

Carla Jerusalén, Miguel Ángel Simón\*

Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

\*Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. Universidad de Zaragoza.

## Introducción

La litiasis biliar es una de las principales enfermedades digestivas en la actualidad. Su prevalencia en los países occidentales oscila entre el 10% y el 20%, siendo mayor en edades avanzadas y mujeres. Aunque la mayoría de las litiasis biliares son silentes, en un 20% de los casos aparecen síntomas o complicaciones.

En función de su composición podemos diferenciar tres tipos de cálculos: 1) cálculos de colesterol que representan el 75% de los cálculos en los países occidentales, 2) cálculos de pigmentos marrones (20%) formados fundamentalmente por sales de calcio de bilirrubina no conjugada y 3) cálculos de pigmentos negros (5%) que se asocian típicamente a hemólisis crónica, cirrosis y pancreatitis y cuyo componente principal es el bilirrubinato cálcico<sup>1,2</sup>. Los cálculos de colesterol y los de pigmentos negros se forman en la vesícula, mientras que los cálculos de pigmentos marrones pueden originarse en el árbol biliar y en la vesícula, siendo el resultado de infecciones anaerobias de la bilis e infestaciones parasitarias.

Aunque los cálculos biliares se pueden localizar en cualquier punto del árbol biliar, la localización más frecuente es la vesícula (85%). El 10% de los individuos presentan coledocolitiasis concomitante y en unos pocos sólo hay cálculos en la vía biliar. La existencia de cálculos en las vías intrahepáticas es excepcional en países occidentales<sup>3</sup>.

## Epidemiología

La prevalencia de colelitiasis tiene una variabilidad geográfica y étnica importante. Las prevalencias más elevadas se observan en las poblaciones con ancestros amerindios, siendo

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 】 Conocer las causas, historia natural y complicaciones de la litiasis biliar.
- 】 Conocer los recursos disponibles para establecer el diagnóstico de la litiasis biliar y sus complicaciones.
- 】 Proporcionar criterios para el tratamiento de las complicaciones de la litiasis biliar.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Martín L, Vázquez J. Litiasis biliar. En: Ponce J, Gomollón F, Martín de Argila C, Mínguez M, Miño G, eds. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas (AEG), DOYMA, S.L., Barcelona, 2001.
2. Horton JD, Bilhartz LE. Litiasis biliar y sus complicaciones. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger M, eds. Sleisenger & Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, 7.ª Ed. Editorial Médica Panamericana, S.A., Buenos Aires, 2004:1126-1152.

particularmente frecuente en Chile, y en las poblaciones escandinavas. Prevalencias intermedias se observan en poblaciones afroamericanas y las más bajas corresponden a las poblaciones negras del África subsahariana y a la población del Este Asiático. También existen diferencias en cuanto a la composición de los cálculos. En los países occidentales, los cálculos de colesterol son los más frecuentes, mientras que en Asia oriental, los cálculos pigmentarios marrones son los predominantes<sup>1</sup>.

## Factores de riesgo y factores protectores (tabla 1)

Existen tres factores de riesgo principales para el desarrollo de cálculos biliares. En primer lugar, la edad. A medida que avanza la edad, la bilis se vuelve más litogénica aumentando la prevalencia de cálculos. El sexo femenino (probablemente por influencia de los estrógenos) también aumenta el riesgo. Finalmente la obesidad que se asocia a un aumento en la producción y posterior eliminación de colesterol por las vías biliares<sup>2</sup>. No es infrecuente, en este contexto, la aparición de un cólico biliar tras una dieta de adelgazamiento con pérdida acelerada de peso, debido a la eliminación masiva de colesterol por las vías biliares.

TABLA 1. Factores de riesgo asociados a la formación de litiasis biliar

- 】 Factores de riesgo asociados a la formación de cálculos de colesterol.
  - Edad.
  - Sexo femenino.
  - Obesidad.
  - Pérdida de peso rápida.
  - Nutrición parenteral total.
  - Embarazo.
  - Multiparidad.
  - Fármacos.
    - Estrógenos exógenos.
    - Anticonceptivos orales.
    - Clofibrato.
    - Octreótido.
    - Ceftriaxona.
  - Hipertrigliceridemia o niveles bajos de HDL.
  - Diabetes resistente a la insulina.
  - Enfermedades del íleon terminal.
    - Enfermedad de Crohn.
  - Lesiones en la médula espinal.
  - Etnia (nativos americanos y escandinavos).
- 】 Factores de riesgo asociados a la formación de cálculos de pigmentos negros.
  - Anemia hemolítica crónica.
  - Cirrosis hepática y pancreatitis.

Entre los factores protectores deben destacarse el ácido ascórbico o la vitamina C, el consumo moderado de café y el consumo de proteínas vegetales.

## Historia natural

### Colelitiasis asintomática

En la mayoría de los pacientes (60-80%), la colelitiasis es asintomática y se diagnostica incidentalmente al indicar una ecografía por otros motivos (figura 1). El riesgo medio anual de desarrollar síntomas es del 2% y la incidencia anual de complicaciones y cáncer de vesícula es 0,3% y 0,02% respectivamente<sup>4</sup>. Por ello, no es necesario realizar colecistectomía profiláctica a todos los pacientes. Existen varias excepciones a esta recomendación<sup>2,4</sup>:

- 】 Pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de vesícula:
  - Existencia de pólipos vesiculares con crecimiento rápido o mayor de 1 cm.
  - Vesícula en porcelana.
  - Cálculo mayor de 3 cm.
  - Mujer joven de origen amerindio.
- 】 Pacientes con riesgo mayor de desarrollar síntomas:
  - Joven con anemia drepanocítica. En estos pacientes las crisis de dolor abdominal podrían hacer difícil el diagnóstico diferencial con un cólico biliar o una colecistitis aguda.

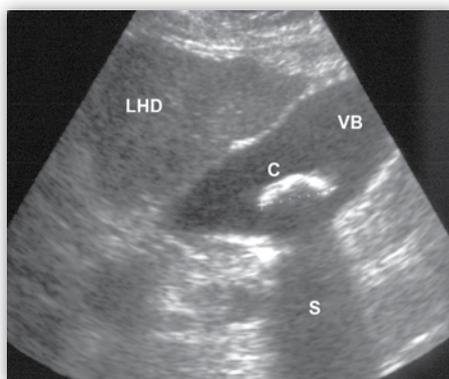


Figura 1. Imagen ecográfica de litiasis biliar. El cálculo (C) se observa como una imagen hiperecogénica en el interior de la vesícula biliar (VB) que deja una sombra acústica (S) bien definida. LHD: lóbulo hepático derecho.

- ▶ Otro subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de una colecistectomía profiláctica serían aquellos en los que se realiza cirugía abdominal por otro motivo, especialmente si es cirugía bariátrica, y en el trasplante cardiaco.

### Colelitiasis sintomática no complicada: cólico biliar simple

Aproximadamente, el 65% de los pacientes sintomáticos presentarán recurrencia clínica en los dos primeros años con una incidencia anual de complicaciones del 1-2%.

