

Guías de práctica clínica de la EASL sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la litiasis biliar ☆

European Association for the Study of the Liver (EASL) *

Introducción

Los cálculos biliares o colelitiasis constituyen un importante problema de salud pública en Europa y en otros países desarrollados y afectan a hasta un 20% de la población. La enfermedad litiasica es el trastorno gastrointestinal más frecuente como causa de ingreso hospitalario en los países europeos [1]. La asistencia interdisciplinaria de los pacientes con enfermedad litiasica ha progresado considerablemente en las últimas décadas al incrementarse la perspectiva existente respecto a los mecanismos fisiopatológicos y gracias a los notables avances técnicos en las intervenciones endoscópicas y quirúrgicas. En cambio, la prevención primaria de esta enfermedad frecuente está todavía en su primera infancia.

La Guía de práctica clínica (GPC) de la EASL sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la litiasis biliar tiene como objetivo proporcionar recomendaciones actuales respecto a las siguientes cuestiones:

1. Prevención de la litiasis biliar
2. Diagnóstico de los cálculos de la vesícula biliar
3. Tratamiento médico de los cálculos de la vesícula biliar
4. Tratamiento quirúrgico de los cálculos de la vesícula biliar
5. Diagnóstico de los cálculos de la vía biliar
6. Tratamiento endoscópico y quirúrgico de los cálculos de la vía biliar
7. Diagnóstico y tratamiento de los cálculos intrahepáticos
8. Tratamiento de la litiasis biliar durante el embarazo

La GPC de la EASL sobre la enfermedad litiasica biliar define el uso de métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, incluidas las intervenciones médicas, endoscópicas y quirúrgicas, en el tratamiento de los pacientes con litiasis biliar. Con ellas se pretende ayudar a los médicos y otros profesionales de la salud, así como a los pacientes y las personas interesadas, en el proceso de toma de decisiones clínicas mediante la descripción de los diversos enfoques generalmente aceptados para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad litiasica biliar.

Esta guía se ha elaborado con el empleo de la evidencia identificada mediante búsquedas en las bases de datos de PubMed y Cochrane hasta setiembre de 2015. A la evidencia y las recomendaciones que constan en esta guía se les han asignado grados rela-

tivos a la fuerza de la evidencia que las respalda según el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) [2–5]. Tuvimos en cuenta el riesgo de sesgo intraestudio (calidad metodológica), el que la evidencia fuera directa, la heterogeneidad, la precisión de las estimaciones del efecto y el riesgo de sesgo de publicación. Cada recomendación ha sido cualificada asignándole el grado de la evidencia que subyace en ella. Los grados de la evidencia se han establecido de la siguiente forma: (A) evidencia de calidad alta: es muy improbable que una mayor investigación modifique la confianza atribuida a la estimación del efecto (ensayos aleatorizados o estudios observacionales con doble aumento de grado); (B) calidad de la evidencia moderada: es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla (ensayos aleatorizados con reducción de grado o estudios observacionales con aumento de grado); (C) calidad de la evidencia baja: es muy probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla (estudios observacionales o ensayos aleatorizados con doble reducción de grado); y (D) calidad de la evidencia muy baja: tenemos muchas dudas acerca de la estimación (series de casos/presentaciones de casos, estudios observacionales con reducción de grado, ensayos aleatorizados con triple reducción de grado). La fuerza de las recomendaciones se basa tanto en la calidad de la evidencia agregada como en la evaluación de los efectos beneficiosos y nocivos previstos. Se ha establecido una recomendación fuerte cuando existe certeza acerca de los diversos factores que determinan la fuerza de una recomendación, y la mayor parte o la totalidad de los individuos de la población relevante obtendrán un beneficio al seguir la recomendación; se ha asignado una recomendación débil cuando hay incertidumbre respecto a los diversos factores que determinan la fuerza de la recomendación.

Prevención de la litiasis biliar

Prevención primaria de la litiasis biliar

Tanto los cálculos biliares de colesterol como los derivados de pigmentos tienen su origen en la compleja interacción de anomalías genéticas, ambientales, locales, sistémicas y metabólicas [6]. En las poblaciones occidentales, los cálculos de colesterol suponen un 90–95% del total de casos de litiasis biliar. Los cálculos de pigmento negro son el tipo de litiasis principal en los pacientes con trastornos hemolíticos crónicos o cirrosis, aun cuando la mayor parte de pacientes con cálculos de pigmento negro no presentan ninguno de estos dos trastornos. Los cálculos de colesterol y de pigmento negro se forman casi siempre en la vesícula biliar, mientras que los de pigmento marrón se forman fundamentalmente en

Recibido el 9 de marzo de 2016; aceptado el 9 de marzo de 2016

* Panel de la Guía de Práctica Clínica: Frank Lammert (Presidente), Monica Acalovschi, Giorgio Ercolani, Karel J. van Erpecum, Kurinchi S. Gurusamy, Cees J. van Laarhoven, Piero Portincasa.

^ Autor para la correspondencia. Dirección: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Suiza. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

la vía biliar principal. En los individuos occidentales, los cálculos de pigmento marrón suelen hallarse en las vías biliares tras una colecistectomía y en los pacientes con colangitis esclerosante, mientras que en los orientales se producen de manera asociada a la colangitis infecciosa crónica [7]. El barro biliar no es una causa de formación de cálculos biliares y se produce con la estasis y la reducción de la circulación biliar enterohepática, si bien la estasis contribuye de por sí a la formación de cálculos biliares. Dado que la enfermedad litiasica biliar es una de las enfermedades digestivas de mayor prevalencia y coste en los países occidentales [8], sería deseable una prevención primaria no farmacológica en la población general [9]. Hay varios factores de riesgo para la formación de cálculos de colesterol, de pigmento o mixtos. Respecto a algunos factores de riesgo no genéticos, es concebible la aplicación de medidas de prevención primaria generales o específicas.

Estilo de vida

¿Es posible prevenir la litiasis biliar?

Un estilo de vida y una alimentación saludables, una actividad física regular y el mantenimiento del peso corporal ideal podrían prevenir la formación de cálculos biliares de colesterol y la litiasis biliar sintomática (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: El estilo de vida afecta a la patogenia de los cálculos biliares de colesterol al actuar sobre uno o varios factores que forman parte del síndrome metabólico, es decir, la obesidad, la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina [10–16]. La obesidad predispone a la formación de cálculos biliares [17] y aumenta el riesgo de colecistectomía como consecuencia del aumento del riesgo de litiasis biliar sintomática [18–28]. Así pues, el aumento del índice de masa corporal (IMC) es un factor de riesgo definitivo para el aumento de la litiasis biliar [6,20,26,29], y el aumento del IMC constituye también de por sí un factor de riesgo causal para la enfermedad litiasica biliar sintomática, en especial en las mujeres [30]. Se ha descrito que el riesgo de litiasis biliar sintomática aumenta con el aumento del IMC y del perímetro de cintura así como con los triglicéridos séricos [31].

Otros factores adicionales asociados a la obesidad que facilitan la formación de cálculos biliares de colesterol son la estasis en la vesícula biliar [32–35], la resistencia a la insulina, la dislipidemia (reducción de las lipoproteínas de alta densidad, HDL [31] e hipertrigliceridemia), el estilo de vida sedentario [30,36], la terapia hormonal sustitutiva [30] y el consumo de comida rápida (*fast food*) [30]. Los estudios de cohorte prospectivos [31,37,38], más que los estudios de casos y controles [28,39,40] y los estudios transversales [19,41–43], son útiles para investigar los lípidos séricos y su asociación con la enfermedad litiasica biliar y la obesidad. Las intervenciones de estilo de vida apropiadas deben centrarse, pues, en el mantenimiento del peso ideal y la reducción de peso en los individuos con sobrepeso u obesidad en la población general [30]. La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 muestran también una asociación intensa con los cálculos biliares de colesterol, con independencia de la obesidad [44]. Estos trastornos constituyen un objetivo adicional para la prevención de la litiasis biliar.

Actividad física

En encuestas realizadas mediante cuestionarios se ha observado que la actividad física parece proteger frente a la formación de cálculos biliares [36,45–48] y reducir el riesgo de litiasis sintomática

en alrededor de un 30% [36,45,49–51]. En un reciente estudio de cohorte prospectivo (*European Prospective Investigation Into Cancer* (EPIC) Norfolk) en el que se utilizó un cuestionario validado y se comparó con el gasto energético y el estado cardiorrespiratorio [52], un total de 25639 voluntarios de 40–74 años de edad fueron clasificados en cuatro grupos de actividad física creciente y fueron objeto de un seguimiento durante 14 años para la detección de la litiasis biliar sintomática. Después de 5 y 14 años, se registraron 135 casos (no complicados) y 290 casos (complicados) incidentes de litiasis biliar sintomática, respectivamente (68% en mujeres). El nivel más alto de actividad física (equivalente a realizar ejercicio durante 1 h al día en un trabajo sedentario, o 30 minutos al día en un trabajo realizado de pie, o un trabajo manual intenso sin ninguna actividad física adicional) se asoció a una disminución del 70% en el riesgo de litiasis biliar sintomática en ambos sexos; se observó un efecto probablemente causal sobre todo al cabo de 5 años. Los posibles efectos beneficiosos de la actividad física sobre la formación de cálculos biliares y las complicaciones asociadas a ellos están respaldados por mecanismos patogénicos. La hiperinsulinemia fomenta la captación hepática de colesterol [53] con lo que predispone al aumento de la secreción de colesterol biliar [54] y a la disminución de la secreción de los ácidos biliares (ambas cosas predisponen a una bilis sobresaturada litógena) [55]. En cambio, el ejercicio regular reduce los niveles de insulina [56], la resistencia a la insulina [57], la trigliceridemia [58] y la hipersecreción de mucina de la vesícula biliar que depende de los ácidos grasos [59]. Además, durante la actividad física los niveles séricos de colesterol-HDL aumentan [60,61] como marcador del aumento del transporte inverso de colesterol hacia el hígado [62]. Es de destacar que el colesterol-HDL es el precursor de los ácidos biliares [63], y contribuye a reducir la saturación de colesterol biliar; y de hecho los niveles de colesterol-HDL están inversamente relacionados con la prevalencia de la litiasis biliar [41]. Un efecto adicional de la actividad física es el efecto procinético causado en el intestino [64] y la contracción de la vesícula biliar dependiente de la colecistocinina [65]. Así pues, debe hacerse hincapié en la importancia de mantener un peso corporal ideal y una actividad física regular en la población general [45], puesto que los efectos globales favorables de la actividad física sobre la salud cardiovascular se extienden más allá del efecto protector positivo frente a la formación de cálculos biliares [29].

Dieta

Los estudios epidemiológicos prospectivos amplios, de base poblacional y a largo plazo, destinados a identificar el valor protector de los componentes de la dieta se encuentran con dificultades a la hora de estimar la cantidad precisa y el patrón de consumo de los nutrientes. No obstante, las dietas ricas en fibra y en calcio reducen los ácidos biliares hidrófobos biliares, mientras que un patrón de alimentación regular reduce la estasis de la vesícula biliar al aumentar su vaciado regular [45]. Ambos aspectos desempeñan un papel preventivo de la colelitiasis por cálculos de colesterol. La probabilidad de una enfermedad litiasica biliar aumenta con el consumo de las dietas hipercalóricas occidentalizadas típicas [66], incluido el consumo de carne [48]. En consecuencia, la reducción del consumo total de calorías podría resultar útil [67].

Las frutas y verduras [68] podrían tener un efecto protector frente a la enfermedad litiasica biliar, pero los datos existentes sobre el efecto beneficioso de las dietas vegetarianas continúan siendo controvertidos. Aunque podría obtenerse una protección con un IMC inferior [69], y con el consumo regular de aceites ve-

Guías de práctica clínica

getales y vitamina C [46,70], los estudios realizados en diferentes poblaciones han mostrado o bien un efecto protector [71–75] o bien una ausencia de efecto protector de una dieta vegetariana por lo que respecta a la litiasis biliar [47,76].

Las grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas [77], y concretamente el consumo de frutos secos [77,78], podrían tener un efecto protector frente a la enfermedad litiasica biliar, posiblemente como parte de una dieta saludable.

Los datos relativos al consumo de café son controvertidos: se ha descrito que el consumo de cafeína (procedente del café, el té negro y los refrescos carbonatados con contenido de cafeína) y el de café en particular tienen un efecto protector en algunos estudios epidemiológicos [79–84], pero no en todos ellos [47]. Los patrones geográficos, culturales y de consumo del café podrían explicar esta discrepancia en los resultados [47]. Aparte del posible efecto sobre la secreción hepatobiliar del colesterol y la motilidad intestinal, otros mecanismos de acción del consumo de cafeína o de café no se conocen bien todavía.

Aunque los estudios epidemiológicos prospectivos han descrito efectos protectores del consumo de alcohol sobre la formación de cálculos biliares [31,78,79], y un análisis multifactorial indicó que los pacientes daneses con litiasis biliar sintomática consumen menos alcohol que los que tienen cálculos asintomáticos [30], estas observaciones son controvertidas [72,81–83,85,86], y dados sus efectos negativos sobre la salud en general, no puede recomendarse el consumo de alcohol para la prevención de la litiasis biliar.

Los suplementos regulares de vitamina C o el consumo regular de una dieta enriquecida con vitamina C podrían tener un efecto protector sobre la formación de cálculos biliares. De hecho, la conversión del colesterol en ácidos biliares requiere una 7α -hidroxilación y un contenido apropiado de vitamina C en el hepatocito [87,88]. En el ser humano, el déficit de vitamina C podría aumentar, por lo tanto, el riesgo de formación de cálculos biliares de colesterol [70]. En los pacientes con litiasis biliar, los suplementos de vitamina C (500 mg x 4 veces al día) modificaron la composición de ácidos biliares de la bilis, aumentaron los fosfolípidos y tuvieron un efecto protector al prolongar el tiempo de cristalización del colesterol biliar [89]. Además, en estudios observacionales se ha identificado una asociación entre el consumo bajo de vitamina C y el riesgo de litiasis biliar/enfermedad de la vesícula biliar [48,70,90] o colecistectomía [91]. En un estudio observacional de base poblacional realizado en Alemania (n = 2129 participantes, edad 18–65 años), la prevalencia de la litiasis biliar determinada mediante ecografía fue del 4,7% frente al 8,2% en los pacientes que referían un consumo regular de vitamina C (n = 232) y los que no tomaban vitamina C (n = 1897), respectivamente [92].

