El tiempo de seguimiento días/persona fue de 736,6 para el grupo GES y 583 días para el grupo No-GES.

De los pacientes contactados, 191 (89,67%) recibieron indicación de CCT, de los cuales 100 (52%) habían sido sometidos a cirugía durante el seguimiento. De estos, 11 fueron operados de urgencia, 9 por cólicos biliares complicados y 2 por pancreatitis agudas. Las 89 CCT restantes fueron realizadas de forma electiva (Figura 1). La Figura 2 muestra los hospitales de la Región Metropolitana donde se llevaron a cabo las CCT. La mayoría se operó en el Hospital Padre Hurtado (27%) y el Hospital Sótero del Río (63%) y un pequeño porcentaje en otros hospitales del SNS o clínicas privadas.

El porcentaje de CCT electivas ($n = 89$) en función de la edad de los pacientes se muestra en la Figura 3A. El 74% de los pacientes GES fueron operados en contraste con sólo 21% de los pacientes No-GES, diferencia altamente significativa ($p < 0,0001$). Para analizar la probabilidad de CCT en ambos grupos etarios en función del tiempo de seguimiento, se realizó un análisis Kaplan-Meier (Figura 3B). La probabilidad de acceder a CCT en los pacientes GES es significativamente mayor y a su vez más precoz en comparación con los No-GES ($p < 0,0001$).

El tiempo de espera promedio de los pacientes entre el diagnóstico de CL y la CCT electiva se describe en la Figura 4A y fue significativamente menor en pacientes GES que en No-GES ($229,5 \pm 201,2$ y $340,1 \pm 247,7$ días respectivamente, $p = 0,02$). La Figura 4B muestra el porcentaje de pacientes operados dentro del plazo garantizado por el programa GES-AUGE, el cual era de 150 días hasta fines de 2013. Un 46,6% (28/60) de los pacientes GES fueron operados en este plazo, en contraste con sólo 13,8% (4/29) de los No-GES ($p < 0,005$).

Un total de 113 (53%) pacientes reportaron no haber sido operados durante el período de seguimiento. De estos, a 22 no se les indicó derivación a atención terciaria para CCT (Figura 1), siendo 90% pacientes No-GES. De los 91 pacientes restantes, 79 (86,8%) se encontraban en lista de espera para CCT, siendo 84,8% de ellos No-GES con un promedio de edad de $56,2 \pm 9,9$ años. 12 pacientes (13,2%) no estaban en lista de espera por abandono de controles médicos o por decisión propia.

La Figura 5A muestra el porcentaje de pacientes que tenían indicación de CCT y estaban en lista de espera. Sólo 14% de los pacientes GES estaba en lista de espera, en comparación con 50% de los No-GES ($p < 0,001$). La Figura 5B muestra el tiempo que estos pacientes llevaban en lista de espera, con una media de 770 días en los GES y 560 días en los No-GES ($p < 0,05$).

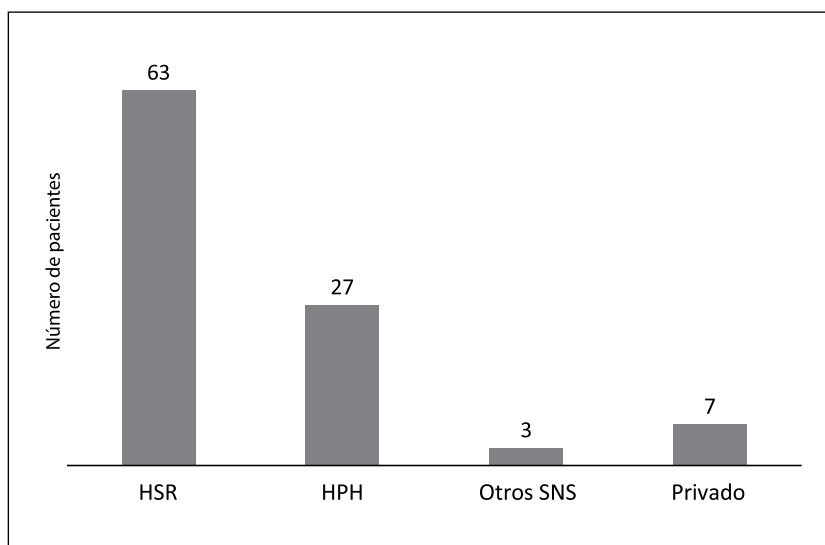


Figura 2.