#### CLÍNICA

El único síntoma atribuible a la colelitiasis es el dolor biliar. Se produce por la obstrucción intermitente del conducto cístico por un cálculo y se manifiesta como un episodio de dolor visceral, localizado en el epigastrio-hipocondrio derecho. En un 50% de los casos el dolor irradia hacia el hombro derecho o la escápula, y se manifiesta como un dolor constante, que aumenta gradualmente durante 15 minutos-1 hora, se mantiene durante 1 hora o más y desaparece lentamente. Cuando el dolor se prolonga por un tiempo superior a 5-6 horas, debe sospecharse la posibilidad de una colecistitis aguda. A menudo se acompaña de diaforesis, náuseas, vómitos e inquietud. El gas, la distensión abdominal, la flatulencia y la dispepsia no están relacionados con los cálculos en sí mismos. Estos síntomas se encuentran con una frecuencia parecida en pacientes sin colelitiasis y, por tanto, no cabe esperar que la colecistectomía resuelva estos síntomas. La exploración física suele ser normal en el curso de un cólico biliar simple, mostrando únicamente ligera hipersensibilidad a la palpación en el hipocondrio derecho.

#### DIAGNÓSTICO

Los parámetros de laboratorio son normales en un cólico biliar que no se acompaña de complicaciones. El patrón oro para el diagnóstico es la ecografía abdominal, única exploración necesaria para certificar la presencia de cálculos en la vesícula biliar (figura 1). Se trata de una técnica inocua, de bajo coste y disponible en la mayoría de los centros con una sensibilidad y especificidad superior al 95% para los cálculos de tamaño superior a 4 mm<sup>2</sup>. Típicamente detecta cálculos móviles, declives y con sombra acústica posterior. Cuando la sospecha clínica es elevada y la ecografía es negativa, puede indicarse una ecoendoscopia.

La colecistografía oral se utiliza, fundamentalmente, cuando la vesícula biliar no se puede identificar mediante ecografía (por ejemplo: cuando está llena de cálculos y contraída) y para valorar la motilidad vesicular y la permeabilidad del cístico antes de iniciar un tratamiento de disolución oral o litotricia. La tomografía computarizada del abdomen (TC) y la resonancia magnética (RMN) no son necesarias en ausencia de complicaciones.

#### TRATAMIENTO

Durante el episodio de cólico biliar se aconseja reposo digestivo, calor local y analgesia. Se recomienda el uso de AINE, ya que además de aliviar los síntomas, pueden prevenir la progresión del cuadro hacia una colecistitis aguda<sup>5</sup>.

Tras la presentación de un primer episodio de cólico biliar se debe proponer la realización de colecistectomía diferida. La colecistectomía laparoscópica o la de pequeña incisión permite una menor estancia hospitalaria que la colecistectomía abierta, sin que existan diferencias significativas en cuanto a la tasa de complicaciones o mortalidad<sup>6</sup>.

El tratamiento no quirúrgico presenta baja eficacia y altas tasas de recurrencia. Por ello, sólo debería ofrecerse a aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico o que no deseen someterse a cirugía<sup>6</sup> (figura 2). El tratamiento médico más usado actualmente es el tratamiento oral disolutivo. Se utiliza ácido ursodesoxicólico (a dosis de 8-10 mg/kg de peso/día, antes de acostarse). Este ácido disuelve los cálculos, disminuyendo la secreción biliar de colesterol y desaturando la bilis. El tratamiento se mantiene hasta que se comprueba la disolución de los cálculos en dos ecografías consecutivas realizadas en un intervalo de un mes y se debe interrumpir si no es bien tolerado por el paciente, si presenta complicaciones de la colelitiasis durante el mismo o si los cálculos no se han disuelto en 6 meses. En el hipotético caso de que la disolución sea parcial después de 6 meses, el tratamiento puede prolongarse hasta 2 años, interrumpiendo el mismo si no se logra la disolución total de los mismos. Este tratamiento únicamente es aplicable a pacientes muy seleccionados (menos del 15% de los pacientes sintomáticos) (tabla 2). El tratamiento disolutivo tiene éxito en un 20-70% de los pacientes tratados, con un riesgo de recidiva del 50% a los 5 años. En los cálculos de tamaño superior a 10 mm se puede asociar litotricia extracorpórea.

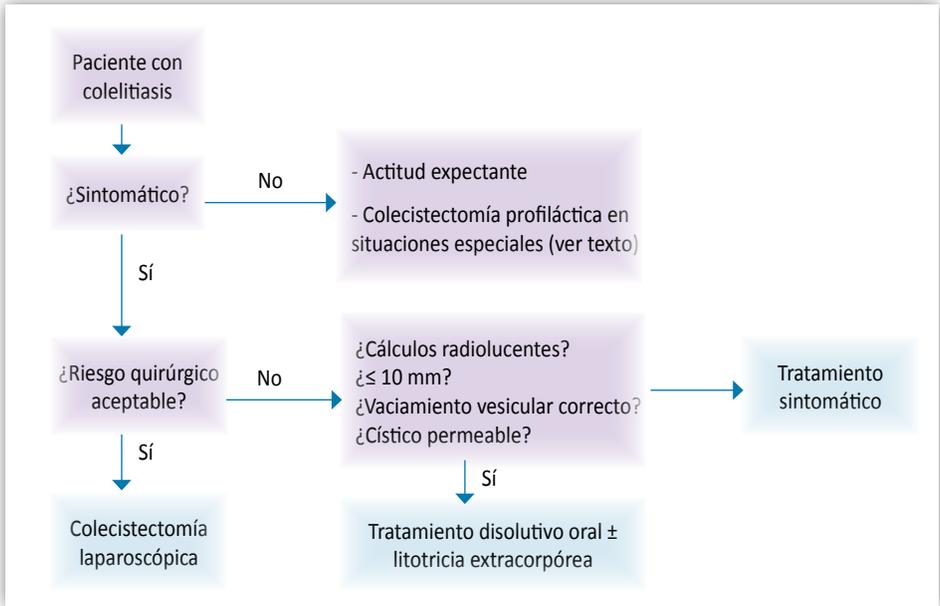


Figura 2. Algoritmo terapéutico para colelitiasis sintomática.

Actualmente, se encuentran en fase de investigación otros fármacos que podrían ser útiles: ezetimiba, estatinas o moduladores de los receptores nucleares involucrados en la secreción biliar de lípidos.

### Colelitiasis sintomática con complicaciones

Las complicaciones de la colelitiasis incluyen: colecistitis aguda, coledocolitiasis que puede producir colangitis o pancreatitis aguda biliar, fístulas bilia-

res, síndrome de Mirizzi, vesícula en porcelana y la neoplasia vesicular.

### Colecistitis aguda

La colecistitis aguda (CA) es una entidad clínica caracterizada por la inflamación de la pared vesicular. Su mortalidad global está en torno al 10%, siendo mayor en las formas acalculosas, en pacientes con una edad igual o superior a los 75 años y en presencia de ciertas comorbilidades (diabetes, inmunodeprimidos...)<sup>7</sup>.

TABLA 2. Criterios para el tratamiento disolutivo de litiasis biliar

Características necesarias para administrar tratamiento disolutivo oral.

- Colelitiasis sintomática y sin complicaciones (preferiblemente cólicos biliares leves y poco frecuentes).
- Conducto cístico permeable, comprobado mediante colecistografía oral, y vaciamiento de la vesícula correcto.
- Cálculos de colesterol de pequeño tamaño (diámetro < 10 mm, preferiblemente < 6 mm).