Prevención de la litiasis biliar en la población general

¿Es recomendable un tratamiento farmacológico para la prevención de la litiasis biliar en la población general?

La prevención farmacológica de la litiasis biliar no es recomendable en la población general (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: No hay datos que respalden la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) como medicación preventiva de la enfermedad litiasica biliar en la población general, aparte de en los grupos de alto riesgo (véase el apartado de Prevención primaria de la litiasis biliar en grupos de alto riesgo). De forma análoga,

no hay evidencia suficiente para respaldar una profilaxis de la litiasis/barro biliar con UDCA en el embarazo (dado que la litiasis biliar puede ser transitoria en esta situación) o con suplementos de ácidos grasos omega 3 [93].

Hay resultados contradictorios respecto al posible efecto protector de las estatinas solas o junto con UDCA en cuanto a la enfermedad litiasica biliar. El uso de estatinas se ha evaluado en dos estudios de casos y controles de base poblacional. Se observó una disminución del riesgo de enfermedad litiasica biliar y de colecistectomía con la toma regular de estatinas [94,95], y esta tendencia fue corroborada en el *Nurses' Health Study* en el que se evaluó el empleo de estatinas a lo largo de un periodo de 10 años [96]. Un estudio de casos y controles confirmó el efecto protector de la toma de estatinas sobre el riesgo de colecistectomía [97]. Aunque los resultados parecen prometedores, el efecto protector de lovastatina [98–101], pravastatina sola [102–106] o junto con UDCA [107], simvastatina sola [103,108–112] o junto con UDCA [113,114] y fluvastatina [115] sobre la saturación de colesterol biliar, la composición lipídica de la bilis, la cristalización del colesterol, la formación de cálculos biliares y la disolución de estos es débil y no siempre ha sido confirmado. En un reciente metaanálisis con un total de 622868 participantes procedentes de seis estudios (cuatro estudios de casos y controles, un estudio de cohorte y un estudio transversal), la toma actual de una estatina se asoció a un menor riesgo de colecistectomía en comparación con la falta de uso de estatinas. El efecto fue significativamente más evidente con el uso moderado o alto de estatinas, en comparación con el uso bajo de estos fármacos (es decir, 1–4 prescripciones) [116]. En un estudio de casos y controles de Finlandia se emparejaron 272 pacientes que tomaban estatinas con 272 pacientes que no las tomaban, igualándolos según la edad y el sexo para investigar la influencia del uso de estatinas sobre la enfermedad litiasica biliar complicada en la cirugía de la vesícula biliar. Aunque los pacientes tratados con estatinas no presentaron una peor evolución tras la colecistectomía en comparación con los que no las tomaban, el tratamiento con estatinas se asoció a un tiempo operatorio más corto para la realización de la colecistectomía laparoscópica [117]. Sin embargo, por el momento son necesarios estudios mejor controlados para confirmar estas observaciones, y no puede proponerse el empleo de estatinas para la prevención de la litiasis biliar [118,119].

Ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol que actúa sobre la proteína de tipo C1 de Niemann–Pick (NPC1L1) intestinal. En estudios realizados en el ratón con el empleo de dietas litógenas se han observado efectos favorables de ezetimiba sobre la composición de los lípidos biliares, la absorción intestinal de colesterol y la secreción y saturación de colesterol biliar, la agregación de cristales, la formación de cálculos biliares, el flujo biliar, la función de motilidad de la vesícula biliar y la colecistoes-teatosis [120–123]. En el modelo del hámster con una dieta litógena, ezetimiba previno el aumento del colesterol biliar y la acumulación de colesterol en el hígado [124]. El valor traslacional de estos efectos de ezetimiba fue corroborado en un estudio piloto realizado en pacientes con cálculos biliares de colesterol: ezetimiba redujo la saturación del colesterol en la bilis y retrasó la cristalización del colesterol [120]. Sin embargo, en un pequeño estudio de casos y controles retrospectivo, ezetimiba no pareció influir en la prevalencia de la litiasis biliar [125]. Más recientemente, en un amplio estudio de Dinamarca con un total de 67385 participantes, se ha observado que la variación genética existente en la *NPC1L1*, que simula el efecto de ezetimiba en monoterapia, se asoció de hecho a una reducción dosis-dependiente de las concentraciones séricas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del riesgo de enfer-

medad vascular isquémica. Sin embargo, la incidencia acumulativa de la enfermedad litiasica biliar sintomática aumentó (muestra de 3886 sujetos) [126]. Existe la posibilidad de que, en el ser humano (en el que hay una expresión de NPC1L1 en el intestino y en el hígado) la actividad reducida de la NPC1L1 por razones genéticas cause una menor captación de colesterol tanto en el intestino hacia los enterocitos como a partir de la bilis hacia los hepatocitos. Este último efecto podría elevar el riesgo de enfermedad litiasica biliar. Sin embargo, no hubo efectos adversos relacionados con la vesícula biliar asociados al tratamiento con ezetimiba en el ensayo IMPROVE-IT con un seguimiento mínimo de 2,5 años (al comparar los pacientes tratados con ezetimiba más una estatina con los pacientes tratados con la estatina sola) [127]. Globalmente, estos datos indican que el uso de ezetimiba para la prevención de los cálculos biliares de colesterol justifica la realización de nuevos estudios [118,119,128,129]. Este abordaje terapéutico debe ponerse en perspectiva cuando se plantea el tratamiento de grupos de pacientes que presentan anomalías metabólicas y un riesgo cardiovascular elevado, teniendo en cuenta el empleo de un tratamiento hipolipemiente combinado (estatinas/ezetimiba), el riesgo de litiasis biliar específico de cada sexo (superior en las mujeres en comparación con los varones) y la duración total del tratamiento con ezetimiba.

Por último, actualmente no se acepta el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de la litiasis biliar [6].

Prevención primaria de la litiasis biliar en grupos de alto riesgo

Reducción de peso rápida

¿Cuándo puede usarse ácido ursodesoxicólico para prevenir la litiasis biliar en pacientes obesos?

En las situaciones que se asocian a una reducción de peso rápida (por ejemplo, dietas muy bajas en calorías, cirugía bariátrica), puede recomendarse un empleo transitorio de ácido ursodesoxicólico (al menos 500 mg al día hasta que el peso se ha estabilizado) **(calidad de la evidencia moderada; recomendación débil)**

Comentarios: El aumento del IMC y el sexo femenino son factores de riesgo claramente establecidos para la formación de cálculos biliares [6,20,26,29]. El aumento del IMC es también un factor de riesgo causal para la enfermedad litiasica biliar sintomática [30]. La obesidad influirá en la mayor parte de los mecanismos patogénicos de formación de cálculos biliares, es decir, la sobresaturación de la bilis con colesterol, el aumento de la propensión a la cristalización del colesterol, la agregación de los cálculos y el vaciado deficiente de la vesícula biliar [6,26,130–134]. Sin embargo, el riesgo de litiasis biliar aumenta también de forma significativa durante una reducción de peso rápida (> 1,5 kg/semana) producida por un programa de reducción de peso [131,135–137] y disminuye aproximadamente a los 2 años, cuando el peso corporal se estabiliza [138,139]. La variación de peso cíclica es también un factor de riesgo independiente modesto para la formación de cálculos biliares [48,82,132,140]. En cambio, la reducción progresiva del peso corporal a una velocidad moderada (máximo 1,5 kg/semana) [136,141,142] en individuos obesos reduce el exceso de biosíntesis de novo y de excreción biliar de colesterol, con un descenso del riesgo de formación de cálculos biliares. En un reciente estudio en el que se llevó a cabo un análisis multivariante en 171 pacientes, se indicó que los factores asociados a la formación de cálculos biliares tras la cirugía bariátrica son la mayor rapidez de la pérdida de peso,

la disminución progresiva del porcentaje de vaciado de la vesícula biliar, el tiempo de ayuno nocturno prolongado y la reducción del consumo de calorías y fibras [143].

Una reducción de peso rápida puede conseguirse con las dietas muy bajas en calorías (es decir, dietas que contienen menos de 800 kcal al día [139,144–147] o con la cirugía bariátrica, como la derivación gástrica en Y de Roux (DGYR)) [81,131,137–139,148–152]. Aunque la mayoría de los cálculos biliares de nueva formación se mantienen asintomáticos tras una reducción rápida del peso, el riesgo de enfermedad litiasica biliar tanto complicada como no complicada y de colecistectomía continúa estando aumentado y es 3 veces superior en las dietas muy bajas en calorías en comparación con las dietas bajas en calorías [139]. Un contenido apropiado de grasa (como mínimo 7 g/día) en las dietas muy bajas en calorías podría mejorar la motilidad de la vesícula biliar y reducir el riesgo de litiasis biliar sintomática, tal como se ha observado en estudios controlados recientes [139,153,154]. Los pacientes en los que se produce una reducción de peso rápida tienen más probabilidades de pasar a presentar síntomas debidos a la litiasis biliar, con una incidencia que alcanza el 28% a 71% después de una derivación gástrica [27,150,151,155,156]. Está indicada la colecistectomía en hasta una tercera parte de los pacientes en un plazo de 3 años tras la cirugía [27,150]. Después de la cirugía bariátrica, el riesgo de aparición de una enfermedad litiasica biliar aumenta hasta el 48% para una pérdida de peso superior al 25% del peso inicial, sobre todo después de una derivación gástrica o una gastrectomía en manga [157–162]. Se observa la misma tendencia en los pacientes obesos con el empleo de dietas hipocalóricas postoperatorias [137].

En los pacientes obesos en los que se produce una reducción de peso rápida, con el empleo de dietas muy bajas en calorías o de cirugía bariátrica sin colecistectomía, el fármaco hidrófilo litolítico UDCA previene la formación de cálculos biliares de colesterol tras una reducción de peso rápida. Sin embargo, los costes de un tratamiento a largo plazo y el cumplimiento del paciente son aspectos que es preciso tener en cuenta [137,138,148–151,163]. En un metaanálisis de 13 ensayos controlados y aleatorizados (ECA) sobre el efecto protector del UDCA durante la reducción del peso (1791 pacientes, 1217 asignados aleatoriamente a UDCA y 574 a placebo) se confirmó que el empleo de UDCA (rango de dosis de 300–1200 mg/día) puede prevenir la formación de cálculos en la vesícula biliar mientras se sigue una dieta o tras la cirugía bariátrica [164]. El tratamiento con UDCA debe mantenerse hasta que se ha estabilizado el peso corporal, con una dosis (rango, 500–600 mg/día) que es inferior a la empleada para la litólisis [150]. De hecho, la eficacia del tratamiento es máxima durante el periodo de reducción de peso, puesto que el riesgo de aparición de cálculos se reduce una vez estabilizado el peso [150]. Un árbol de toma de decisión pone de manifiesto que la prevención de la litiasis biliar con UDCA reduce los costes [165]. El empleo de UDCA ha pasado a ser el tratamiento profiláctico estándar de la colelitiasis de colesterol en los pacientes obesos que siguen dietas muy bajas en calorías o tras la cirugía bariátrica. En un estudio de pacientes tratados con una gastroplastia en banda vertical o con una banda gástrica ajustable, se asignó aleatoriamente el empleo de placebo o de 500 mg de UDCA/día. La incidencia de formación de cálculos biliares a los 12 y 24 meses fue del 22% y 30% (grupo de placebo) y del 3% y 8% (UDCA), respectivamente. La tasa de colecistectomías fue del 12% y 5% en los grupos de placebo y UDCA, respectivamente [138]. En el estudio de Wudel et al. [151], se produjo una litiasis biliar en el 71% de los pacientes en un plazo de 12 meses tras la derivación gástrica; un 41% de estos pacientes con litiasis pasaron a estar asintomáticos

Guías de práctica clínica

y un 67% de los pacientes sintomáticos fueron tratados con una colecistectomía. El empleo de UDCA resultó eficaz para prevenir la formación de cálculos biliares en comparación con un placebo, pero los malos resultados terapéuticos debidos al mal cumplimiento fueron un importante motivo de preocupación. Serán necesarios nuevos estudios para confirmar que una intervención combinada (por ejemplo, dieta más UDCA) puede mejorar la prevención de la litiasis durante la reducción del peso [143,166].

El efecto beneficioso los ácidos grasos poliinsaturados (n-3) del aceite de pescado sobre la cristalización biliar se confirmó en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego realizado en mujeres obesas durante una reducción rápida del peso con una dieta hipocalórica (1200 kcal/día), y en comparación con el empleo de UDCA (1200 mg/día) [93].

No es de prever ningún efecto secundario grave con el empleo de UDCA a las dosis utilizadas en los estudios previos (es decir, 300–1200 mg/día) [137,138,147,148,151]. Sugerman et al. [150] observaron que algunos pacientes tratados con UDCA abandonaban el tratamiento a causa de “vómitos o erupciones cutáneas”, pero esto se observó en un porcentaje similar en el grupo placebo. Se observaron acontecimientos adversos similares con UDCA y placebo, no relacionados con la dosis de UDCA, en el estudio de Shiffman et al. [147] (es decir, estreñimiento, cefalea, diarrea, mareo e infecciones de vías respiratorias altas, en un 16% a 30% de los pacientes).

No hay datos que indiquen que el empleo de ácido acetilsalicílico sea útil para prevenir la reaparición de la litiasis biliar [167].

¿Debe practicarse una colecistectomía profiláctica durante la cirugía bariátrica en los individuos obesos en los que se produce una reducción de peso rápida?