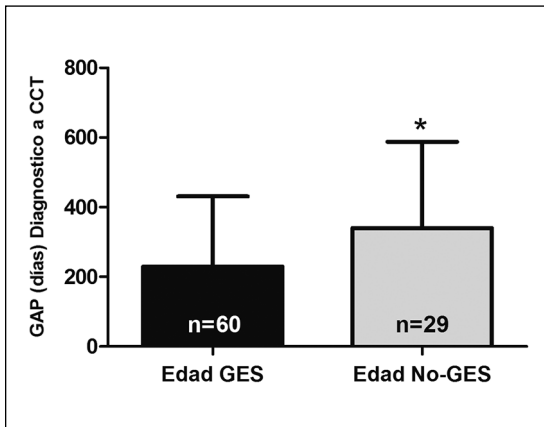


Figura 3a.

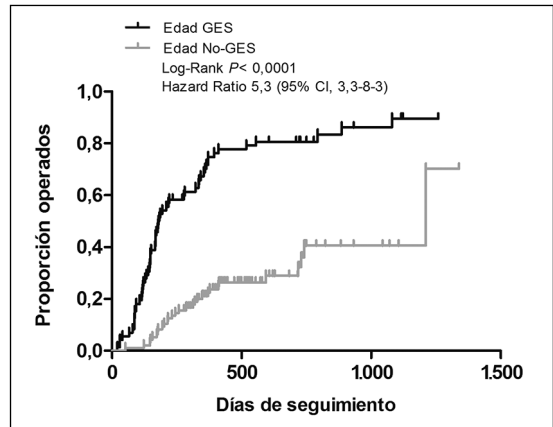


Figura 3b.

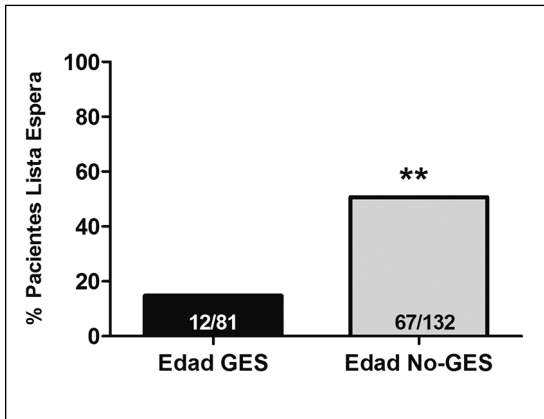


Figura 4a.

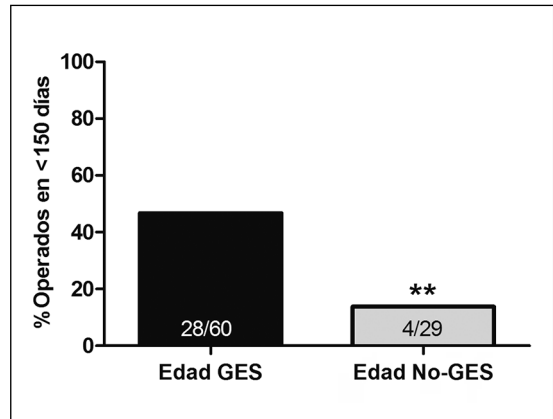


Figura 4b.

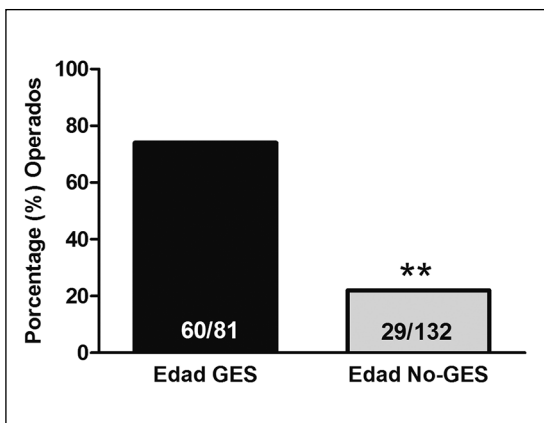


Figura 5a.

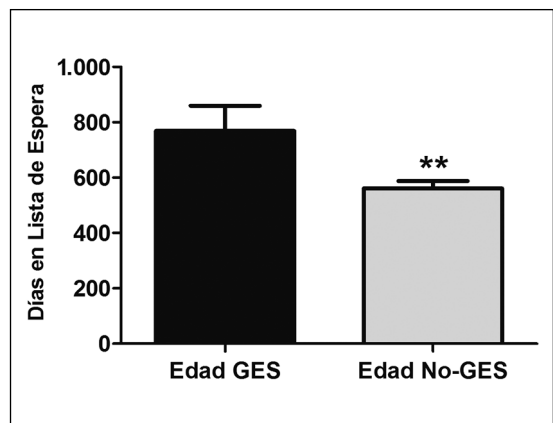


Figura 5b.