### ETIOPATOGENIA

La litiasis biliar es la causante del cuadro en el 90% de los pacientes. Dos factores determinan la progresión a CA: el grado y la duración de la obstrucción. Si la obstrucción del conducto cístico es parcial y de corta duración el paciente experimenta un cólico biliar. Si la obstrucción es completa y duradera se produce un aumento en la presión intravesicular que asociado a la irritación mucosa, la activación de la respuesta inflamatoria aguda y la disminución del flujo vascular de la pared, secundario a la distensión, conducen a la aparición de esta complicación<sup>7</sup>. La infección de la bilis probablemente tiene un papel aditivo, pero secundario,

al desarrollo de CA, ya que sólo el 50% de los pacientes la presentan. Los microorganismos hallados más comúnmente son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp* y *Streptococcus faecalis*. En los casos más graves pueden encontrarse también anaerobios como *Bacteroides fragilis* o *Clostridium perfringens*<sup>8</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (TABLA 3<sup>9</sup>)

#### Clínica

El síntoma principal es el dolor abdominal agudo, constante, en HCD, de duración mayor de 5 horas, típicamente irradiado a espalda, y que se acompaña frecuentemente de náuseas, vómitos y fiebre que oscila entre 37,5 °C y 39 °C. En la exploración física destaca un área de hipersensibilidad en HCD y la palpación manual durante la inspiración profunda a ese nivel produce dolor y cese inspiratorio (signo de Murphy). En pacientes ancianos, especialmente si son diabéticos, el cuadro clínico puede no ser típico y no es inhabitual que el enfermo no manifieste dolor, por lo que es preciso un elevado índice de sospecha. En algunos de estos casos, la CA puede expresarse por las manifestaciones de una sepsis con hipotensión.

Algunos signos, como inestabilidad hemodinámica, fiebre alta, acidosis metabólica o íleo indican mayor gravedad y obligan a considerar la presencia de una colecistitis gangrenosa o una perforación de la vesícula.

#### Pruebas de laboratorio

En un paciente con CA, el laboratorio suele informar de la presencia de una leucocitosis con neutrofilia (puede observarse neutropenia en casos de sepsis grave) y un incremento de la proteína C reactiva (PCR). En algunos casos puede observarse un leve incremento de la actividad aminotransferasa y de los niveles de amilasa, habitualmente inferiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), y hasta en un 20% de casos, sobre todo en pacientes con CA grave, ictericia con niveles de bilirrubina inferiores a 4 mg/dl. Ello refleja la inflamación y edema de la vía biliar o a la compresión directa de la vía por la vesícula distendida. Sin embargo, concentraciones superiores deben hacer sospechar coledocolitiasis o síndrome de Mirizzi (ver más adelante).

#### Pruebas de imagen

La técnica de elección es la ecografía abdominal y es suficiente para confirmar el diagnóstico en la

TABLA 3. Criterios diagnósticos para colecistitis aguda

- › A. Signos locales de inflamación.
  1. Signo de Murphy.
  2. Dolor, masa o sensibilidad en HCD.
- › B. Signos sistémicos de inflamación.
  1. Fiebre.
  2. Elevación de PCR ( $\geq 3$  mg/dl).
  3. Leucocitosis.
- › C. Hallazgos de imagen característicos de CA.
 

Ver descripción en tabla 4.

#### Diagnóstico definitivo

- (1) Un ítem en A y un ítem en B son positivos.
- (2) C confirma el diagnóstico de sospecha.

NOTA: Nivel PCR  $\geq 3$  mg/dl con imágenes ecográficas compatibles tiene una sensibilidad y especificidad de 97% y 76% respectivamente, y un valor predictivo positivo de 95%.

mayoría de los casos (figura 3). Su sensibilidad y especificidad son del 88% y 80% respectivamente, y a pesar de que es una técnica operadordependiente, tiene un valor predictivo positivo del 92%. Los signos ecográficos que apoyan el diagnóstico han sido enumerados en la tabla 4. Una gammagrafía con derivados del ácido iminodiacético (HIDA) marcado con Tc puede ser de utilidad cuando existe duda diagnóstica a pesar de la exploración ecográfica. La TC abdominal sólo es necesaria si se sospechan complicaciones (figura 4).

### TRATAMIENTO

#### Medidas generales

El manejo de la CA precisa de ingreso hospitalario, reposo en cama, dieta absoluta, fluidoterapia, anti-bioterapia y analgesia.

- › **Analgesia.** Se recomienda el uso de AINE que además de aliviar el dolor, pueden alterar la historia natural del cuadro como se ha explicado previamente.
- › **Antibioterapia (ATB).** El tratamiento con ATB es aconsejable salvo en aquellos pacientes con un cuadro leve en quienes la observación y el tratamiento con AINE pueden ser suficientes.

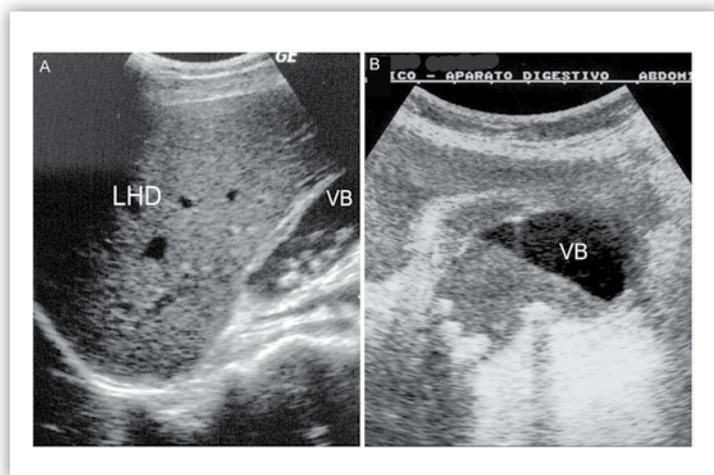


Figura 3. Diagnóstico ecográfico de colecistitis aguda. A) Vesícula biliar (VB) con presencia de múltiples cálculos en su interior y un engrosamiento con laminación de su pared. LHD: lóbulo hepático derecho; B) barro biliar con varias litiasis en su seno. Marcado engrosamiento parietal. Ecos en la zona superior vesicular que corresponden a gas intravesicular. Cortesía del Dr. Juan Nerín. Unidad de Ecografía Digestiva del HCU Lozano Blesa de Zaragoza.

**TABLA 4. Criterios ecográficos para el diagnóstico de colecistitis aguda**

- ▶ Signo de Murphy ecográfico: dolor con el transductor colocado.
- ▶ Engrosamiento de la pared vesicular > 4 mm (si el paciente no tiene hepatopatía crónica y/o ascitis y/o insuficiencia cardíaca derecha).
- ▶ Aumento del diámetro vesicular > 8 cm.
- ▶ Demostración de litiasis biliar.
- ▶ Colecciones líquidas pericolecísticas.
- ▶ Presencia de barro biliar.
- ▶ Trilaminación de la pared vesicular.
- ▶ Banda intermedia continua y focal hiperecogénica.

Los factores que se deben tener en cuenta en el momento de elegir la antibioterapia son: la actividad antimicrobiana contra los gérmenes más frecuentes, la gravedad de la CA, la presencia de insuficiencia renal o hepática, la toma previa de ATB por el paciente y las resistencias locales. El coste es una variable importante a considerar. Inicialmente, se comienza con una pauta empírica y se realizan hemocultivos y cultivos biliares siempre que sea posible. Si se reciben cultivos positivos para algún germen no cubierto se debe

modificar la pauta. En los casos leves-moderados puede ser suficiente con una monoterapia con piperacilina-tazobactam (4/0,5 g iv/ 6 horas) o una cefalosporina de primera o segunda generación. En los casos más graves se debe administrar ATB de mayor espectro. De primera elección serían las cefalosporinas de tercera o cuarta generación asociadas a metronidazol<sup>®</sup>. Es importante tener en cuenta que el uso inapropiado de ATB de amplio espectro puede incrementar las resistencias antibióticas. En la tabla 5 se muestran varias pautas empíricas eficaces en este contexto.