La colecistectomía profiláctica no está indicada de manera sistemática durante la cirugía bariátrica (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Las complicaciones asociadas a la litiasis biliar tras la cirugía bariátrica aparecen generalmente en un plazo de 7–18 meses [168–172]. Durante una mediana de seguimiento de 3 años, casi un 20% de los pacientes tratados con una DGYR laparoscópica en los que se conservó la vesícula biliar presentaron síntomas y requirieron una colecistectomía. La supervivencia sin enfermedad de la vesícula biliar estimada a 5 años fue baja (77,4%) [173]. Otra ventaja teórica de la colecistectomía profiláctica sería la prevención de futuros cálculos coledocales, que pueden ser difíciles de extraer por vía endoscópica tras una DGYR, como consecuencia de las modificaciones anatómicas. Teniendo en cuenta estas estimaciones, anteriormente se ha recomendado la colecistectomía profiláctica simultánea durante la realización de la DGYR, basándose en la justificación de que con ello no aumenta la tasa de conversión a cirugía abierta ni el tiempo operatorio o la duración de la hospitalización [173]. Sin embargo, otros estudios han sugerido que la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos [156,157,160,168,169,174–178] y no llegan a necesitar nunca nuevas intervenciones tras la DGYR. Así pues, ha dejado de recomendarse el empleo sistemático de una colecistectomía (profiláctica) simultánea durante la cirugía de derivación gástrica laparoscópica [168,169,174–176,179].

Básicamente, la colecistectomía se reserva para el subgrupo de pacientes con litiasis biliar sintomática o signos anormales en la vesícula biliar (por ejemplo, colecistitis crónica, lesiones de tipo tumoral) [152,171,173, 180,181]. Esto es válido a pesar de que la colecistectomía tras una DGYR en pacientes con litiasis biliar sin-

tomática resulta más difícil y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) puede no ser viable por razones anatómicas [182].

Dado que hay ciertas incertidumbres respecto a la estrategia con una relación coste-efectividad más favorable en el tratamiento de la vesícula biliar en los pacientes a los que se practica una DGYR, recientemente se ha elaborado un modelo de decisión basado en el sistema de salud de los Estados Unidos [183]. Se compararon tres posibles opciones: colecistectomía profiláctica simultánea, DGYR con preservación de la vesícula biliar (con o sin tratamiento postoperatorio con UDCA) y colecistectomía selectiva tan solo para los pacientes con una litiasis biliar identificada mediante ecografía. La estrategia con una relación coste-efectividad más favorable fue la de la DGYR sin colecistectomía, siempre que el riesgo de complicaciones postoperatorias de la vesícula biliar se mantenga bajo [180] y no se use UDCA. El tratamiento con UDCA resulta una opción demasiado costosa tras la DGYR, y en ese caso la colecistectomía simultánea pasa a tener un menor coste. Otra limitación del uso de UDCA es el cumplimiento variable de la prescripción diaria, que va del 40% al 85% [150,151,158,168,172].

Tratamiento a largo plazo con somatostatina o análogos de somatostatina

¿Está indicada la prevención primaria de la litiasis biliar con ácido ursodesoxicólico en pacientes tratados con somatostatina o análogos de somatostatina?

En los pacientes tratados a largo plazo con somatostatina o análogos de somatostatina, cabe contemplar un tratamiento concomitante con ácido ursodesoxicólico para prevenir la formación de cálculos biliares de colesterol (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: Los pacientes que requieren un tratamiento a largo plazo con somatostatina o diversos análogos de somatostatina (por ejemplo, pacientes con neoplasias neuroendocrinas) muestran una prolongación del tránsito intestinal, un deterioro grave del vaciado de la vesícula biliar a pesar de la preservación de la liberación posprandial de colecistocinina (CCK) [184] y varios cambios litógenos en la bilis [185–188]. A pesar de la existencia frecuente de litiasis biliar, es infrecuente que estos pacientes pasen a ser sintomáticos o que ello requiera una intervención quirúrgica aguda [189]. Se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes por lo que respecta a los cambios colelitógenos, y cabría considerar la posible conveniencia de un tratamiento concomitante con UDCA [186,187,190].

Nutrición parenteral total

¿Está indicada la prevención primaria de la litiasis biliar durante la nutrición parenteral total?

Los pacientes tratados con nutrición parenteral total presentan un aumento de riesgo de formación de barro biliar en la vesícula, pero no puede hacerse ninguna recomendación respecto a la prevención (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: La presencia de barro biliar se observa a menudo de forma accidental en trastornos de aumento de estasis en la vesícula biliar y/o cambios simultáneos de la composición de la bilis,

por ejemplo en el ayuno prolongado (sobre todo durante la nutrición parenteral total, NPT) [191]. Como consecuencia de los cambios transitorios de la cinética de la vesícula biliar y de la combinación de la bilis, tanto el barro biliar como los cálculos biliares podrían desaparecer tras la reinstauración de la dieta oral (por ejemplo, tres comidas al día con una cantidad de grasa suficiente para mejorar el vaciado de la vesícula biliar y la eliminación del barro biliar) [192–196]. En los pacientes que reciben NPT debe pasarse a una nutrición enteral siempre que sea posible. Los datos relativos a la estimulación de la vesícula biliar en la NPT con el empleo de CCK (o bien con CCK exógena diaria o bien con una infusión rápida de dosis altas de aminoácidos cristalinos) son controvertidos [192,193,197–199]. En un estudio, el empleo de una emulsión mixta de aceite de soja/triglicéridos de cadena media/oliva/pescado utilizada para la nutrición parenteral a largo plazo se asoció a la desaparición y la reducción del tamaño de los cálculos biliares al cabo de 3 y 2 meses, respectivamente, en dos niños con un tratamiento continuado de UDCA a dosis de 15 mg/kg/día [200]. Los resultados globales de estos estudios, aun siendo convincentes, se ven limitados por el bajo número de casos. Además, no hay indicación de tratamiento profiláctico con UDCA en los pacientes con barro biliar una vez interrumpida la NPT [190]. El uso de una NPT enriquecida con ácidos grasos omega-3 aumentó probablemente el contenido de ácidos grasos omega-3 en las fosfatidilcolinas biliares y redujo la sobresaturación de colesterol en la bilis [201] con un mecanismo que comportaba también una supresión de la mucina biliar [202].

Terapia hormonal

¿Está indicada la prevención farmacológica o quirúrgica de la litiasis biliar durante la terapia hormonal sustitutiva?

Los médicos que prescriben una terapia hormonal sustitutiva deben tener presente el aumento de riesgo de litiasis biliar. En la actualidad no hay ninguna indicación para la prevención farmacológica o quirúrgica de la litiasis durante la terapia hormonal sustitutiva (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: La terapia hormonal es ampliamente utilizada para el control de los síntomas menopáusicos y se ha empleado también para el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y la demencia en las mujeres de edad avanzada. En un reciente metaanálisis Cochrane [203] se compararon los efectos de la terapia hormonal por vía oral, transdérmica, subcutánea o intranasal (con estrógenos solos y combinada continua con o sin progestágenos) con placebo durante 3 a 7 años. En 23 estudios aleatorizados y doble ciego (con la inclusión de 42830 mujeres de 26 a 91 años, procedentes principalmente del estudio *Heart and Estrogen-progestin Replacement Study* (HERS) de 1998 y del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) de 1998) los resultados mostraron un aumento significativo del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar con el empleo de estrógenos solos (aumento del riesgo absoluto de 26 a 45 por 1000, intervalo de confianza [IC] del 95% = 36–57), con el tratamiento combinado continuo (riesgo absoluto de 27 a 47 por 1000, IC del 95% = 38–60), incluidas las mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardiovascular [204,205]. El riesgo empezaba a aumentar en el grupo activo en el primer año. Así pues, se recomienda precaución al prescribir diferentes tipos de terapia hormonal continua para el control de los síntomas menopáusicos. Aunque deben evaluarse cuidadosamente los posibles riesgos graves para la salud, el trata-

miento debe reservarse para los grupos con un riesgo bajo de enfermedad cardiovascular, tromboembolismo venoso o cáncer de mama. El riesgo de enfermedad de la vesícula biliar está bien establecido, pero hasta el momento no se ha abordado en ensayos aleatorizados la profilaxis médica de la litiasis biliar.

Prevención de los cálculos recurrentes de la vía biliar

¿Hay estrategias eficaces para prevenir los cálculos recurrentes de la vía biliar?

No pueden hacerse recomendaciones generales respecto a la prevención farmacológica de los cálculos recurrentes de la vía biliar (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Se observan cálculos recurrentes de la vía biliar en un 5–20% de los pacientes tras la esfinterotomía endoscópica [206–211] y generalmente pueden extraerse por vía endoscópica. En la actualidad, no hay medidas profilácticas que hayan sido validadas. No se ha observado un efecto beneficioso uniforme con el empleo de una prevención secundaria farmacológica, y los datos sobre los posibles efectos del tratamiento con UDCA [212] no se han validado en ensayos controlados y aleatorizados [212,213].

Los pacientes con mutaciones del gen que codifica la fosfatidilcolina flopasa ABCB4 tienen una predisposición monogénica a la colelitiasis asociada a fosfolípidos bajos (CAFB). Como consecuencia de las concentraciones bajas de fosfolípidos en la bilis, la enfermedad litiasica por cálculos de colesterol aparece antes de los 40 años de edad con cálculos de colesterol en las vías biliares intrahepáticas y la vesícula biliar y síntomas biliares recurrentes tras la colecistectomía [214–217]. El diagnóstico se basa en los antecedentes, los signos clínicos y las técnicas de diagnóstico por la imagen. El examen microscópico de la bilis duodenal o la bilis hepática obtenida durante la CPRE para determinar la presencia de cristales y microlitos (y en análisis químico) puede ser útil para establecer el tratamiento del paciente en este contexto. Mientras que los antecedentes familiares de colelitiasis en familiares de primer grado y los cálculos recurrentes de la vía biliar aportan pistas para el diagnóstico [218], las pruebas genéticas mediante el análisis de secuencia del gen ABCB4 pueden proporcionar una información adicional, aunque no es necesaria para establecer un diagnóstico de CAFB. La mayoría de los pacientes con CAFB obtienen un beneficio con el tratamiento profiláctico o a largo plazo con UDCA (15 mg/kg de peso corporal al día) que debe iniciarse en el adulto joven para prevenir la aparición o la recurrencia de los cálculos, así como de las complicaciones asociadas a ellos [216].

Diagnóstico de los cálculos de la vesícula biliar

Cólico biliar

¿Cuándo debe sospecharse la presencia de cálculos de la vesícula biliar sintomáticos?

Los síntomas característicos de los cálculos de la vesícula biliar, es decir, las crisis episódicas de dolor intenso en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio durante un mínimo de 15–30 minutos, con irradiación a la parte derecha de la espalda o el hombro y una reacción positiva a los analgésicos, deben identificarse mediante la anamnesis y la exploración física (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Guías de práctica clínica

Comentarios: Los cálculos de la vesícula biliar se dan en un 10–20% de los individuos en las poblaciones occidentales, pero la incidencia disminuye con la edad y es mayor en las mujeres. En alrededor del 80% de los portadores no hay síntomas. La evolución natural de la litiasis biliar asintomática sugiere que la mayoría de ellos continúan sin síntomas durante toda la vida. La tasa de aparición de síntomas es de un 1–4% al año, y un 20% pasan a presentar síntomas en un plazo de 20 años tras el diagnóstico [219–222]. La tasa de aparición de complicaciones es de un 1–3% al año tras el primer episodio de dolor cólico, y de un 0,1–0,3% en los pacientes asintomáticos [219,223].

Solamente tres síntomas muestran una asociación significativa con la presencia de litiasis biliar: el cólico biliar (*odds ratio* (OR = 2,6; IC del 95% = 2,4–2,9), el dolor irradiado (OR = 2,8; IC del 95% = 2,2–3,7) y el uso de analgésicos (OR = 2,0; IC del 95% = 1,6–2,5) [224]. Aunque el dolor biliar tiene un cociente de probabilidades positivo de 1,34, el valor predictivo positivo de los síntomas biliares es muy bajo (0,25) [225]. Puede haber náuseas y vómitos. El dolor es intenso (intensidad superior a 5 en una escala analógica visual del dolor de 0–10) y empieza de forma brusca o aumenta progresivamente de intensidad antes de estabilizarse. Esto se debe a la distensión de la vesícula biliar tras una obstrucción aguda y generalmente transitoria del conducto cístico por un cálculo o por barro biliar. La mayoría de los episodios se resuelven espontáneamente. La periodicidad irregular del dolor, el inicio aproximadamente 1 hora después de las comidas, la aparición a última hora de la tarde o por la noche, el hecho de que despierte al paciente del sueño y la duración de más de 1 hora son datos que sugieren claramente un dolor biliar [226,227]. Una duración superior a 5 horas indica la mayor parte de las veces una colecistitis aguda. Las complicaciones de la litiasis biliar van precedidas por al menos un episodio de “alarma” de cólico biliar en más de la mitad de los pacientes [228,229].

En alrededor del 50% de los pacientes los episodios de dolor reaparecen tras una primera crisis de dolor biliar [219,223,230]. A menudo hay síntomas de dispepsia, pirosis, distensión gaseosa o flatulencia en estos pacientes. No son característicos de la enfermedad litiasica biliar, puesto que pueden darse también en individuos sin cálculos y podían ser indicativos de trastornos como una dispepsia funcional, una enfermedad de reflujo gastroesofágico, un síndrome de intestino irritable o la enfermedad cardíaca. Si se dan en pacientes con litiasis biliar, generalmente persisten después de la colecistectomía [226,231–233]. Es preciso tener en cuenta otras causas alternativas posibles de dolor abdominal alto en el diagnóstico diferencial del dolor biliar.

Los análisis de laboratorio no son útiles para el diagnóstico de los cálculos de la vesícula biliar sintomáticos no complicados, puesto que en la mayoría de los pacientes muestran resultados normales.

Diagnóstico por la imagen

¿Qué modalidad de diagnóstico por la imagen es más apropiada para el diagnóstico de la litiasis biliar?