Discusión

Actualmente no existen estudios en Chile que analicen la oportunidad y acceso a la CCT en pacientes diagnosticados mediante un programa de tamizaje. En el presente estudio evaluamos las tasas de CCT en individuos portadores de CL detectados en un programa de tamizado ecográfico, en el contexto actual de nuestro Sistema de Salud.

Existe una recomendación del MINSAL para tamizaje en personas consideradas de alto riesgo de CL y CVB. Sin embargo, el acceso oportuno a CCT en pacientes beneficiarios del SNS requiere de mayores estudios. Nuestro estudio muestra que las tasas de CCT son inferiores a las esperadas. Del total de pacientes con CL contactados y con indicación de CCT, sólo 52% habían sido operados dentro del tiempo de seguimiento, que fue mayor o igual a seis meses en cada paciente, considerando el plazo que garantiza el programa GES de 150 días.

De los 100 pacientes sometidos a CCT, once fueron operados de urgencia por CL complicadas. Dentro de estas, 9 fueron por complicaciones graves con elevadas tasas de morbimortalidad^{19,20}. Esto indica que hay un porcentaje significativo (11%) de pacientes que se complican estando en lista de espera, escenario que es prevenible con CCTs electivas oportunas que tienen menores tasas de complicaciones que las de urgencia²¹⁻²³.

Respecto a las cirugías electivas, este estudio evidencia que hay una significativa diferencia en la oportunidad de acceso a la CCT de acuerdo a la edad de los pacientes. El 74% de las CCT electivas correspondió a pacientes GES y sólo 21% a pacientes No-GES. El mayor acceso de los pacientes GES refleja probablemente el impacto de la incorporación del programa GES-AUGE. Esta intervención es positiva en el sentido que garantiza CCT priorizada para los pacientes en edades de elevada prevalencia de CL. Sin embargo, no considera que los mayores de 50 años son el grupo con mayor riesgo de ser portadores de CL y desarrollar CVB^{7,24-26}. En este contexto, el gobierno anunció el año 2015, un plan extraordinario para la reducción de listas de espera de pacientes no garantizados por el GES. Este propone entregar atención a 43% de las personas que esperan resolver patologías desde el 2012 o con anterioridad y la colelitiasis es una de las patologías incluidas en este beneficio.

Este estudio no evaluó la incidencia de CVB incidental en los pacientes operados, dado que no se contempló el estudio sistemático de las biopsias de las vesículas biliares. Se ha demostrado que en Chile, la presencia de CVB incidental en CCT por CL, generalmente en estadíos tempranos y por lo tanto de buen pronóstico, puede fluctuar entre 0,2 y 3% de los casos, incidencia que incrementa en función de la edad^{25,27-30}. Así, la CCT oportuna parece ser por ahora la única intervención que pudiera disminuir la incidencia de este cáncer^{7,31-33}. En el presente estudio no hubo mortalidad vinculada a CVB.

En relación al tiempo de espera que transcurrió entre el diagnóstico de CL y la CCT este fue significativamente menor para pacientes GES. Estos se operaron más y en forma más precoz u oportuna que los pacientes No-GES. Si se considera el mayor tiempo de espera y las menores tasas de CCT, en pacientes No-GES se puede especular que este grupo está actualmente en una situación de mayor vulnerabilidad a desarrollar complicaciones secundarias a CL. Sin embargo, al menos en el tiempo de seguimiento de este estudio, el porcentaje de complicaciones reportadas fue similar en ambos grupos. Es necesario efectuar estudios con seguimiento a más largo plazo para definir las tasas de complicaciones en pacientes chilenos con CL.

Estudios de historia natural de CL en países con prevalencias menores de CL y bajas tasas de CVB, demuestran que las tasas de conversión de litiasis silente a sintomáticas es de aproximadamente 2-4% anual y la conversión a complicaciones es de aproximadamente 0,7-3% anual³⁴. Estas evidencias han permitido definir en esos países a la CL asintomática como una condición benigna y las guías clínicas recomiendan no efectuar CCT en asintomáticos^{34,35}. Sin embargo, en Chile la historia natural de la enfermedad por CL no ha sido estudiada en forma sistemática. Estudios preliminares de nuestro grupo sugieren que la tasa de conversión es de aproximadamente 5% anual en un seguimiento a 7 años³⁶, y que 50% de los pacientes litiásicos chilenos desarrolla síntomas y/o complicaciones en el transcurso de su vida⁴. Este escenario epidemiológico permite apoyar en Chile una recomendación más intervencional con CCT oportunas en pacientes de elevado riesgo incluso asintomáticos^{37,38}.