#### Tratamiento quirúrgico

La colecistectomía es el tratamiento de elección para la CA (figura 5). Ello es así por diversas razones, pero fundamentalmente por el hecho de que aquellos casos que finalmente se resuelven con tratamiento médico-conservador (50% aproximadamente), precisarán un reingreso por un evento similar, al menos en el 20% de los casos. Todo ello comporta morbilidad, pérdida de calidad de vida (y en algunos casos de productividad laboral) y un elevado coste sanitario. El “cómo” y el “cuándo” realizar la colecistectomía ha sido tema de debate durante años.

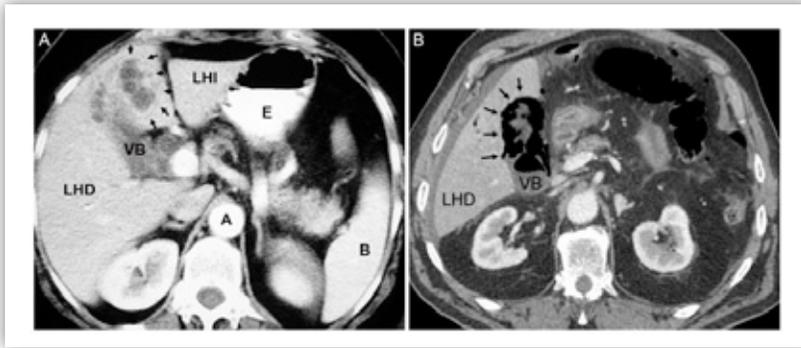


Figura 4. La TC abdominal está indicada si se sospechan complicaciones. A) Absceso perivesicular en relación con una colecistitis aguda. Se observa una colección líquida heterogénea que capta contraste en su periferia (flechas) adyacente a la vesícula biliar (VB). LHD: lóbulo hepático derecho; LHI: lóbulo hepático izquierdo; A: aorta; E: estómago; B: bazo. B) Colecistitis enfisematosa. Se observa la presencia de abundante gas en el lecho vesicular (flechas). Cortesía del Dr. Francisco Uribe. Servicio de Radiología. Hospital San Jorge de Huesca.

**TABLA 5. Opciones de tratamiento antibiótico empírico para cubrir gérmenes gram negativos y anaerobios**

- 】 Monoterapia.
  - Ampicilina-sulbactam (3 g/6 h).
  - Piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h).
  - Ticarcilina-clavulánico (3,1 g/4 h).
- 】 Terapia combinada
  - Cefalosporina de 3.ª gen. (ej: ceftriaxona 1 g/24 h) + metronidazol (1,5 g/24 h iv).
- 】 Pautas alternativas (de segunda elección).
  - Fluorquinolona (ej: levofloxacino/24 h) + Metronidazol (1,5 g/24 h iv).
  - Monoterapia con carbapenem (imipenem 500 g/6 h, meropenem 1 g/8 h o ertapenem 1 g/24 h).

】 **¿Cuándo es el momento óptimo para realizar la colecistectomía en los casos de CA?**

Varios RCT han demostrado que la colecistectomía por vía abierta de forma temprana (en los primeros 7 días desde la aparición de los síntomas) no incrementa la morbi-mortalidad respecto a la cirugía diferida (a partir de la 6.ª semana) y presenta una menor estancia hospitalaria y un menor tiempo operatorio. Sin embargo, la cirugía diferida incrementa el riesgo de nuevas complicaciones de origen biliar en el tiempo de espera<sup>10</sup>.



Figura 5. La colecistectomía es el tratamiento de elección de la colecistitis aguda. Cortesía del Dr. Lamata. Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico de Zaragoza.

A pesar de los resultados de algunos estudios preliminares que informaban elevadas tasas de conversión a cirugía abierta cuando los enfermos eran tratados de un modo precoz por laparoscopia, los resultados de metaanálisis posteriores han demos-

trado que estos temores eran infundados. Una revisión sistemática<sup>11</sup> que evaluó los resultados de la colecistectomía laparoscópica precoz frente a diferida en la CA ha permitido establecer las siguientes conclusiones:

- No hay diferencias significativas entre ambos procedimientos en lo que se refiere a complicaciones o tasas de conversión a colecistectomía abierta.
- La estrategia precoz disminuye la estancia hospitalaria y evita el riesgo de cirugía de urgencia por episodios no resueltos o recurrentes, que además presentan altas tasas de conversión.
- Un 17,5% de los casos de cirugía diferida acaban precisando cirugía de urgencia en el tiempo de espera, cifra que probablemente sea mayor en la práctica clínica habitual ya que en muchas ocasiones el tiempo de espera es superior a las doce semanas.
- Al comparar los resultados de los casos intervenidos en los primeros 4 días y los intervenidos en los primeros 7 días tampoco se encuentran diferencias. Sin embargo, ningún RCT ha evaluado el tratamiento quirúrgico óptimo de la CA según la gravedad del cuadro.

¿Colecistectomía abierta o laparoscópica?

A pesar de que desde hace años la colecistectomía laparoscópica es el tratamiento de elección en la colelitiasis sintomática, existían dudas acerca de su indicación en el caso de la CA, debido a la elevada tasa de lesiones de la vía biliar principal (entre el 1,3% y el 5,5%, según las series) que presentaba. Sin embargo, la experiencia adquirida ha hecho que la incidencia de estas lesiones en la actualidad esté alrededor del 0,4%, por lo que hoy en día es considerada como el tratamiento de elección de la CA. Se ha comprobado que la tasa de mortalidad es similar a la de la cirugía abierta, siendo la morbilidad incluso algo menor en el caso de la colecistectomía laparoscópica. En pacientes con CA grave, debe ser realizada por un cirujano experto. Si las condiciones anatómicas son difíciles, no se debe dudar en convertir a cirugía abierta, o incluso a colecistostomía, con el propósito de prevenir posibles lesiones<sup>12</sup>.

¿Cuándo realizar colecistostomía?

En los pacientes de alto riesgo quirúrgico con enfermedades graves, como insuficiencia hepática, pulmonar o cardíaca, es preferible la colecistostomía que la colecistectomía. Tras resolverse el cuadro se debería realizar colecistectomía laparoscópica si el estado general del paciente lo permite.

Por todo ello podemos concluir que la colecistectomía laparoscópica en los primeros 7 días desde la aparición de los síntomas es el tratamiento de elección en la colecistitis aguda en los pacientes promedio (figura 6).

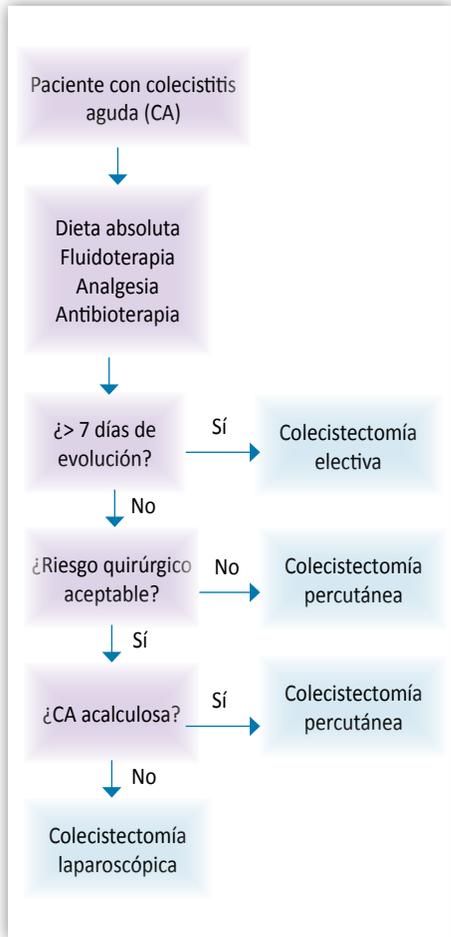


Figura 6. Diagrama de decisión terapéutica para colecistitis aguda.