En un paciente con antecedentes recientes de dolor biliar, debe realizarse una ecografía abdominal (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Si existe una sospecha clínica clara de litiasis de la vesícula biliar y la ecografía abdominal es negativa, puede realizarse una exploración de ecografía endoscópica (o una resonancia magnética) (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: La ecografía abdominal es la técnica de diagnóstico por la imagen de elección en los pacientes con dolor abdominal alto. Su exactitud en la detección de los cálculos de la vesícula biliar es de más de un 95% [234–236]. En los pacientes de edad avanzada con un dolor abdominal atípico, los pacientes inmunodeprimidos con un foco de infección poco claro o los pacientes con una bacteriemia para la que se sospecha un foco séptico abdominal puede realizarse una exploración mediante ecografía abdominal para detectar la presencia de una litiasis biliar (complicada).

En la ecografía abdominal, los cálculos biliares se observan en forma de focos ecogénicos con una sombra distal hipocogénica. La movilidad diferencia los cálculos de los pólipos y debe demostrarse mediante la exploración del paciente en diferentes posiciones, como decúbito supino, decúbito lateral izquierdo o en posición vertical. El barro biliar se detecta también mediante ecografía en forma de pequeños focos ecogénicos como de arena [237].

La ecografía endoscópica (EUS) tiene una sensibilidad elevada, de un 94–98%, en la detección de la colecistolitiasis en pacientes con dolor biliar pero con una ecografía abdominal normal [238]. Esta técnica puede resultar especialmente útil en los pacientes con una pancreatitis aguda o recurrente aguda inexplicada, que podría ser producida por el barro biliar [239–242]. Se ha recomendado el empleo de la resonancia magnética (RM) cuando los resultados de la ecografía no son concluyentes [243,244]. La tomografía computarizada (TC) es menos útil para el diagnóstico de los cálculos de la vesícula biliar.

Colecistitis aguda

¿Qué exploraciones complementarias son apropiadas para el diagnóstico de la colecistitis aguda?

Debe sospecharse una colecistitis en un paciente con fiebre, dolor intenso localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen que dura varias horas y dolor y sensibilidad a la palpación en el abdomen superior derecho (signo de Murphy) (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Si hay una sospecha clínica clara de colecistitis aguda, puede realizarse una tomografía computarizada (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: La colecistitis aguda es la complicación más frecuente de la enfermedad litiasica biliar, y se da en alrededor de un 10% de los pacientes con litiasis biliar sintomática [245]. La inflamación aguda de la pared de la vesícula biliar suele deberse a la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La colecistitis aguda se da en un 3–9% del total de pacientes con síntomas abdominales agudos que acuden a un servicio de urgencias, y alrededor del 45–80% de los pacientes refieren episodios previos de dolor biliar [223,229]. Los pacientes con colecistitis aguda presentan un dolor intenso que se intensifica, y que dura varias horas (generalmente más de 5), con una irradiación al área interescapular o al hombro derecho, junto con fiebre y a menudo náuseas y vómitos. El dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen (pero no en el izquierdo) asociado a dolor a la palpación (signo de Murphy) es muy específico y sensible para este diagnóstico [246]. Generalmente hay fiebre y una elevación de los parámetros inflamatorios (recuento leucocitario, proteína C reactiva). Para evaluar la gravedad de la colecistitis aguda, que es lo que guía las ulteriores decisiones respecto a vigilancia y tratamiento, puede ser necesaria la

determinación del nitrógeno de urea en sangre, la creatinina, la albúmina y una gasometría arterial [247].

La ecografía abdominal detecta con exactitud la litiasis biliar, una vesícula biliar distendida, una pared vesical engrosada (> 4 mm), el líquido pericolecistítico y un signo de Murphy ecográfico (intensificación del dolor al aplicar presión con la sonda directamente sobre la vesícula biliar). La sensibilidad de la ecografía es menor para la detección de cálculos en el contexto de una colecistitis aguda [243], pero la combinación de cálculos en la vesícula biliar con un signo de Murphy ecográfico o un engrosamiento de la pared vesical tiene un valor predictivo del 92% y 95%, respectivamente, para la colecistitis aguda [248].

Aunque la TC para la colecistitis aguda continúa estando insuficientemente evaluada, su empleo permite visualizar con exactitud la distensión de la vesícula biliar y el engrosamiento de la pared, así como identificar las posibles complicaciones de la colecistitis aguda, como el enfisema de la pared vesical, la formación de abscesos y la perforación [249,250]. Así pues, se emplea con frecuencia preoperatoriamente en el ámbito del servicio de urgencias.

La gammagrafía biliar con isótopos radiactivos (gammagrafía con Tc-HIDA) detecta la obstrucción del conducto cístico por el hecho de que la vesícula biliar no se llene tras la inyección intravenosa del trazador. Tiene una sensibilidad muy alta para el diagnóstico de la colecistitis aguda [250–252], pero la falta de visualización de los cálculos biliares y el uso de radiación ionizante hacen que la ecografía sea la técnica de diagnóstico por la imagen preferida en Europa [244]. Aunque en un reciente metaanálisis no hubo diferencias significativas de especificidad entre la ecografía abdominal (83%; IC del 95% = 74–89%), la RM (81%; IC del 95% = 69–90%) y la gammagrafía biliar (90%; IC del 95% = 86–93%) [250], estas dos últimas técnicas son menos apropiadas en un contexto agudo.

Tratamiento médico de la litiasis biliar

Tratamiento de disolución con ácidos biliares

¿Deben disolverse los cálculos de la vesícula biliar mediante ácidos biliares tomados por vía oral?

La litolisis con el empleo de ácidos biliares solos o en combinación con una litotripsia de ondas de choque extracorpóreas no se recomienda para los cálculos de la vesícula biliar (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: Aunque un metaanálisis de estudios sobre la litolisis con el empleo de UDCA [253] mostró un éxito aceptable del tratamiento en los pacientes con cálculos pequeños no calcificados y una vesícula biliar funcional (63% de los pacientes sin cálculos después de > 6 meses), su empleo carece de eficacia en la prevención de los síntomas y las complicaciones que aparecen luego, ya que hay una tasa de recurrencias elevada a largo plazo (25–64% después de 5 años y 49–80% después de 10 años) [254–265]. La evidencia aportada por los ensayos controlados y aleatorizados, las revisiones sistemáticas y los estudios de cohorte ponen de manifiesto que la litotripsia de ondas de choque extracorpóreas (LOCE), de manera similar al tratamiento de disolución con ácido biliares utilizando UDCA solo, alcanza una tasa de curación baja, de tan solo un 55% en pacientes cuidadosamente seleccionados que se mantienen sin cálculos [266].

La mayoría de los cálculos recurrentes producen síntomas, y una tercera parte de los pacientes tienen que ser tratados con una colecistectomía después de un promedio de 3 años [267]. A lo largo de un periodo de 3 meses, solamente un 26% de los pacientes se mantuvieron sin cólicos después del tratamiento con UDCA, en comparación con el 33% después del empleo de un placebo, y aproximadamente un 2% de los pacientes presentaron complicaciones de la litiasis biliar tras el tratamiento con UDCA, lo cual es similar a la tasa anual de complicaciones observada en los pacientes que no tomaron el fármaco [253,264,265,268–272].

Los resultados de un análisis de cohorte de Japón que mostraron una reducción del riesgo de dolor biliar o colecistitis aguda de manera independiente de la litolisis [273] no fueron confirmados luego en un estudio posterior de Dinamarca, en el que el empleo de UDCA no redujo los síntomas biliares en pacientes muy sintomáticos que estaban en lista de espera para una colecistectomía [268].

Tratamiento del cólico biliar

¿Cómo se trata al paciente con un cólico biliar?

El cólico biliar debe tratarse con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, diclofenaco, indometacina) (**calidad de la evidencia moderada; recomendación débil**)

Además, puede estar indicado el empleo de espasmolíticos (por ejemplo, butilescolamina) y para los síntomas graves, opioides (por ejemplo, buprenorfina) (**calidad de la evidencia baja; recomendación fuerte**)

Comentarios: Al tratar un cólico biliar agudo, es preciso diferenciar entre el tratamiento farmacológico inmediato del dolor y el tratamiento etiológico, es decir la colecistectomía. Teniendo en cuenta la evidencia aportada por un solo ensayo, la colecistectomía laparoscópica temprana en las 24 horas siguientes al diagnóstico de un cólico biliar proporciona un tratamiento etiológico y reduce la morbilidad existente en la lista de espera para la colecistectomía [274], pero serán necesarios nuevos ECA antes de que este planteamiento pueda ser recomendado en un contexto en el que el tiempo de espera sea corto [275].

Para el tratamiento analgésico del cólico biliar se utilizan con frecuencia analgésicos en combinación con espasmolíticos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como diclofenaco (por ejemplo, 50–75 mg i.m.), ketoprofeno (por ejemplo, 200 mg i.v.) o indometacina (por ejemplo, 50 mg i.v. o 2 x supositorios de 75 mg) tienen efectos analgésicos sobre el cólico biliar [276–278]. ECA recientes han puesto de manifiesto que su administración reduce el riesgo de que se produzca una colecistitis aguda en el transcurso de un cólico biliar [278–280]. En comparación con otros fármacos, los AINE son más eficaces que los espasmolíticos para controlar el dolor [278]. Es preciso tener en cuenta las posibles contraindicaciones, como los antecedentes de hipersensibilidad/reacciones alérgicas graves a un AINE, así como la presencia de una disfunción renal o las complicaciones gastrointestinales. Los analgésicos más débiles como metamizol [281] o paracetamol podrían ser suficientes en determinados casos. Además, el cólico biliar causado por cálculos en la vesícula biliar se ha tratado también con éxito con el empleo de nitroglicerina [282].

Para los síntomas intensos, se administran opioides con acción analgésica más potentes, aunque en los ECA no hubo diferencias entre los AINE y los opioides [278]. El más apropiado podría ser buprenorfina, ya que parece causar menos contracción del es-

Guías de práctica clínica

finter de Oddi que la producida por la administración de morfina [283–285]. No se ha evaluado suficientemente la eficacia de diferentes combinaciones de fármacos (por ejemplo, AINE + opioides).

Antibióticos

¿Están indicados de manera general los antibióticos en la colecistitis aguda?

Los antibióticos no se recomiendan en todos los casos para la colecistitis aguda leve, es decir, sin colangitis, bacteriemia/sepsis, absceso o perforación (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: El tratamiento inicial de la colecistitis aguda va dirigido al sostén general del paciente, con el empleo de una reposición hidroelectrolítica, así como una corrección de los desequilibrios metabólicos. El tratamiento antimicrobiano suele ser empírico en los pacientes con colecistitis aguda. Sin embargo, no se ha observado correlación alguna entre la intensidad de los síntomas, la descripción de la vesícula biliar o el cultivo vesical positivo y el uso de antibióticos en el periodo posoperatorio [286]. Recientemente, un ensayo controlado y aleatorizado de pequeño tamaño no pudo demostrar que el tratamiento antibiótico intravenoso con amoxicilina/clavulanato o con una combinación de ciprofloxacino y metronidazol mejorara los resultados tempranos del curso hospitalario en los pacientes con colecistitis aguda leve [287]. Los pacientes inmunodeprimidos con una colecistitis complicada (colangitis aguda, bacteriemia/sepsis, perforación, absceso) son tratados con frecuencia con antibióticos. El tratamiento inicial debe cubrir las enterobacteriáceas, y en particular *Escherichia coli*. Está justificada la cobertura de anaerobios, en especial *Bacteroides* spp., en los pacientes en un estado clínico grave [288]. En series prospectivas, la edad igual o superior a 70 años, la presencia de diabetes como comorbilidad y la distensión de la vesícula biliar al ingreso se asociaron al fracaso del tratamiento conservador; y se observó que la leucocitosis persistente y la taquicardia predecían la necesidad de una colecistectomía a las 24 y 48 horas de seguimiento [289].

Tratamiento quirúrgico de los cálculos de la vesícula biliar

Pacientes con litiasis biliar sintomática

¿Cuál es el tratamiento de los cálculos de la vesícula biliar sintomáticos?

La colecistectomía es la opción de tratamiento preferida para los cálculos de la vesícula biliar sintomáticos (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: Según cuál sea la intensidad y el número de episodios sintomáticos, debe practicarse una colecistectomía para la colecistolitiasis sintomática, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes presentan cólicos recurrentes [268]. El riesgo de complicaciones como colecistitis aguda, pancreatitis biliar, ictericia obstructiva o colangitis es de un 0,5–3% al año [219,221,230,290,291]. Las alternativas a la cirugía son el tratamiento de disolución con ácidos biliares mediante el empleo de UDCA y la LOCE, pero estos tratamientos no pueden recomendarse debido a la baja tasa de curación que alcanzan, la elevada frecuencia de la reaparición de los cálculos y la falta de eficacia en cuanto a la prevención de los síntomas y las complicaciones después del tratamiento médico. La tasa

de curación es de tan solo el 27% después del empleo de UDCA y de solo el 55% tras la LOCE en pacientes cuidadosamente seleccionados, y la tasa de reaparición de los cálculos fue > 40% después de alcanzada una disolución completa de los cálculos o tras la LOCE, en un plazo de 4 años. Además, aproximadamente un 30% de los pacientes presentaron síntomas en un plazo de 3 meses, con independencia de que se usara o no UDCA, y la tasa anual de complicaciones después del uso de UDCA fue de aproximadamente un 2%, lo cual es similar a la tasa anual de complicaciones observada en los pacientes no tratados con UDCA [190,253,264,265,268,292]. La colecistectomía previene las complicaciones de la litiasis biliar, pero puede no ser necesaria si no se han producido síntomas de cólico biliar en los últimos 5 años ni después de un único episodio de cólico biliar (con una probabilidad de aproximadamente un 50% de que se produzca otro cólico en el plazo de 1 año) [221]. Aunque la recurrencia del cólico biliar no aumenta la tasa de complicaciones asociadas a la colecistectomía, resulta difícil predecir qué pacientes presentarán complicaciones como colecistitis aguda, pancreatitis, ictericia obstructiva o colangitis, todo lo cual aumenta el riesgo de conversión a una intervención de cirugía abierta y prolonga la permanencia en el hospital tras la colecistectomía. Los síntomas abdominales persisten en uno de cada tres o cuatro pacientes después de la colecistectomía [231,232,293–297]; aunque con frecuencia los síntomas no son muy específicos, la toma de decisiones individualizadas respecto a la colecistectomía resulta imprescindible para reducir las intervenciones innecesarias.