Cabe destacar que el programa GES garantiza CCT en un plazo de 150 días para pacientes entre

35 y 49 años con diagnóstico de CL. En el presente estudio sólo 46,6% de los pacientes GES y 13,8% de los pacientes No-GES fueron operados dentro de este plazo. Las causas por las cuales más de 50% de los pacientes GES no se operaron en plazos garantizados, no es factible de aclarar en este estudio. Tampoco es posible proyectar este resultado a otras comunas o regiones de nuestro país. Lo que sí podemos asegurar, es que no existen en Chile programas implementados de tamizado de CL en grupos de elevado riesgo y este trabajo representa una experiencia piloto en este sentido. A su vez, sabemos que la implementación del programa GES para CCT, no se ha asociado a un incremento significativo de tasas de CCT en el SNS, las cuales se mantienen en 40 a 50 mil por año^{39,40}. Nuestro trabajo sugiere que la implementación del programa garantizado sólo ha modificado la edad de la población que es priorizada e intervenida, beneficiando a pacientes entre 35 y 49 años y postergado a pacientes que no están en este grupo etario.

La mayoría de los pacientes de este estudio se operaron en los hospitales de derivación del SNS que les correspondía por residencia. De los 113 pacientes que aún no habían sido operados, 22 no tenían indicación de CCT por criterio de sus médicos tratantes principalmente por patologías concomitantes. De los pacientes restantes, la mayoría se encontraban en lista de espera, siendo estos en más de 80% mayores de 50 años.

En conclusión, este estudio de tamizado de CL, efectuado en una cohorte relativamente pequeña de pacientes adultos en Centros de Medicina Familiar ANCORAS, muestra que los pacientes en edad GES para indicación de CCT, se operan en mayor proporción y más oportunamente que los pacientes No-GES de mayor edad. Un porcentaje significativo (50%) de pacientes No-GES de edades mayores y por lo tanto en mayor riesgo a desarrollar CVB, no son operados dentro de un plazo de aproximadamente un año posterior al diagnóstico. Es necesario efectuar mayores estudios a nivel nacional para definir el impacto a largo plazo de programas de tamizado de patología vesicular y acceso a CCT en pacientes beneficiarios de nuestro Servicio de Salud Pública con diagnóstico de CL.

Agradecimientos: Los autores agradecen la participación de todos los pacientes de los Centros de Medicina Familiar ANCORAS que aceptaron

participar voluntariamente en este estudio de tamizado de patología vesicular y seguimiento posterior. Agradecemos a su vez la generosa colaboración de secretarías, auxiliares y enfermeras de los centros ANCORA que colaboraron con el agendamiento y contacto con los pacientes.

Referencias

1. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115 (4): 937-46.
2. Diehl A. Gallstone disease in mestizo Hispanics. *Gastroenterology* 1998; 115: 1012-4.
3. Nervi F, Duarte I, Gómez G, Rodríguez G, Del Pino G, Ferrerio O, et al. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer* 1988; 41 (5): 657-60.
4. Covarrubias C, Valdivieso VFN. Epidemiology of gallstone disease in Chile. *Epidemiology and prevention of gallstone disease* Ed, L Capocaccia et al MTP Press Lancaster 1984: 26-30.
5. Chile MdSGd. Guía Clínica. Colecistectomía Preventiva en Adultos de 35 a 49 años. Serie de Guías Clínicas MINSAL. 2010.
6. Chen W, Endoh K, Yamamoto M. International comparison of the mortalities of biliary Tract Cancer. *J Aichi Med Unive Assoc* 1990; 18: 187-92.
7. Roa EI, de Aretxabala UX, Araya OJC, Villaseca HM, Roa SJ, Guzmán GP. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar: Estudio clínico-patológico y pronóstico de 196 casos. *Rev Med Chile* 2001; 129 (10).
8. 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 Med Chile* 1975; 103: 541-4.
9. Covarrubias FC, Del Pino MG, Ferreiro PO, Nervi O. F. Epidemiología e historia natural de la litiasis biliar: implicancias para el manejo clínico de la enfermedad. *Rev Med Chile* 1992; 120 (4): 432-8.
10. Csendes ACP, Burdiles P. Seguimiento a largo plazo de pacientes con colecistolitis asintomática y sintomática, no operados. *Rev Med Chile* 1996; 124 (10): 1219-24.
11. Nervi F. [Cancer of the gallbladder in Chile]. *Rev Med Chile* 2001; 129 (9): 979-81.
12. Shrikhande SV, Barreto SG, Singh S, Udwardia TE, Agarwal AK. Cholelithiasis in gallbladder cancer: coincidence, cofactor, or cause! *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (6): 514-9.