### Colecistitis aguda alitiásica

Alrededor del 10% de las CA ocurren en ausencia de cálculos biliares. En la mayoría de las ocasiones sucede en pacientes en estado crítico, o bien asociada a diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal terminal o sida.

La tasa de mortalidad está en torno al 30 %, debido, en gran medida, a su rápida evolución a gangrena y perforación. Dada la inespecificidad del cuadro clínico es preciso un alto grado de sospecha en pacientes en estado crítico, con hallazgos clínicos compatibles con sepsis o ictericia sin ninguna otra causa que lo justifique.

Aunque la colecistectomía ha sido históricamente el tratamiento de elección, actualmente la colecistostomía percutánea se ha convertido en una alternativa eficaz y mínimamente invasiva, sobre todo en pacientes de alto riesgo quirúrgico. En el caso de no obtener una mejoría a las tres semanas de la colocación del drenaje, se debería reconsiderar el diagnóstico, y en caso de confirmación, realizar una colecistectomía de forma urgente.

### Colecistitis enfisematosa

Es una entidad poco frecuente, con una mortalidad en torno al 15%. Es más prevalente en el sexo

masculino y en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad vascular periférica. La ecografía posee una sensibilidad y una especificidad menores que la radiografía simple o que la TC (figura 7). Los gérmenes aislados con mayor frecuencia son *Clostridium* y *E. coli*. La colecistectomía inmediata es el tratamiento de elección (figura 5).

### Coledocolitiasis (CDL)

Se define como la presencia de cálculos en los conductos biliares.

### ETIOPATOGENIA

Los cálculos de la vía biliar pueden provenir de la vesícula biliar o formarse en el conducto. En los países occidentales, el 95% de los pacientes con CDL tienen también coledocolitiasis. A la inversa, solo el 10-15% de los pacientes con coledocolitiasis tienen una CDL concomitante<sup>3</sup>.

### CLÍNICA

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CDL permanecen asintomáticos durante años, pero las pruebas disponibles indican que su evolución natural no es tan benigna como en las coledocolitiasis asintomáticas.

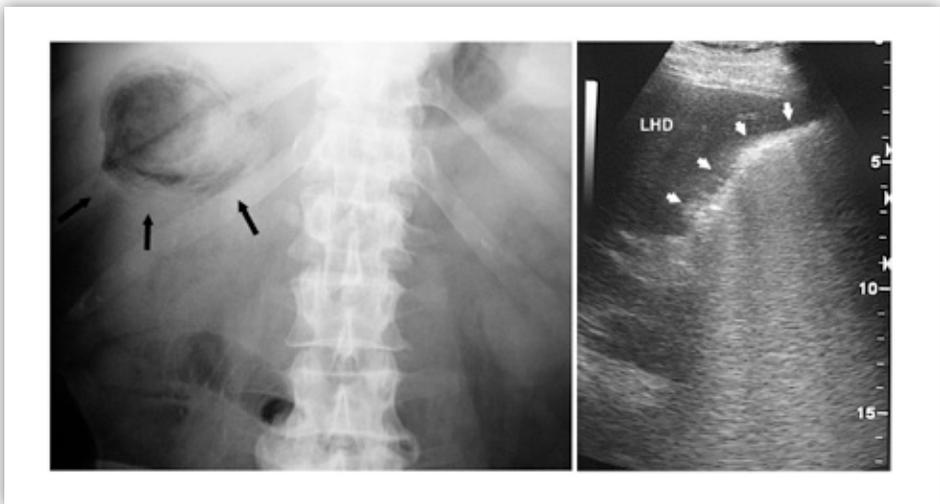


Figura 7. Colecistitis enfisematosa o gangrenosa en un paciente con diabetes mellitus. El diagnóstico se sospechó tras observar en la radiografía simple de abdomen una imagen redondeada de densidad aérea en el cuadrante superior derecho (flechas). Debido a la presencia de gas en la pared vesicular, en la ecografía abdominal no se puede identificar correctamente la vesícula, apareciendo únicamente un arco hiperecogénico (puntas de flecha).

La obstrucción biliar por cálculos suele ser incompleta. Cuando se produce de forma aguda, el paciente presenta dolor, similar al del cólico biliar simple, aunque generalmente más prolongado, e ictericia, habitualmente moderada y de curso intermitente. Si la obstrucción se desarrolla gradualmente se puede manifestar como prurito o ictericia solamente. En las obstrucciones de larga duración (más de 5 años) puede producirse una cirrosis biliar secundaria.

### DIAGNÓSTICO

#### Pruebas de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio observadas en la CDL reflejan la dificultad para la excreción del flujo biliar y explican la elevación de los enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina y GGT), presentes en el 94% y 91% de los pacientes, respectivamente. Cuando la obstrucción es parcial, los niveles de bilirrubina plasmática no están elevados (colestasis anictérica o disociada). No es infrecuente, sin embargo, encontrar elevaciones transitorias de la bilirrubina cuya magnitud suele ser proporcional al grado de obstrucción. No es inusual detectar niveles en torno a 2 y 5 mg/dl y generalmente no superiores a 12 mg/dl. Los “picos” transitorios de aminotransferasas o amilasa indican paso del cálculo del colédoco al duodeno<sup>2</sup>.

#### Pruebas de imagen

La obstrucción de la vía biliar produce dilatación que se puede detectar mediante pruebas de imagen. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que en pacientes que han tenido ataques recurrentes de colangitis o en aquellos en quienes la obstrucción es poco intensa o intermitente, el conducto puede no aparecer dilatado.

#### Ecografía abdominal

El examen con ultrasonidos es la prueba de elección para iniciar la investigación de un paciente con sospecha de CDL, aunque sólo llegan a visualizarse en el 50% de los casos. Sin embargo, su sensibilidad para detectar la dilatación del colédoco (superior a 6 mm en pacientes con vesícula y a 8 mm en colestectomizados) es de un 75% aproximadamente<sup>2</sup>.

#### TC abdominal

La TC convencional tiene mayor sensibilidad en la detección de la CDL que la ecografía (70-90%) pero su disponibilidad es menor y comporta mayor coste y radiación para el paciente.

#### Ecoendoscopia y colangiorresonancia

Ambas tienen una sensibilidad y especificidad para detectar CDL comparables con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Su principal inconveniente es que carecen de posibilidades terapéuticas.

#### CPRE

Hoy en día, es considerada el patrón oro para el diagnóstico y tratamiento de la CDL y tiene una sensibilidad y especificidad del 95% aproximadamente. Sin embargo, la posibilidad de causar yatrogenia explica que cuando la probabilidad de CDL es baja, deban realizarse primero otros estudios menos invasivos (figura 8).

#### Colangiografía transhepática percutánea

Se trata de una prueba en desuso, limitada a situaciones especiales. Se realiza principalmente cuando la CPRE no está disponible o no ha tenido éxito técnicamente, aunque actualmente se utiliza la ecoendoscopia para facilitar la exploración.

### TRATAMIENTO

La coledocolitiasis se asocia a una elevada tasa de complicaciones graves, incluso en pacientes asintomáticos por lo que se recomienda realizar tratamiento en casi todos los casos.