Indicaciones en pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos

¿Deben ser tratados los pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos?

No se recomienda el tratamiento de forma sistemática para los pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: No se han realizado ECA para evaluar los posibles efectos beneficiosos de la colecistectomía en pacientes asintomáticos. Ni las observaciones clínicas exhaustivas ni los análisis detallados de estudios prospectivos sobre el curso clínico de la colecistolitiasis asintomática demuestran la eficacia de la colecistectomía en los pacientes con cálculos asintomáticos. Aproximadamente un 0,7–2,5% al año de los pacientes con litiasis biliar asintomática presentan síntomas relacionados con la litiasis biliar. La incidencia anual de complicaciones como las de colecistitis aguda, pancreatitis aguda, ictericia obstructiva o colangitis es de un 0,1–0,3% [219,221]. El tratamiento (colecistectomía abierta o laparoscópica) de los pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos no aumenta su esperanza de vida, dado que el riesgo de la cirugía (mortalidad y morbilidad) contrarresta la probabilidad de complicaciones [223,298]. Además, los costes son inferiores en los pacientes con litiasis biliar asintomática si se espera a la aparición de síntomas o complicaciones en vez de optar por una colecistectomía profiláctica o una litólisis (véase la recomendación: ¿Deben disolverse los cálculos de la vesícula biliar mediante ácidos biliares tomados por vía oral?) [299]. En los países occidentales con una prevalencia baja del carcinoma de la vesícula biliar [300], el riesgo leve, pero aun así muy bajo, de cáncer de la vesícula biliar en la colecistolitiasis asintomática no justifica su tratamiento [301,302]. Los pacientes diabéticos no requieren un tratamiento profiláctico [303,304].

Excepciones

¿Está indicada la colecistectomía en los pacientes con una vesícula biliar de porcelana?

En los pacientes asintomáticos con una vesícula biliar de porcelana puede realizarse una colecistectomía (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Sin una colecistectomía profiláctica, un porcentaje relativamente elevado de los pacientes presentan un carcinoma de vesícula biliar. Según lo indicado por los estudios anteriores en los que la vesícula biliar de porcelana se diagnosticaba principalmente mediante una radiografía de abdomen, los carcinomas se dan en hasta un 20% de los casos de vesícula biliar calcificada [305]. Esta relación no se confirmó en todas las series [306] y no se ha establecido la existencia de una relación causal entre la vesícula biliar de porcelana y el cáncer vesical [307]. Además, debe diferenciarse entre la calcificación homogénea de la pared (tasa de carcinoma muy baja) y la calcificación moteada (tasa de carcinoma de un 7%) [308]. La colecistectomía puede evitarse en los pacientes con calcificaciones homogéneas de la pared [304]. En la actualidad la vesícula biliar de porcelana se diagnostica principalmente mediante ecografía, con lo que se selecciona una población de pacientes diferente de la de los estudios anteriores. Se recomienda una confirmación con el empleo de TC antes de la cirugía.

En varios estudios se ha observado una asociación entre el carcinoma de la vesícula biliar y la litiasis biliar [309–312]. Sin embargo, dadas las complicaciones asociadas a la colecistectomía, como el riesgo de lesión de la vía biliar (véase el apartado de Lesiones de la vía biliar), existe una considerable incertidumbre respecto a los posibles efectos beneficiosos de una colecistectomía profiláctica en este grupo de pacientes. Según cuáles sean los factores de riesgo adicionales, han de practicarse entre 67 y 769 colecistectomías para prevenir un tumor de la vesícula biliar [313].

¿Está indicada la cirugía para los pólipos de la vesícula biliar?

Debe practicarse una colecistectomía a los pacientes con pólipos de la vesícula biliar de ≥ 1 cm, con o sin litiasis biliar, independientemente de sus síntomas (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**). También debe contemplarse la posibilidad de una colecistectomía en los pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos y pólipos de la vesícula de 6–10 mm y en los casos de pólipos que aumentan de tamaño (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Puede recomendarse la colecistectomía en los pacientes asintomáticos que presentan una colangitis esclerosante primaria y pólipos en la vesícula biliar, independientemente de su tamaño (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

La colecistectomía no está indicada en los pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos y pólipos de la vesícula biliar de ≤ 5 mm (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: La prevalencia de los pólipos de la vesícula biliar en la población general es de entre el 1% y el 7% [314–318]. La prevalencia de los adenomas (que se consideran lesiones premalignas) en las personas con pólipos de la vesícula biliar es inferior al 5% [315,319]. En varios estudios amplios, los pólipos de un diámetro igual o superior a 1 cm se asociaron a un claro aumento de

la probabilidad de adenomas. Dado que hasta un 50% de los pólipos de un diámetro igual o superior a 1 cm son portadores de un carcinoma [315,316,320–323], a estos pacientes se les debe practicar una colecistectomía.

Dadas las complicaciones asociadas a la colecistectomía (véase el apartado de Lesiones de la vía biliar), existe una incertidumbre considerable respecto a los efectos beneficiosos de una colecistectomía profiláctica en los pacientes con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos y pólipos de la vesícula biliar de 6–10 mm. En una revisión sistemática basada en 10 estudios observacionales se observó que la rapidez de crecimiento del pólipo puede no predecir bien su carácter neoplásico [324]. Sin embargo, la misma revisión señaló que algunos pólipos neoplásicos malignos tenían un tamaño inferior a 1 cm (pero igual o superior a 5 mm), aunque la inmensa mayoría de los pólipos de tamaño intermedio (6–10 mm) tienen una evolución natural benigna [325]. Los pólipos de la vesícula biliar pueden detectarse con mayor precisión con la endocografía que con la ecografía transcutánea (87–97% frente a 52–76%) [326,327]. Así pues, la endocografía puede ser útil para diferenciar los pólipos de la vesícula biliar de un tamaño de 6–10 mm en los que existe una sospecha de cáncer de vesícula biliar en la ecografía transcutánea.

En los pacientes con una colangitis esclerosante primaria (CEP), las masas existentes en la vesícula biliar son con frecuencia malignas y la incidencia de la neoplasia intraepitelial es elevada [328–330], por lo que es razonable ofrecer una colecistectomía a los pacientes con CEP que tienen pólipos u otras masas en la vesícula biliar, aun cuando su tamaño sea de menos de 1 cm de diámetro.

Para los pólipos de un tamaño > 18 –20 mm debe contemplarse principalmente una colecistectomía abierta, dado que el riesgo de cáncer es significativo [319,323,331,332]. Aunque la evidencia existente no es de calidad alta, los pólipos de un 6–10 mm que no son extirpados podrían ser objeto de un seguimiento ecográfico (en los pacientes no obesos) o por endocografía realizada inicialmente cada 3 a 6 meses y luego una vez al año, si el tamaño del pólipo no aumenta [316,323]. Parece razonable no realizar un seguimiento de los pólipos asintomáticos de un tamaño igual o inferior a 5 mm, que generalmente se detectan como un hallazgo accidental. En la ecografía, los pólipos de la vesícula biliar pueden diferenciarse de los cálculos de la vesícula biliar mediante el cambio de posición del paciente. La presencia de más de un pólipo va a favor de un diagnóstico de pólipos de colesterol más que de adenomas. La delimitación de vasos sanguíneos en la base del pólipo, que son típicos de los adenomas, puede conseguirse a veces con el empleo de la ecografía dúplex-color [333].

¿Se recomienda la colecistectomía en los pacientes a los que se practica otra intervención quirúrgica?

En los pacientes con cálculos asintomáticos, no se recomienda de forma sistemática la colecistectomía durante la cirugía abdominal, incluida la cirugía bariátrica y la de trasplante de riñón, pulmón o páncreas (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

En los pacientes que se encuentran en la fase inicial tras un trasplante de corazón o pulmón y presentan cálculos de la vesícula biliar sintomáticos, la colecistectomía debe retrasarse siempre que sea posible (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: El riesgo de que los cálculos de la vesícula biliar pasen a ser sintomáticos y de que se produzcan complicaciones

Guías de práctica clínica

tras la cirugía malabsortiva/restrictiva para la obesidad es de un 10–15% [157,172]. Teniendo en cuenta que estos pacientes necesitarán posteriormente una intervención de cirugía mayor si presentan síntomas asociados a los cálculos biliares, así como el hecho de que no hay evidencias que indiquen un aumento de las complicaciones a causa de una colecistectomía simultánea durante las operaciones de cirugía mayor abdominal [171], se puede ofrecer una colecistectomía profiláctica a los pacientes con cálculos biliares asintomáticos a los que se practican operaciones de cirugía mayor abdominal, aunque no se recomienda de manera general.

La incidencia de la colecistolitiasis asintomática aumenta en los 2 primeros años siguientes a un trasplante de corazón, pulmón, riñón o páncreas, con un aumento de la incidencia de complicaciones. La colecistectomía profiláctica reduce la mortalidad y se ha calculado que tiene una relación coste-efectividad favorable en los pacientes asintomáticos con cálculos de la vesícula biliar tras el trasplante de corazón [334,335], pero no así en los pacientes a los que se practica un trasplante de riñón o de pulmón [334]. Dado que la mortalidad de la colecistectomía antes e inmediatamente después del trasplante de corazón o de pulmón aumenta notablemente, es preferible retrasar la operación a después del trasplante, siempre que sea posible [336–339]. En cambio, el riesgo del tratamiento de los cálculos de la vesícula biliar en los pacientes a los que se ha practicado un trasplante de órgano sólido es comparable al de la población general [340].

¿Debe ofrecerse una colecistectomía profiláctica a los pacientes con esferocitosis hereditaria o enfermedad de células falciformes?

Debe considerarse la posible conveniencia de una colecistectomía en los pacientes con esferocitosis hereditaria o enfermedad de células falciformes y una litiasis biliar asintomática simultánea, en el momento de practicar la esplenectomía. En los pacientes con enfermedad de células falciformes y litiasis biliar asintomática, otro motivo para practicar una colecistectomía profiláctica durante la cirugía abdominal es el de evitar la incertidumbre diagnóstica en caso de crisis falciformes (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**).

Comentarios: La esferocitosis hereditaria forma parte de un grupo heterogéneo de anemias hereditarias que se caracterizan por unos eritrocitos de forma esférica (esferocitos) en el frotis de sangre periférica. Las complicaciones frecuentes consisten en episodios hemolíticos, crisis aplásicas y (como resultado más frecuente) la formación de coleditiasis de pigmento (bilirrubinato) [341,342]. La prevalencia de la litiasis biliar aumenta del 5% al 40–50% con 10 y > 50 años de edad respectivamente, y aumenta en 4 a 5 veces en presencia de un síndrome de Gilbert. La esplenectomía constituye una opción terapéutica importante, que permite alcanzar una curación en la mayoría de los pacientes con esferocitosis hereditaria, y previene la coleditiasis dependiente de la hemólisis. De hecho, son necesarias medidas preventivas en este grupo especial de pacientes para evitar las complicaciones relacionadas con la litiasis biliar antes de practicar la esplenectomía. La colecistectomía profiláctica (laparoscópica) es recomendable en los pacientes con cálculos biliares asintomáticos [157,343] en el momento de practicar la esplenectomía [342].

Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen un riesgo elevado de formación de cálculos de pigmento. La hemólisis y las infecciones pueden prevenirse mediante la identificación

temprana de la enfermedad de células falciformes, adoptando las medidas apropiadas para la prevención de las crisis. Se recomienda la colecistectomía profiláctica durante la cirugía abdominal por otras razones en los pacientes con enfermedad de células falciformes y litiasis biliar asintomática, con objeto de evitar la incertidumbre diagnóstica en caso de crisis falciformes [157,343].

Exploraciones complementarias preoperatorias

¿Qué pruebas complementarias son necesarias antes de una colecistectomía electiva?

Además de la ecografía abdominal para confirmar la presencia de cálculos biliares (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**) no son necesarias pruebas sistemáticas. Pueden realizarse análisis bioquímicos de la función hepática en casos seleccionados de forma individual (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**).

Comentarios: El estudio diagnóstico preoperatorio en pacientes para los que se ha programado una colecistectomía incluye la exploración física, la ecografía abdominal, los análisis de laboratorio y otras exploraciones radiológicas. Antes de una colecistectomía electiva, al menos una ecografía abdominal debe confirmar la presencia de cálculos en la vesícula biliar; sin embargo, no es necesario repetirla inmediatamente antes de la operación si ya se ha realizado antes. No se recomienda la realización sistemática de una esofagogastroduodenoscopia (EGD) en los pacientes remitidos a una colecistectomía. A pesar de la sensibilidad diagnóstica de los resultados de la endoscopia, un metaanálisis de 12 estudios de cohorte con un total de 6317 pacientes indicó que su utilidad como instrumento para evitar la cirugía es limitada, y por consiguiente la EGD preoperatoria tan solo debe realizarse de forma selectiva [344].

Aunque a menudo se realiza un electrocardiograma (ECG) estándar antes de la operación, tan solo un 2% de los anestesiólogos indican que han cambiado el manejo preoperatorio de pacientes en función de lo observado en el ECG [345]. Debe considerarse la realización de un ECG preoperatorio en los pacientes que tienen factores de riesgo cardíacos, pero no debe recomendarse su uso sistemático en los pacientes sin factores de riesgo en los que se ha programado una operación de bajo riesgo quirúrgico como la colecistectomía [346].

Dos estudios aleatorizados y una revisión han comparado pacientes asintomáticos en los que se realizó o no una radiografía de tórax y no han encontrado diferencias en cuanto a los retrasos o cancelaciones de las operaciones [347–349]. Así pues, cabe concluir que en los pacientes jóvenes, el ECG y la radiografía de tórax pueden no ser necesarios; se pueden solicitar en los pacientes ancianos o en casos seleccionados con un riesgo elevado de complicaciones posoperatorias [350,351].