13. Serra ICJ, Valdivia G, Del Pino G, Nervi F. Has gallbladder cancer mortality decreased in Chile? *Rev Med Chile* 2001; 129: 1079-84.
14. Roa I, de Aretxabala X, Roa J, Araya JC, Villaseca M, Guzmán P, Burgos L. Is gallbladder cancer a disease with bad prognosis? *Rev Med Chile* 2002; 130: 1295-302.
15. Szot MJ. Análisis epidemiológico de la mortalidad por tumores sólidos en la Región Metropolitana, Chile, 1999. *Rev Med Chile* 2003; 131 (6): 641-9.
16. DEIS M. Indicadores Básicos de Salud 2009. 2007.
17. Cholelithiasis TRGftEaPo, (GREPCO). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. *Hepatology* 1988; 8 (4): 904-6.
18. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology* 1987; 7 (5): 913-7.
19. Roseano M1 LS, Calligaris L, Ursic I, Cuvuello A, Liguori G. The multidisciplinary management of acute pancreatitis: a review of 244 cases. *Ann Ital Chir* 2004; 75 (4): 443-53.
20. Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B.. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (1): 50-60.
21. Gurusamy KS KR, Fusai G, Davidson BR. <Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic.pdf>.
22. Hartwig W, Buchler MW. Acute cholecystitis: early versus delayed surgery. *Adv Surg* 2014; 48: 155-64.
23. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmuller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013; 258 (3): 385-93.
24. Andía KM, Gederlini GA, Ferreccio RC. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134: 565-74.
25. Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, et al. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2: S20.
26. Uribe M, Heinet C, Brito F, Bravo D. Actualización en cáncer de vesícula biliar. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24 (4): 638-43.
27. Tian YH, Ji X, Liu B, Yang GY, Meng XF, Xia HT, et al. Surgical Treatment of Incidental Gallbladder Cancer Discovered During or Following Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg* 2014.
28. Isambert M, Leux C, Metairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148 (2): e77-84.
29. Otero JC, Proske A, Vallilengua C, Lujan M, Poletto L, Pezzotto SM, et al. Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13 (6): 562-6.
30. Mori T, Souda S, Hashimoto J, Yoshikawa Y, Ohshima M. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed by laparoscopic cholecystectomy: a clinicopathological study. *Surg Today* 1997; 27 (8): 710-3.
31. Kai K, Aishima S, Miyazaki K. Gallbladder cancer: Clinical and pathological approach. *World J Clin Cases* 2014; 2 (10): 515-21.
32. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118 (7): 1591-602.
33. Diehl A, Beral V. Cholecystectomy and Changing Mortality from Gallbladder Cancer. *The Lancet* 1981; 318 (8239): 187-9.
34. Duncan CB, Riall TS. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. *J Gastrointest Surg* 2012; 16 (11): 2011-25.
35. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaiola E, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (4): 719-24.
36. Pérez-Ayuso RM, Hernández V, González B, Carvacho C, Navarrete C, Alvarez M, et al. Natural history of cholelithiasis and incidence of cholecystectomy in an urban and a Mapuche rural area. *Rev Med Chile* 2002; 130 (7): 723-30.
37. Puschel K, Sullivan S, Montero J, Thompson B, Díaz A. Cost-effectiveness analysis of a screening program for gallbladder disease in Chile. *Rev Med Chile* 2002; 130 (4): 447-59.
38. Jani K, Rajan PS, Sendhilkumar K, Palanivelu C. Twenty years after Erich Muhe: Persisting controversies with the gold standard of laparoscopic cholecystectomy. *J Minim Access Surg* 2006; 2 (2): 49-58.
39. Waugh E, Friant O, Hamilton J, Caracci M, De la Fuente H, Mege RM. Hospitalización abreviada y colecistectomía abierta electiva. Un nuevo patrón de referencia. *Rev Chil Cir* 2000; 52 (2): 159-66.
40. web.minsal.cl.