Figura 8. Coledocolitiasis. La CPRE permite el diagnóstico y la extracción de los cálculos del colédoco tras la realización de una esfinterotomía. Colangiografía en la que se observan varios defectos de repleción redondeados en el interior del colédoco compatibles con coledocolitiasis. Imagen endoscópica de una esfinterotomía endoscópica y de la extracción de un cálculo del colédoco con ayuda de la cesta de Dormia, una vez realizada la esfinterotomía

Existen varias opciones terapéuticas que incluyen el tratamiento de disolución, las técnicas de intervención radiológicas y endoscópicas y la cirugía. La estrategia más adecuada dependerá de muchos factores: presentación clínica, comorbilidad del paciente, experiencia de los especialistas, técnicas disponibles... (figura 9).

**CPRE terapéutica**

Generalmente es el tratamiento de elección. La esfinterotomía es el tratamiento que más se emplea en la CLD y tiene éxito en más del 90% de los casos (figura 8). Consiste en la sección del esfínter biliar de la papila y el infundíbulo papilar. Una vez abierto, los cálculos pueden salir de forma espontánea, o bien se extraen mediante cestas de alambre o un balón de oclusión. La CPRE terapéutica presenta una tasa de mortalidad inferior al 1% y una tasa de complicaciones del 5-10%, que incluyen hemorragia digestiva, pancreatitis, colangitis y perforación retroduodenal. Su aplicación está limitada en pacientes con divertículos duodenales, en pacientes con coledocoyunostomía en Y de Roux, en gastrectomizados con reconstrucción tipo Billroth II y cuando existen cálculos de gran tamaño (mayores de 2 cm)<sup>6</sup>.

En ocasiones, cuando no se pueden extraer los cálculos, la inserción de una prótesis biliar plástica o un catéter nasobiliar es un tratamiento “puente” en espera del tratamiento definitivo. Incluso, hay varios estudios que muestran, que los cálculos dis-

minuyen su tamaño permitiendo la extracción posterior con CPRE. El tratamiento definitivo con prótesis sólo debería ser considerado en pacientes con importante comorbilidad y esperanza de vida corta.

En pacientes con coledocolitiasis de gran tamaño se emplean métodos alternativos como la litotricia mecánica, litotricia piezomecánica, litotricia con láser o litotricia extracorpórea con ondas de choque tras colocar un drenaje endoscópico. Recientemente se ha introducido la dilatación neumática forzada con balones de más de 15 mm tras realizar esfinterotomía endoscópica con buenos resultados.

La litotricia mecánica es una opción terapéutica cuando la extracción de cálculos mediante CPRE es técnicamente difícil por diversos factores: cálculos de gran tamaño, impactación del cálculo en colédoco no dilatado, litiasis sobre estenosis... Tiene éxito en el 90-95% de los casos.

Cualquiera que sea el abordaje terapéutico de la CDL debe proponerse la colecistectomía ulterior de forma programada, salvo en ancianos con otras comorbilidades graves.

**COMPLICACIONES DE LA COLEDOCOLITIASIS**

**Colangitis aguda (CLA)**

Es una infección sistémica que tiene como origen la infección del árbol biliar.

» Etiopatogenia<sup>2,7</sup>

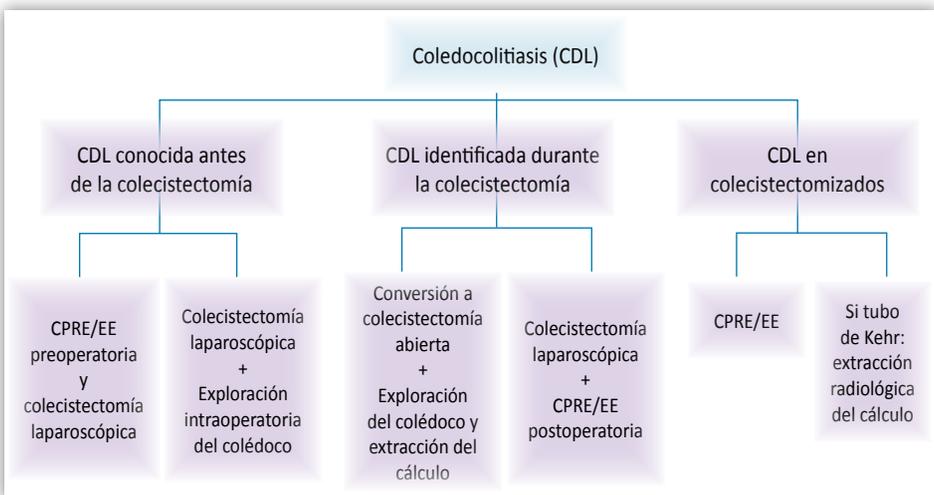


Figura 9. Algoritmo diagnóstico en la coledocolitiasis.

Para que se produzca una CLA es necesaria la combinación de dos factores: 1) infección biliar, y 2) incremento de la presión intraductal en la vía biliar. La forma de colonización bacteriana de la vía biliar más frecuente es la vía ascendente desde el duodeno, pero existe otra vía más inusual que es la vía portal. Generalmente, esta colonización en ausencia de obstrucción no suele progresar a CLA. Sin embargo, si hay incremento de presión intrabiliar, aumenta la permeabilidad del epitelio, permitiendo la traslocación bacteriana al sistema vascular venoso hepático (reflujo colangiovenoso) y finalmente la bacteriemia. Así, la CLA progresa desde una infección biliar local a un cuadro de infección sistémica.

La coledocolitiasis es la causa más frecuente de CLA (85%), pero hay muchas otras causas de obstrucción (estenosis biliares benignas o malignas, infecciones parasitarias, anomalías congénitas de los conductos biliares...) que pueden producirla. Cuando la obstrucción es completa, como suele ocurrir en las estenosis malignas, es más difícil que se produzca reflujo duodenobiliar de bacterias, siendo menos frecuente la aparición de CLA en estos casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que el grado de regurgitación de las bacterias de la bilis hasta la sangre venosa es directamente proporcional a la presión biliar, y por tanto, al grado de obstrucción. Por ello, las manipulaciones instrumentales de una vía biliar con un grado de obstrucción elevado se infectan con frecuencia.

Generalmente, las bacterias aisladas en la bilis tienen un origen gastrointestinal. Las bacterias aeróbicas aisladas más frecuentemente son *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* y *Enterobacter*, *Streptococcus spp*, *Pseudomona* y *Proteus* son menos frecuentes. También se aíslan a menudo bacterias anaeróbicas, como *Clostridium* y *Bacteriodes*, pero en la mayoría de estos pacientes se trata de infecciones polimicrobinas junto a gérmenes aerobios. No debe olvidarse que en las CLA nosocomiales, sobre todo las relacionadas con intervenciones quirúrgicas previas o manipulaciones instrumentales, son frecuentes las bacterias multirresistentes (*Stafilococcus meticilinresistente*, *Enterococcus meticolinresistente*, *Pseudomona*...).

### 】 Clínica

La CLA se caracteriza clínicamente por dolor abdominal en hipocondrio derecho o epigastrio, fiebre, generalmente alta y con escalofríos, e ictericia (tríada de Charcot). Cuando se añade confusión mental

y *shock* se denomina pentada de Reynolds, generalmente asociada a una CLA grave y alta mortalidad. La fiebre y el dolor abdominal son los signos más frecuentes, presentando una incidencia cada uno de ellos del 80% o más. Sin embargo, la ictericia sólo se observa en un 60-70% de los casos. La incidencia de la tríada completa es menor del 70% y la de la pentada de Reynolds es extremadamente rara (3,5-7,7% de los pacientes). En pacientes de edad avanzada, diabéticos o en tratamiento con corticoesteroides los cuadros de CLA se presentan frecuentemente de manera atípica. Por ello, es importante un alto grado de sospecha para no retrasar el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. Los pacientes con historia de litiasis biliar, cirugía biliar previa o inserción de prótesis biliar tienen más probabilidades de desarrollar una CLA.