Los análisis de laboratorio incluyen el recuento leucocitario, que puede ser útil para evaluar los resultados posoperatorios, en especial en pacientes con complicaciones, como las infecciones, o para verificar la evolución de la leucocitosis cuando la operación se practica por una colecistitis aguda [352]. Dado que el riesgo de transfusiones es de un 0,7% en la colecistectomía laparoscópica (y ligeramente superior en el caso de una “operación abierta”), ni siquiera la evaluación preoperatoria sistemática de la hemoglobina y el hematocrito se considera obligatoria [352,353]. El recuento de plaquetas, la ratio normalizada internacional y el tiempo de tromboplastina parcial se utilizan a menudo como pruebas de detec-

ción sistemática y se solicitan para evaluar los factores de la coagulación en los pacientes para los que se programa una intervención quirúrgica. Sin embargo, no se recomiendan las pruebas de la coagulación (a menos que existan factores de riesgo específicos para la hemorragia en la historia clínica del paciente) [350], pero en todos los pacientes debe realizarse una anamnesis adecuada de los antecedentes de sangrado.

Los análisis bioquímicos de la función hepática, como bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transpeptidasa (γ -GT) y fosfatasa alcalina (AP), pueden ser útiles para predecir la presencia de una obstrucción de la vía biliar u otra hepatopatía [353–356] pero en la actualidad no hay evidencia alguna que indique que estos análisis sean obligatorios. La ausencia de dilatación del colédoco y la ausencia de alteraciones bioquímicas hacen que el diagnóstico de coledocolitiasis sea muy improbable [355,357]. En este grupo de pacientes, la EUS o la colangiopancreatografía de resonancia magnética (MRCP) preoperatorias o la colangiografía intraoperatoria no son necesarias.

Tipo de colecistectomía

¿Debe realizarse ordinariamente la colecistectomía mediante cirugía abierta o por vía laparoscópica?

La colecistectomía laparoscópica es el método estándar de colecistectomía utilizado para los cálculos de la vesícula biliar sintomáticos, incluida la colecistitis aguda litiasica (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Comentarios: En todo el mundo la colecistectomía laparoscópica ha pasado a ser una intervención estándar. En la actualidad, más del 93% del total de colecistectomías se inician por vía laparoscópica. El porcentaje de conversión a cirugía abierta es de un 4–8% [358–361]. El metaanálisis actual [362] de los ECA en los que se han comparado ambas intervenciones [363,364–397] pone de manifiesto una tasa de complicaciones idéntica con la colecistectomía laparoscópica, con una media de permanencia en el hospital de 3 días menos y un periodo de convalecencia de 3 semanas menos. Esto refleja los análisis de costes que demuestran una reducción de los costes de un 18% para el tratamiento hospitalario con el empleo de la intervención laparoscópica en comparación con la colecistectomía abierta [398]. Incluso en las comparaciones históricas, las tasas de complicaciones actuales (fuga biliar, 0,4–1,5%, infección de la herida 1,3–1,8%, pancreatitis 0,3%, hemorragia 0,2–1,4%) son también inferiores a las de la colecistectomía abierta [358,361]. Un metaanálisis amplio realizado en 1996 [399] sugería todavía una tendencia a una mayor frecuencia de lesiones de la vía biliar. Actualmente, la tasa de lesiones importantes de la vía biliar tras la colecistectomía es baja (0,2–0,4%) e independiente de que la intervención se realice de forma abierta o por vía laparoscópica [361,362,400,401]. De igual modo, en un metaanálisis, la “colecistectomía con incisión pequeña” ha resultado equivalente a la colecistectomía laparoscópica y puede ser una alternativa útil [362].

Según lo indicado por los ECA, los pacientes con colecistitis aguda pueden ser operados también por vía laparoscópica [402–404]. Sin embargo, el tiempo operatorio, los riesgos y las tasas de conversión a cirugía abierta son superiores con la colecistectomía laparoscópica en la fase aguda, en comparación con la colecistectomía electiva realizada tras la resolución de la colecistitis aguda.

Si existe una sospecha clara de un carcinoma de vesícula biliar (avanzado), debe optarse por una colecistectomía abierta en vez de la laparoscópica. Si hay un síndrome de Mirizzi (en el caso de

que se haya diagnosticado preoperatoriamente), ello no constituye por sí una contraindicación para el empleo del método laparoscópico. Sin embargo, en especial en el caso del Mirizzi II (fistula entre la vesícula biliar y el conducto hepático), el médico debe estar preparado para una conversión a cirugía abierta [405,406].

¿Debe realizarse una colecistectomía abierta o laparoscópica en los pacientes con cirrosis?

La colecistectomía laparoscópica es el método de colecistectomía preferido para los cálculos de la vesícula biliar sintomáticos en los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A o Child-Pugh B (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: En los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A o Child-Pugh B, la colecistectomía laparoscópica se asocia a menos complicaciones que la colecistectomía abierta y, por consiguiente, es la opción preferida [407]. Sin embargo, las tasas de complicaciones de la colecistectomía son altas, tanto si el acceso es de cirugía abierta como si es laparoscópico, en los pacientes Child-Pugh C [408], y la mayoría de las series indican unas tasas de morbilidad y de conversión a cirugía abierta más altas cuando la puntuación *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) es > 13 [409,410]. Cuando hay contraindicaciones importantes para una colecistectomía, como ocurre en la hepatopatía en fase terminal y en la litiasis vesical sintomática grave, en series retrospectivas pequeñas se ha descrito la implantación endoscópica de endoprótesis colecistoduodenales [411].

¿Hay alguna alternativa a la colecistectomía laparoscópica para el tratamiento de los pacientes con litiasis biliar sintomática?

La colecistectomía mediante minilaparotomía (laparotomía de < 8 cm) es la alternativa a la colecistectomía laparoscópica (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Comentarios: En los ECA en los que se ha comparado la colecistectomía laparoscópica con la colecistectomía mediante minilaparotomía (laparotomía de < 8 cm) no se observaron diferencias entre ambas intervenciones por lo que respecta a las tasas de complicaciones, la duración de la hospitalización y los periodos de convalecencia [362,366,412–422] y, en consecuencia, la colecistectomía mediante minilaparotomía constituye una alternativa apropiada a la colecistectomía laparoscópica.

Método de colecistectomía laparoscópica

Número y tamaño de los puertos

¿Qué número y tamaño de puertos debe usarse para llevar a cabo una colecistectomía laparoscópica?

Actualmente, la colecistectomía laparoscópica debe realizarse con el empleo de 4 puertos, de los cuales 2 han de ser de un tamaño de al menos 10 mm y 2 de un tamaño de al menos 5 mm (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Existe una considerable incertidumbre respecto a los posibles beneficios clínicos de la colecistectomía minilaparoscópica o la colecistectomía laparoscópica de puerto único en com-

Guías de práctica clínica

paración con la colecistectomía laparoscópica estándar [423,424]. No se ha establecido todavía que se trate de técnicas seguras, y no pueden recomendarse para un uso general [423–425].

Uso profiláctico de antibióticos

¿Es necesaria una profilaxis antibiótica sistemática antes de la colecistectomía laparoscópica electiva?

No es necesaria una profilaxis antibiótica sistemática antes de la colecistectomía laparoscópica electiva (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Una revisión sistemática de ECA puso de manifiesto que no hay diferencias significativas en el porcentaje de personas que presentan infecciones del área quirúrgica (aproximadamente un 3% con o sin el uso profiláctico de antibióticos) o infecciones extraabdominales (aproximadamente un 1,4% con o sin el uso profiláctico de antibióticos) [426]. Un ECA puso de manifiesto que no es necesaria una profilaxis antibiótica sistemática ni siquiera en los pacientes en los que se produce una perforación de la vesícula biliar durante la operación [427].

Colangiografía intraoperatoria

¿Es necesaria una colangiografía intraoperatoria sistemática o selectiva durante la colecistectomía en los pacientes con un riesgo bajo de litiasis coledocal?

La colangiografía intraoperatoria sistemática o selectiva no es necesaria durante la colecistectomía en los pacientes con un riesgo bajo de litiasis coledocal (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: Una revisión sistemática de ECA en los que se comparó el empleo sistemático o selectivo de la colangiografía intraoperatoria frente a no utilizar colangiografía puso de manifiesto que no había diferencias significativas en la proporción de individuos con lesiones de la vía biliar (ninguna lesión de la vía biliar en el grupo de colangiografía frente a aproximadamente un 0,2% de lesiones de la vía biliar en el grupo sin colangiografía), en la proporción de individuos con cálculos coledocales retenidos ni en el riesgo de mortalidad [428]. Las complicaciones en los pacientes en los que se realizó una colangiografía de forma sistemática fueron superiores a las observadas sin colangiografía en la era de la colecistectomía abierta [428]. El tiempo operatorio fue también mayor en el grupo de colangiografía sistemática en comparación con el grupo sin colangiografía [428] (lo cual era previsible dada la aplicación de una técnica adicional). Dada la ausencia de un beneficio significativo tras el empleo sistemático de la colangiografía y el aumento del tiempo operatorio con su uso, en la actualidad no hay evidencias que permitan recomendar la realización sistemática de una colangiografía durante la colecistectomía. Sin embargo, una revisión de una base de datos retrospectiva puso de manifiesto que la incidencia de lesiones de la vía biliar fue inferior en los pacientes en los que se realizó una colangiografía intraoperatoria en comparación con los pacientes en los que no se empleó esta técnica [429]. Por consiguiente, existe una considerable incertidumbre respecto a la cuestión de la colangiografía operatoria sistemática. En un ECA recientemente publicado, se estudiaron pacientes con litiasis biliar sintomática con un riesgo intermedio de coledocolitiasis, a los que se asignó aleatoriamente una colecistectomía con colangiografía

intraoperatoria o una EUS preoperatoria, seguida, en caso necesario, de una CPRE y a continuación una colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria. Los pacientes en los que se llevó a cabo una colecistectomía como primer paso tuvieron una estancia más breve en el hospital, con menos exploraciones coledocales, sin que hubiera diferencias de morbilidad o calidad de vida entre ambos grupos [430]. No obstante, el porcentaje de pacientes en los que se detectaron cálculos coledocales fue de tan solo aproximadamente un 20% en ambos grupos, debido posiblemente a la especificidad relativamente baja para los cálculos coledocales de los criterios de inclusión que se utilizaron para definir el riesgo intermedio (es decir, actividad de aminotransferasas del doble del límite superior de la normalidad en presencia de al menos otra alteración de los análisis bioquímicos hepáticos). Además, la experiencia de muchos cirujanos con la colangiografía intraoperatoria podría ser limitada en la actualidad.

Pérdida intraoperatoria de cálculos biliares

¿Está indicada la conversión a una colecistectomía abierta en los pacientes en los que ha habido un paso de cálculos a la cavidad peritoneal que no se han podido recuperar?

La pérdida intraoperatoria de cálculos de la vesícula biliar no es motivo para optar por una conversión a cirugía abierta (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Las perforaciones de la vesícula biliar que permiten el paso de cálculos a la cavidad peritoneal pueden darse en un 4–19% de las colecistectomías laparoscópicas [431–433]. Si estos cálculos no se recuperan, los pacientes pueden presentar secuelas como dolor, absceso en la zona del puerto, un absceso intraabdominal, fistulas internas como una fistula colónica, fistulas externas (abscesos intraabdominales que drenan espontáneamente al exterior) o trayectos fistulosos en la herida en un 0–15% de los pacientes [431–433]. En consecuencia, debe hacerse todo lo posible por recuperar estos cálculos mediante un lavado de la cavidad peritoneal.

Sin embargo, si no se logra recuperar los cálculos, no es necesaria una conversión a cirugía abierta con el único fin de retirarlos.

Colecistectomía laparoscópica mediante cirugía ambulatoria

¿Es segura la colecistectomía laparoscópica en régimen de cirugía ambulatoria?

La cirugía ambulatoria puede ser igual de segura que la realizada con estancia de una noche en el hospital en la colecistectomía laparoscópica cuando se trata de pacientes sin enfermedades sistémicas (**calidad de la evidencia moderada; recomendación débil**)

Comentarios: En una revisión sistemática de ECA se observó que la cirugía ambulatoria es igual de segura que la realizada con la estancia de una noche en el hospital en la colecistectomía laparoscópica [434]. Sin embargo, la cirugía ambulatoria no parece aportar una mejora por lo que respecta a ningún parámetro de valoración evaluado por los pacientes, como la reanudación de la actividad normal o el regreso más temprano al trabajo, si bien hay un ahorro significativo en cuanto a los costes que respalda una mejor utilización de los recursos de asistencia sanitaria limitados.

*Momento de realización de la colecistectomía**Pacientes con un cólico biliar no complicado*

¿Cuándo debe realizarse la colecistectomía laparoscópica en los pacientes con un cólico biliar no complicado?

La colecistectomía debe realizarse lo antes posible en los pacientes con un cólico biliar no complicado (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: El principal motivo para retrasar la cirugía en pacientes con un cólico biliar no complicado es el retraso motivado por la permanencia en la lista de espera, es decir, no hay ninguna razón médica para demorar la cirugía en un paciente con un cólico biliar no complicado cuyo estado sea apropiado para la anestesia. Por el contrario, retrasar la cirugía expone al paciente al riesgo de complicaciones de la litiasis biliar. Según indica la evidencia obtenida en un único ensayo que tenía un riesgo elevado de sesgo [274], la colecistectomía laparoscópica temprana (menos de 24 horas después del diagnóstico de cólico biliar) reduce la morbilidad durante el periodo de espera para la colecistectomía laparoscópica electiva (tiempo medio de espera de 4 meses), el tiempo de hospitalización y el tiempo operatorio. En consecuencia, es preferible una colecistectomía laparoscópica temprana.

Pacientes con colecistitis aguda

¿Cómo debe tratarse a los pacientes con colecistitis aguda?

El tratamiento debe ser una colecistectomía laparoscópica temprana (preferiblemente en las 72 horas siguientes al ingreso) llevada a cabo por un cirujano suficientemente experto en el tratamiento de pacientes con colecistitis aguda (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Comentarios: La colecistitis aguda es la complicación más frecuente de la enfermedad litiasica biliar. Una revisión sistemática de ECA en los que se había comparado la colecistectomía laparoscópica temprana realizada en el plazo de 1 semana tras el inicio de los síntomas con la colecistectomía laparoscópica tardía llevada a cabo después de transcurridas al menos 6 semanas tras la resolución de los síntomas puso de manifiesto que la colecistectomía laparoscópica temprana reduce la duración total de la hospitalización en alrededor de 4 días [435]. La colecistectomía laparoscópica temprana no aumenta la tasa de complicaciones graves en comparación con la colecistectomía tardía (6,5% frente a 5,0%, respectivamente) [435]. La tasa de conversión a cirugía abierta para la colecistitis aguda es de aproximadamente un 20% tanto en el grupo de operación temprana como en el de operación tardía [435] y, por consiguiente, es muy superior a la que se da en las operaciones electivas realizadas tras un cólico biliar no complicado. La intervención debe practicarse tan pronto como se hayan resuelto los posibles problemas anestésicos o quirúrgicos existentes. La razón es que la tasa de conversión a cirugía abierta es inferior y la duración de la hospitalización es menor cuanto menos tiempo transcurre hasta la realización de la operación [436]. Es posible aplicar un tratamiento conserva-

dor de la colecistitis aguda sin practicar sistemáticamente una colecistectomía. Sin embargo, si el tratamiento es puramente conservador, sin una colecistectomía sistemática, más de una tercera parte de los pacientes presentan complicaciones o son ingresados de urgencia a causa de un dolor biliar. En un 30% de los pacientes, finalmente acaba siendo necesaria una colecistectomía [437,438]. Si el paciente no puede ser tratado de forma temprana con una intervención quirúrgica electiva en el plazo de 1 semana debido a un diagnóstico tardío o por otras razones médicas (riesgo quirúrgico elevado) [439], la colecistectomía no debe llevarse a cabo en las 6 semanas siguientes, puesto que la evidencia aportada por un ECA indicó que la morbilidad tras la colecistectomía laparoscópica realizada entre 7 y 45 días después fue de aproximadamente 2-3 veces la existente con la operación practicada de forma temprana o después de un intervalo de 6 semanas [440].

En un 10-30% de los pacientes con colecistitis aguda grave se producen complicaciones como gangrena, empiema o perforación de la vesícula biliar [403,441,442]. Una TC preoperatoria puede aportar información útil en estas situaciones. Se forman fistulas entre la vesícula biliar y el tracto gastrointestinal en menos del 1% de los pacientes con litiasis biliar. Clínicamente, una fistula bilioentérica se manifiesta por una colangitis ascendente o por un síndrome de pérdida de ácidos biliares. Aproximadamente un 60% de las fistulas colecistoduodenales son asintomáticas. Si se produce el paso de cálculos de mayor tamaño a través de la fistula, ello puede conducir a un íleo por cálculo biliar [443]. La aerobilia en ausencia de antecedentes previos de una intervención quirúrgica o endoscópica puede indicar la presencia de una fistula, y el empleo de otras exploraciones diagnósticas como la RM, la MRCP y la CPRE puede confirmar el diagnóstico.

Pacientes con presencia simultánea de cálculos en la vesícula biliar y la vía biliar

¿Cuándo debe realizarse la colecistectomía en los pacientes con presencia de cálculos en la vesícula biliar tras la extracción endoscópica de cálculos de la vía biliar?

En los pacientes con presencia simultánea de cálculos en la vesícula biliar y la vía biliar, debe practicarse una colecistectomía laparoscópica de forma temprana, en un plazo de 72 horas tras la CPRE preoperatoria realizada para la coledocolitiasis (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: En un ensayo aleatorizado llevado a cabo para evaluar el momento adecuado para practicar la colecistectomía laparoscópica después de una esfinterotomía endoscópica, la colecistectomía laparoscópica realizada en un plazo de 72 horas después de la CPRE se asoció a una frecuencia significativamente inferior de recurrencia de episodios biliares en comparación con la colecistectomía laparoscópica tardía (después de 6-8 semanas); no hubo diferencias en la tasa de conversión a cirugía abierta, el tiempo operatorio o las complicaciones quirúrgicas [444]. No se recomienda realizar la CPRE y la colecistectomía el mismo día pero por separado, puesto que ello puede impedir el tratamiento adecuado de las complicaciones. No hay estudios que hayan comparado los intervalos de 2-4 semanas con los de 6-8 semanas.

¿Debe practicarse una colecistectomía en pacientes ancianos y en pacientes de riesgo anestésico elevado?

En los ancianos y en los pacientes de riesgo anestésico elevado que presentan complicaciones de la litiasis biliar (como colecistitis aguda, pancreatitis por litiasis biliar o ictericia obstructiva), debe practicarse una colecistectomía tan pronto como el estado general del paciente permita realizar la intervención (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**). No debe renunciarse a la colecistectomía laparoscópica por la edad cronológica por sí sola (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: En los pacientes ancianos con litiasis biliar sintomática, debe realizarse una colecistectomía si ello es posible. Aunque retrasar la colecistectomía tras la esfinterotomía endoscópica es una opción en los pacientes con pancreatitis biliar, la evidencia proporcionada por una revisión sistemática de ECA ha indicado que el hecho de retrasar la colecistectomía se asoció a una mayor mortalidad, dolor biliar recurrente, ictericia o colangitis, y que fueron necesarias más exploraciones diagnósticas [445]. Sin embargo, la mayoría de los ensayos realizados en pacientes ancianos que se incluyeron en esta revisión sistemática excluyeron a los pacientes cuyo estado no era adecuado para la cirugía. El ensayo que incluyó tan solo a pacientes de alto riesgo (por la presencia de uno o varios de los siguientes criterios: edad superior a 70 años; índice de riesgo cardiaco elevado (índice de riesgo cardiaco de Goldman > 13); enfermedad pulmonar crónica; cirrosis hepática en estadios de Child-Pugh B o C; déficit neurológico o artropatía asociada a una limitación grave de la movilidad; IMC > 30 kg/m²) observó que los efectos beneficiosos obtenidos tras la colecistectomía sistemática en comparación con retrasar la colecistectomía fueron similares a los obtenidos en los pacientes de riesgo bajo [445].

En los pacientes con colecistitis aguda grave o con una anatomía del sistema biliar difícil, la colecistectomía subtotal (por vía laparoscópica o mediante cirugía abierta) o la colecistostomía percutánea seguida de una colecistectomía posterior son posibles opciones [446,447]. Concretamente, la colecistostomía percutánea constituye un tratamiento alternativo en los pacientes de riesgo elevado con colecistitis aguda [448,449]. Chang et al. [450], que retiraron el drenaje tras una mediana de 23 ± 16 días observaron una recurrencia de la colecistitis o colangitis en un 12% de sus pacientes, pero en otros estudios se han descrito tasas superiores [451]. La cuestión de si es necesario o no un tratamiento definitivo mediante colecistectomía en los pacientes de alto riesgo quirúrgico que presentan una colecistitis aguda tras una colecistostomía percutánea no está resuelta puesto que no hay ECA que hayan abordado este tema. Sin embargo, debe considerarse la posible conveniencia de una colecistectomía, puesto que los pacientes en los que el estado médico mejora tras la colecistostomía percutá-

nea podrían empeorar durante el seguimiento sin un tratamiento quirúrgico definitivo [437].

El drenaje endoscópico de la vesícula biliar es una posible alternativa como método de drenaje en la colecistitis aguda. En una revisión sistemática, los porcentajes de éxito técnico y clínico, así como la frecuencia de los acontecimientos adversos en el drenaje endoscópico nasovesical o en el drenaje de la vesícula biliar mediante una endoprótesis transpapilar fue del 81% y 96%, 75% y 88%, y 3,6% y 6,3%, respectivamente [452].

No se han definido limitaciones de edad para realizar una colecistectomía laparoscópica. Algunos estudios han indicado que la colecistectomía laparoscópica puede realizarse de un modo seguro incluso en pacientes de más de 75–80 años [453,454] mientras que otros estudios han señalado que la tasa de conversión a una colecistectomía abierta, la tasa de complicaciones y la duración de la hospitalización fueron mayores en los pacientes de edad superior a 65–70 años [455,456].

Por último, en un pequeño ensayo aleatorizado, la CPRE con esfinterotomía fue superior al tratamiento conservador en los pacientes ancianos con colecistitis aguda en los que se consideró que había un riesgo elevado para una colecistectomía [457].

Lesiones de la vía biliar

Diagnóstico de las lesiones de la vía biliar

¿Cómo se diagnostican las lesiones de la vía biliar tras la cirugía?

La sospecha de una lesión de la vía biliar tras la cirugía justifica un estudio diagnóstico urgente, con análisis de laboratorio (recuento leucocitario, bilirrubina, enzimas hepáticas) y exploraciones de imagen (ecografía abdominal, TC con contraste, colangiopancreatografía de resonancia magnética) para detectar la posible fuga biliar y/o la presencia de líquido intraabdominal, manteniendo al paciente en el hospital bajo estrecha observación (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: La lesión de la vía biliar se define como cualquier daño de esta, incluida la fuga del sistema de vías biliares que tenga una repercusión negativa en el paciente. Los factores de riesgo son los cálculos impactados en el conducto cístico, el síndrome de Mirizzi, los cálculos impactados en la bolsa de Hartmann de la vesícula biliar, los cambios inflamatorios y las anomalías anatómicas de los conductos intrahepáticos [458]. La lesión de la vía biliar es una complicación que puede tener consecuencias importantes para el paciente, puesto que la mortalidad a 1 y 2 años es significativamente superior a la que se da si no hay tales lesiones [429,459]. Tanto para el diagnóstico como para la clasificación de las lesiones de la vía biliar, puede usarse la MRCP, la TC con contraste, la CPRE y/o la colangiografía transhepática percutánea [460–464]. En los hospitales con poca experiencia en lesiones de la vía biliar, la MRCP es el instrumento diagnóstico de elección, si se dispone de ella. La MRCP con ácido gadodámico disódico permite identificar una fuga biliar con una sensibilidad del 76–100% y una especificidad de hasta el 100% [465–468] y puede usarse como prueba no invasiva para detectar la fuga biliar. Una CPRE posterior establece la naturaleza de la lesión de la vía biliar en al menos el 90% de los casos [469,470].

Tan solo alrededor del 40% de las lesiones se detectan durante la colecistectomía primaria. Una colangiografía intraoperatoria

Tabla 1. Clasificación de las lesiones de la vía biliar

A: fuga de conducto cístico o vía biliar aberrante
B: fuga coledocal, con o sin estenosis
C: estenosis coledocal sin fuga
D: sección completa del colédoco, con o sin pérdida tisular

permite la identificación temprana de la lesión de la vía biliar en el 70% de los pacientes [469,470]. Desde que se introdujera la colecistectomía laparoscópica, la literatura médica apunta a un aumento del número de lesiones de la vía biliar, en comparación con lo que sucedía en la era de la colecistectomía abierta [471]. En un estudio de más de 50000 pacientes no seleccionados incluidos en el *Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP* (GallRiks) se puso de manifiesto que un 1,5% de los pacientes a los que se practicó una colecistectomía entre 2005 y 2010 presentaron lesiones de la vía biliar, pero tan solo una quinta parte de ellas (0,3%) comportaron una sección parcial o completa de la vía biliar [429]. La incidencia descrita de lesiones de la vía biliar en la colecistectomía laparoscópica oscila entre el 0,04% y el 1,5% [362,472–481]. La incidencia en la colecistectomía abierta es de un 0–0,5% [459,473,480,482,483]. Sin embargo, una revisión sistemática de ECA en los que se comparó la colecistectomía laparoscópica con la colecistectomía abierta no observó ninguna diferencia significativa en la incidencia de lesiones de la vía biliar entre los dos grupos (0,2% en cada grupo) [480]. Así pues, la incidencia real de las lesiones de la vía biliar no se conoce, debido probablemente a un sesgo de infranotificación [480]. Los factores que podrían desempeñar un papel son el efecto de la curva de aprendizaje, una percepción crítica inadecuada de la seguridad y las variaciones anatómicas [458,475,477,478,481,484].

En la actualidad no existen todavía datos suficientes sobre la incidencia de las lesiones de la vía biliar que se producen durante las nuevas técnicas laparoscópicas (puerto único, minilaparoscopia, NOTES [*natural orifice transluminal endoscopic surgery*]) en comparación con la colecistectomía laparoscópica convencional.

Tratamiento de las lesiones de la vía biliar

¿Cuál es el tratamiento recomendado para las lesiones de la vía biliar detectadas intraoperatoriamente?

Puede llevarse a cabo una reparación quirúrgica primaria de las lesiones de la vía biliar de tipo A, B o C (véase la Tabla 1) identificadas intraoperatoriamente, si se dispone del conocimiento experto quirúrgico adecuado para ello. En las lesiones intraoperatorias de tipo D, es obligada la consulta a un centro experto; se recomienda utilizar simplemente un drenaje subhepático y remitir al paciente a un centro experto. Se recomienda una reconstrucción tardía (después de 6–8 semanas), a menudo con una hepaticoyunostomía (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

¿Cuál es el tratamiento recomendado para las lesiones de la vía biliar detectadas posoperatoriamente?

Las lesiones de la vía biliar de los tipos A, B o C deben tratarse por vía endoscópica; se recomienda un tratamiento quirúrgico tardío para las lesiones de tipo D (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: El diagnóstico y la clasificación adecuados de las lesiones de la vía biliar son de gran importancia para la elección del tratamiento. La comparación de los datos existentes en la literatura médica es complicada, debido al uso de sistemas de clasificación diferentes de las lesiones de la vía biliar [458,484–488]. Se utiliza a menudo la clasificación de Amsterdam [486] (Tabla 1), puesto que en este esquema la clasificación puede vincularse directamente con el tratamiento. Tras la clasificación de la lesión, el

paciente debe ser remitido a un centro especializado que disponga de un equipo multidisciplinario experto.