Las CLA pueden clasificarse en función de su gravedad, de manera que los casos en los que responden de forma satisfactoria al tratamiento son clasificados como leves y aquellos en los que se detecta disfunción multorgánica son categorizados como graves. La ausencia de ambos criterios indicaría un grado moderado<sup>13</sup>. La mortalidad global se sitúa en el 10-30%.

En pacientes con CLA grave que ha pasado desapercibida pueden producirse abscesos intrahepáticos como complicación tardía.

### 】 Diagnóstico

El diagnóstico de CLA se basa en la asociación de signos y síntomas de infección con los propios de una obstrucción biliar.

#### ■ Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio indican inflamación (leucocitosis y elevación de proteína C reactiva) y colestasis (hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas, fundamentalmente GGT y FA). Se objetiva elevación de FA y GGT en más del 90% de los casos. No es infrecuente la elevación de las transaminasas (AST y ALT) que refleja un aumento en la permeabilidad de la membrana de los hepatocitos, fenómeno común en la obstrucción biliar acompañada de infección. De ahí la frecuencia con que el perfil hepático muestra un patrón mixto de citolisis y colestasis en una colangitis aguda.

En todos los pacientes con sospecha de CLA deben obtenerse hemocultivos y cultivos de bilis, si es posible. La tasa de hemocultivos positivos oscila entre

el 21-71% y generalmente, los gérmenes aislados son los mismos que se encuentran en la bilis<sup>13</sup>.

### ■ Pruebas de imagen

La ecografía y la TC permiten valorar la existencia de dilatación de vía biliar, generalmente secundaria a obstrucción, o la etiología de la misma. También nos permiten detectar posibles complicaciones como los abscesos hepáticos. El resto de las pruebas ya han sido comentadas con anterioridad.

### 】 Tratamiento

El tratamiento de la CLA se dirige hacia los dos componentes etiológicos del cuadro: la obstrucción y la infección. Así, se basa en la combinación de antibioterapia y el drenaje biliar.

### ■ Tratamiento antibiótico (ATB)

En todos los pacientes en los que se sospeche una CLA se debe comenzar tratamiento antibiótico empírico tan pronto como sea posible y siempre tras la extracción de hemocultivos.

La duración del tratamiento antibiótico dependerá de la gravedad del cuadro y de la respuesta clínica al tratamiento. En las formas leves, 2 ó 3 días de ATB pueden ser suficientes. En las formas moderadas o graves, el tratamiento antibiótico debería mantenerse como mínimo durante 5-7 días. Algunos casos necesitan un tratamiento más prolongado, ante la presencia de bacteriemia o mala respuesta clínica al mismo (persistencia de fiebre, no descenso de leucocitosis o niveles de PCR...).

Para la elección del tratamiento antibiótico intravenoso se deben tener en cuenta los mismos factores que en el caso de colecistitis aguda. Además, un factor en controversia actualmente es la penetración biliar del antibiótico, ya que se sabe que en presencia de obstrucción la eliminación biliar de los antibióticos es prácticamente nula. El contexto clínico también es importante ya que, por ejemplo, se conoce que los anaerobios son más frecuentes en los cuadros graves. De la misma manera, las CLA nosocomiales en muchas ocasiones son causadas por gérmenes multirresistentes como se ha explicado previamente.

La pauta más aceptada en el momento actual es la combinación de una penicilina de amplio espectro con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, como por ejemplo: piperacilina-tazobactam 4-5 g/6 horas. Además, la combinación piperacilina-tazobactam sería de elección si *Pseudomona spp* fuese el organismo

causante. El uso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación (ej: ceftriaxona 1 g/24 h) asociado a metronidazol (1,5 g/24 h) también es un régimen antibiótico adecuado y bastante extendido. No obstante, hay que tener en cuenta que no cubre el espectro de los enterococos. Si los antibióticos de primera elección no son efectivos o no se pueden utilizar por la existencia de alergias, las fluorquinolonas o los carbapenems constituyen una buena alternativa (tabla 5).

En aproximadamente un 80% de los casos, la infección se controla mediante tratamiento médico (el estado del paciente mejora en 6-12 horas), permitiendo una evaluación etiológica y un manejo electivo similar a los casos de ictericia sin colangitis. Sin embargo, en un 15% de los casos el estado clínico empeora y es obligado realizar un drenaje biliar precoz<sup>14</sup>.

### ■ Drenaje biliar<sup>15</sup>

#### *Métodos de drenaje*

El drenaje biliar se puede realizar mediante CPRE, colangiografía transparietohepática (CTPH), drenaje guiado por ecoendoscopia o cirugía abierta. Los dos primeros métodos son los más usados. No hay ensayos clínicos aleatorizados y controlados que los comparen. Sin embargo, la CTPH presenta una mayor tasa de complicaciones, mayor gravedad de las mismas, hospitalización más larga y es más agresiva para el paciente. Por ello, la CPRE sigue siendo el método de elección y, sólo en el caso de que no esté disponible o fracase en la resolución del cuadro, se realiza CPTH. Mediante CPRE se pueden colocar prótesis o drenajes nasobiliares que serían suficientes para lograr un adecuado drenaje biliar. La adición de esfinterotomía es recomendable, si las condiciones del paciente lo permiten, ya que en muchas ocasiones será el tratamiento definitivo. La utilización de drenaje mediante ecoendoscopia todavía está poco extendida y el drenaje quirúrgico urgente se reserva para aquellos pacientes en quienes han fallado los métodos anteriores o no han resultado factibles.

#### *¿Cuándo realizar el drenaje?*

Si la CLA es grave o moderada debería realizarse lo antes posible. Para los casos leves, que responden favorablemente al tratamiento médico, se recomienda llevarlo a cabo en las primeras 24-48 horas. Como siempre, la colecistectomía está indicada tras la resolución de la colangitis aguda de origen biliar.

**PROFILAXIS**

La manipulación de una vía biliar obstruida conlleva un riesgo elevado de provocar colangitis aguda. Se recomienda tratamiento antibiótico siempre que no se consiga un drenaje biliar completo hasta que se logre el mismo. Más controvertido es el uso de dosis única previa.

**Complicaciones menos frecuentes**

**Fístula colecistoentérica e íleo biliar (figura 10)**

Se produce una fistula colecistoentérica cuando un cálculo de la vesícula biliar (generalmente situado en el cuello) atraviesa su pared y se introduce en una víscera hueca. El duodeno es el punto de entrada más frecuente. Inicialmente los síntomas son similares a los de una colecistitis aguda, aunque a veces son asintomáticas.

Si el cálculo es mayor de 20 mm de diámetro puede producir obstrucción al entrar y migrar por el intestino produciéndose un íleo biliar. Esta complicación de la colelitiasis es más frecuente en mujeres ancianas.

La obstrucción suele ser intermitente, lo que dificulta el diagnóstico. No es infrecuente que estas pacientes presenten una clínica de vómitos paroxísticos recidivantes con intervalos libres de síntomas de duración variable hasta que se produce la impactación definitiva. Ésta suele ocurrir con mayor frecuencia en el área ileocecal por ser la más estrecha (60%). Cuando la obstrucción se produce en la salida gástrica recibe el nombre de síndrome de Bouveret. Sólo entre un 50% y 70% de los pacientes tienen datos clínicos de obstrucción de intestino delgado. La ictericia acompaña al cuadro en un 15% de los pacientes.

La prueba diagnóstica de elección es la Rx de abdomen. Los datos característicos son: obstrucción intestinal, neumobilia y visualización de un cálculo biliar en localización aberrante. Hay que destacar que sólo de un 10% a un 20% de los cálculos son radioopacos.

La resolución del cuadro es, prácticamente siempre, quirúrgica. Se centra en extraer el cálculo para solucionar la obstrucción. Generalmente, y ante la naturaleza urgente de la técnica, la edad avanzada de los pacientes y la complejidad de la fístula colecistoentérica, se realiza inicialmente enterotomía

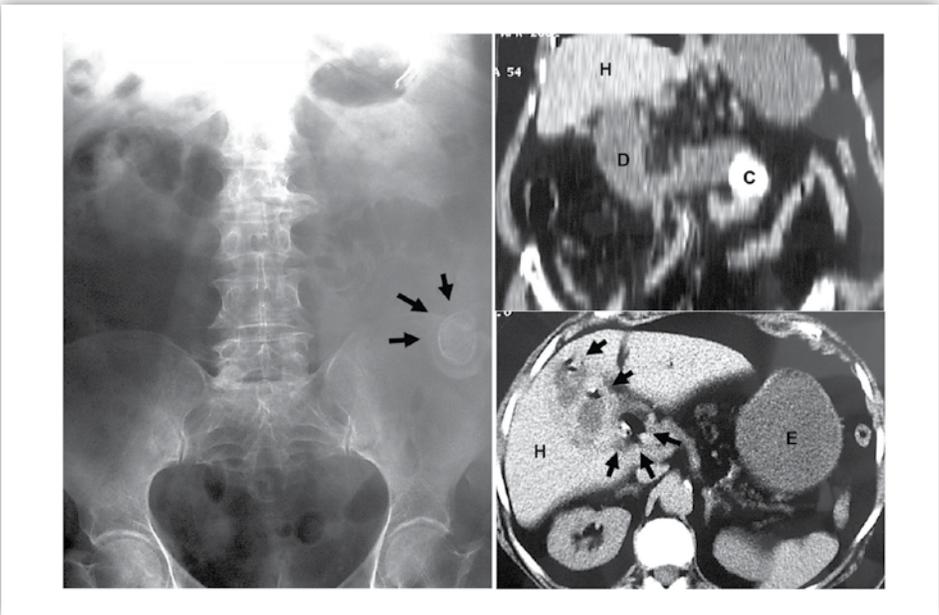


Figura 10. Íleo biliar. Radiografía simple de abdomen con una imagen calcica de unos 3 cm en cuadrante inferior izquierdo y discreta distensión de asas de intestino delgado. Corte sagital de la TC en el que se visualiza el cálculo impactado a nivel de un asa de intestino delgado. Corte transversal de la TC en el que se observa la presencia de aire en el interior de la vesícula, así como aerobilia (flechas), consecuencia de la fístula colecistoduodenal formada.

quirúrgica para extraer el cálculo y revisión del intestino para descartar la presencia de más cálculos. Posteriormente, en un segundo tiempo, se realiza una colecistectomía programada con reparación de la fístula.

### Síndrome de Mirizzi (figura 11)

Existen dos tipos de síndrome de Mirizzi. En el tipo I, un cálculo situado en el cuello de la vesícula o en el cístico comprime extrínsecamente al colédoco produciendo obstrucción. En el tipo II, un cálculo se ha introducido en el colédoco a través de una fístula colecistocolédocica produciendo obstrucción. Clínicamente se manifiesta por episodios repetidos de dolor abdominal, fiebre e ictericia.

### Vesícula en porcelana

Es una calcificación intraparietal de la pared vesicular, generalmente asociada a cálculos. No produce síntomas por sí misma, pero incrementa el riesgo de carcinoma de la vesícula hasta un 20%, sobre todo si la calcificación es focal. Por ello, es recomendable la realización de una colecistectomía profiláctica. En las radiografías de abdomen o en la

TC se puede visualizar la calcificación intraparietal característica.

### Bibliografía

1. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1075-83.
2. Browning J, Sreenarasimhaiah J. Colelitiasis. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. *Sleisenger & Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*, 8.ª Ed. Elsevier España S.A., Madrid, 2008:1387-1418.
3. Naranjo Rodríguez A, Rodríguez Ramos C. Litiasis biliar, colangitis aguda y colecistitis aguda. En: Ponce J, Castells A, Gomollon F, editores. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*, 3.ª Ed. Elsevier España S.A., 2011:415-426.
4. Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Di Ciaula A, Pezzolla A. Gallstone disease: Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:1017-29.

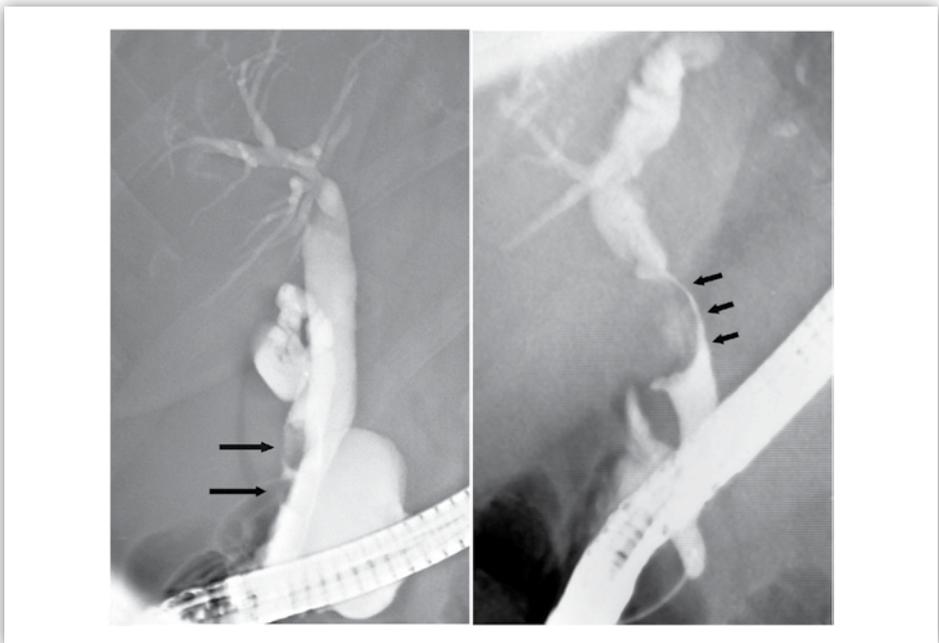


Figura 11. Síndrome de Mirizzi. Colangiografía con la presencia de dos defectos de repleción (flechas) en el conducto cístico que hacen impronta en el colédoco. Colangiografía con un defecto de repleción asimétrico y fijo en el colédoco (flechas) que se correspondió con la existencia de un gran cálculo impactado en el conducto cístico.

5. Akriviadis E, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kiriimidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:225-31.
6. Glasgow R y Mulvihill S. Tratamiento de la colicitiasis. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, 8.ª Ed. Elsevier España S.A., Madrid, 2008:1419-1442.
7. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M *et al.* Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:15-26.
8. Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H *et al.* Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:83-90.
9. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K *et al.* Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:78-82.
10. Papi C, Catarci M, Ambrosio D, Gili L, Koch M, Grassi GB *et al.* Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:147-55
11. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2010 Feb;97:141-50. Review. Erratum in: *Br J Surg* 2010;97:624.
12. Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirota M, Miura F *et al.* Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:91-7.
13. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M *et al.* Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:52-8.
14. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F *et al.* Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:59-67.
15. Nagino M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yamashita Y, Tsuyuguchi T *et al.* Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:68-77.