En el caso de una lesión de la vía biliar identificada intraoperatoriamente, puede realizarse un nuevo cierre de la lesión de tipo A o una reparación primaria de la lesión de tipo B, C o D, si se dispone del conocimiento experto quirúrgico necesario. En otro caso, es obligado colocar simplemente un drenaje subhepático y remitir al paciente a un centro experto.

Las lesiones de la vía biliar detectadas posoperatoriamente se remiten a centros expertos. El tratamiento primario consiste en tratar la sepsis y aplicar un drenaje subhepático. No se recomienda una laparoscopia o laparotomía temprana (diagnóstica). Las lesiones de tipo A, B o C se tratan por vía endoscópica con la implantación de una endoprótesis transpapilar y dilatación (tipo C). En las lesiones de tipo D, se aconseja la reconstrucción quirúrgica a las 6–8 semanas de la lesión.

En los demás casos, existe controversia respecto al momento adecuado para realizar la reparación quirúrgica de la lesión de la vía biliar. Las opciones son la reparación primaria en el momento de la colecistectomía, la reparación temprana (después de la colecistectomía pero en un plazo de aproximadamente 6 semanas) y la reparación tardía (después de transcurridas más de 6 semanas). En un estudio retrospectivo realizado en Francia se observó que la tasa de mortalidad, morbilidad y fallos quirúrgicos con necesidad de intervención (la mayoría de las veces una nueva operación quirúrgica) fueron mayores tras la reparación primaria (3%, 39% y 64%, respectivamente) que tras la reparación temprana (en un plazo de 6 semanas) (2%, 29% y 43%, respectivamente) o tardía (después de transcurridas 6 semanas) (1%, 14% y 8% respectivamente) [489]. Debe señalarse que en este estudio, el 40% de los pacientes del grupo de reparación primaria, el 50% de los del grupo de reparación temprana y el 100% de los del grupo de reparación tardía fueron tratados en centros de referencia de nivel terciario, lo cual contribuye probablemente a explicar las diferencias significativas. La reparación directa (reparación coledococolocal) es el método habitual de reparación primaria o temprana, mientras que la hepaticoyunostomía en Y de Roux es el tratamiento quirúrgico usual en las reparaciones tardías [489]. En otro estudio de coste-efectividad se llegó a la conclusión de que la reparación temprana de la vía biliar realizada por cirujanos especializados tenía una relación coste-efectividad favorable en comparación con la reparación tardía, mientras que la reparación primaria realizada por no especialistas era la opción con una peor relación coste-efectividad, según los datos proporcionados por series observacionales [490].

Los resultados a largo plazo de las anastomosis hepaticoyeyunales son satisfactorios en el 70% de los casos [491,492]. La infección local o la sepsis es un factor de riesgo independiente para un mal resultado de la reconstrucción quirúrgica temprana [493]. La mortalidad en los pacientes con una lesión de la vía biliar durante la colecistectomía es superior a la existente en los pacientes a los que se practica una colecistectomía sin lesión de la vía biliar, según los resultados a 1 año (4% frente a 1%), con una *hazard ratio* global de 1,92 (IC del 95% = 1,24–2,97) [429].

La calidad de vida relacionada con la salud tras la reparación de la vía biliar es diversa, de tal manera que algunos estudios presentan una calidad de vida similar en los pacientes a los que se ha practicado una reconstrucción quirúrgica mientras que otros indican una calidad de vida inferior en los pacientes que han tenido una lesión de la vía biliar, varios años después de la cirugía de reparación, en comparación con los que no han tenido lesiones biliares [494].

¿Cómo se abordan los síntomas persistentes tras la colecistectomía?

Debe considerarse la posible conveniencia de una ecografía endoscópica o una colangiopancreatografía de resonancia magnética para la evaluación diagnóstica de los pacientes con síntomas biliares tras una colecistectomía (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

No hay datos que respalden la esfinterotomía endoscópica en los pacientes con dolor abdominal tras una colecistectomía que no presentan anomalías significativas en las exploraciones de imagen ni en los análisis de laboratorio (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: En algunos pacientes, los síntomas pueden persistir o reaparecer después de la colecistectomía. De hecho, un 10–40% de los pacientes tienen molestias persistentes después de la colecistectomía, a veces tras un breve intervalo de tiempo sin síntomas [495,496]. El “síndrome poscolecistectomía” es un término antiguo que actualmente ha sido sustituido por causas más específicas. Es importante señalar que debe descartarse la presencia de cálculos en la vía biliar. En el subgrupo muy poco frecuente de pacientes con un síndrome CAFB causado por mutaciones del gen *ABCB4*, los síntomas reaparecen tras la colecistectomía debido a la presencia de barro biliar y microlitos intrahepáticos, o de cálculos recurrentes de la vía biliar (véase el apartado Prevención de los cálculos recurrentes de la vía biliar) [216].

En un ECA [497], se examinaron 118 pacientes con dolor poscolecistectomía, y se detectaron microscópicamente cristales en la bilis duodenal en 12 de ellos. Con el empleo de UDCA durante unos pocos meses, el dolor abdominal de tipo biliar se redujo significativamente o se resolvió. Este estudio aporta una evidencia indicativa de que la microlitiasis puede ser una causa de dolor poscolecistectomía. La microlitiasis puede confirmarse mediante el examen microscópico de la bilis duodenal o de la bilis hepática obtenida en una CPRE [498].

Dado que los síntomas de la litiasis biliar son relativamente inespecíficos, es más probable que deban considerarse otras causas preexistentes alternativas, como la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable, el reflujo (duodeno) gastroesofágico y (excepcionalmente) una disfunción del esfínter de Oddi [496]. Según lo indicado por un ECA amplio realizado en pacientes con dolor abdominal tras la colecistectomía a los que se practicó una CPRE con manometría, la esfinterotomía no redujo la discapacidad debida al dolor en comparación con una intervención simulada [499]. Estos datos no respaldan el uso de la esfinterotomía endoscópica en estos pacientes.

Diagnóstico de los cálculos de la vía biliar

Historia clínica y exploración física

¿Cuándo deben buscarse posibles cálculos coledocales?

Deben buscarse posibles cálculos coledocales en los pacientes con ictericia, colangitis aguda o pancreatitis aguda (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Comentarios: Hay cálculos coledocales en un 3–16% (según la edad) de los pacientes que presentan cálculos en la vesícula biliar [500–507]. Se deben a la migración de cálculos procedentes de la vesícula (cálculos secundarios) o, con menor frecuencia, a su formación *de novo* en la vía biliar, por ejemplo en caso de dilatación del colédoco con estasis (cálculos primarios). A diferencia de los cálculos de la vesícula biliar, los cálculos coledocales son asintomáticos tan solo en un 5–12% de los casos [508]. La evolución natural de los cálculos coledocales asintomáticos no se conoce bien, pero parece ser más benigna que la de los cálculos coledocales sintomáticos. En una serie de pacientes pequeña, los cálculos coledocales se mantuvieron asintomáticos durante un seguimiento de 5 años [509].

La forma de presentación frecuente de los cálculos coledocales sintomáticos es el dolor biliar agudo, causado por la distensión del colédoco tras una obstrucción parcial o completa. El dolor está localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio, persiste durante más de 30 minutos y hasta varias horas, y no depende de la posición corporal. Podría resultar difícil diferenciar el dolor del causado por cálculos de la vesícula biliar. El paso espontáneo de los cálculos al duodeno, si se trata de cálculos pequeños [510], o retrógradamente hacia la vía biliar distendida, puede aliviar el dolor. Los cálculos de menor tamaño impactados en el esfínter de Oddi pueden causar una obstrucción distal y desencadenar una pancreatitis aguda. Los cálculos más grandes causan con mayor frecuencia una obstrucción proximal. La obstrucción de la vía biliar va seguida a menudo de complicaciones como ictericia o colangitis.

Diagnóstico mediante análisis de laboratorio y exploraciones de imagen

¿Se incluyen análisis de laboratorio en el estudio diagnóstico de los cálculos coledocales?

La evaluación de los pacientes en los que se sospecha una litiasis coledocal incluye habitualmente análisis de bioquímica sérica de la función hepática (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: Los pacientes con cálculos coledocales sintomáticos presentan con frecuencia alteraciones en los análisis de bioquímica hepática. La evaluación inicial de una sospecha de litiasis coledocal incluye la determinación de la bilirrubina sérica, así como de la actividad de ALT, AST, γ -GT y AP [511,512]. Concretamente, en las primeras 72 h de obstrucción biliar, la actividad de aminotransferasas en suero muestra una elevación sustancial, que va seguida de un aumento más gradual de los niveles de AP y de bilirrubina si persiste la obstrucción [513]. Si los análisis de bioquímica hepática muestran valores normales en las primeras 24 horas siguientes al inicio del dolor y si no hay dilatación del colédoco en la ecografía, la probabilidad de litiasis coledocal es muy baja [355,357]. En cambio, el valor predictivo positivo de los valores anormales de bilirrubina, AP o γ -GT es de tan solo un 25–50% [357,512,514,515]. Estos últimos valores de bioquímica hepática propios de la colestasis aumentan progresivamente con la mayor duración e intensidad de la obstrucción biliar. Por ejemplo, en un estudio, una concentración sérica de bilirrubina de al menos 1,7 mg/dL (29 μ mol/L) tuvo una especificidad del 60% respecto a los cálculos coledocales, mientras que esa especificidad aumentó a un 75% con un umbral de 4 mg/dL (68 μ mol/L); sin embargo, solamente una tercera parte de los pacientes con coledocolitiasis presentan una hiperbilirrubinemia tan intensa [512,514].

¿Qué modalidad de diagnóstico por la imagen debe usarse para detectar los cálculos coledocales?

La ecografía abdominal debe ser la primera técnica de diagnóstico por la imagen a utilizar cuando se sospecha la presencia de cálculos coledocales (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**). La presencia de cálculos en la vesícula biliar, un colédoco dilatado, la colangitis aguda y la hiperbilirrubinemia son factores predictivos potentes de la presencia de cálculos coledocales (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Los pacientes que tienen una probabilidad intermedia de litiasis coledocal deben ser evaluados con mayor detalle, mediante ecografía endoscópica (o colangiopancreatografía de resonancia magnética) (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: La ecografía abdominal detecta la dilatación del colédoco con una alta sensibilidad, y ello constituye un signo indirecto de la presencia de cálculos coledocales. De hecho, los cálculos pueden visualizarse directamente en el colédoco dilatado. La sensibilidad de la ecografía para los cálculos coledocales es considerablemente inferior a la que tiene para los cálculos de la vesícula biliar [516,517], pero puede llegar a ser de un 80% en manos de operadores experimentados [518]. Los signos ecográficos de litiasis de la vía biliar, la dilatación coledocal, los signos de colangitis aguda y la ictericia son los factores que predicen mejor la existencia de una litiasis coledocal [516]. Un resultado negativo de la ecografía no elimina el diagnóstico de litiasis coledocal si existe una sospecha de su presencia; sin embargo, cuando los análisis bioquímicos de la función hepática son también normales, la probabilidad es muy baja.

En los pacientes con una probabilidad intermedia de presencia de cálculos coledocales y una ecografía abdominal no concluyente, la EUS constituye una alternativa útil. La EUS y la MRCP detectan los cálculos coledocales de >5 mm con una exactitud similar, pero la EUS tiene una relación coste-efectividad superior a la de la MRCP [519–527]. Según lo indicado por una revisión sistemática reciente [528], la sensibilidad de la EUS es del 95%, con una especificidad del 97%, mientras que la sensibilidad de la MRCP es del 93%, con una especificidad del 96%.

La TC tiene una sensibilidad elevada para la detección de una dilatación del colédoco [529,530]. También evalúa otras posibles causas de dolor abdominal alto y las complicaciones de la litiasis biliar, pero comporta una dosis de radiación significativa. La CPRE detecta los cálculos coledocales con una sensibilidad muy alta [520,530,531]. Sin embargo, es una técnica que comporta exposición a la radiación y tan solo se recomienda como primer paso diagnóstico en los pacientes con una probabilidad elevada de litiasis coledocal, en los que cabe prever la aplicación al mismo tiempo de un tratamiento endoscópico.

*Diagnóstico de la colangitis aguda**¿Cómo se diagnostica la colangitis aguda?*

En los pacientes con fiebre que han tenido escalofríos y presentan dolor abdominal y/o ictericia, deben realizarse determinaciones de leucocitos, proteína C reactiva y análisis de bioquímica hepática, así como una ecografía abdominal, como exploraciones diagnósticas iniciales (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: La colangitis aguda puede diagnosticarse por la presencia de la tríada de Charcot, es decir, dolor y dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho, fiebre alta en agujas, a menudo acompañada de escalofríos, e ictericia. La tríada de Charcot tiene una especificidad elevada pero con una sensibilidad baja [532]. El dolor puede ser el único síntoma presente en una minoría de los pacientes, y puede no darse, sobre todo en los pacientes ancianos. Hay ictericia en un 60–70% y fiebre en un 90% de los pacientes con colangitis aguda [532–536].

Los signos bioquímicos de la colangitis aguda son la leucocitosis con desviación a la izquierda y el aumento de la concentración de proteína C reactiva (PCR). La actividad de aminotransferasas y los parámetros de colestasis aumentan a menudo en las primeras horas siguientes al inicio del dolor. La ecografía abdominal muestra con frecuencia una dilatación del colédoco, aunque es menos sensible para la litiasis coledocal, y el examen de la vía biliar distal resulta aún más difícil en presencia de una inflamación aguda. En la actualidad, existe una evidencia suficiente que indica que la EUS es superior a la MRCP en este contexto [522,524] y que es superior a la TC [524] en la detección de los cálculos coledocales en pacientes con ictericia obstructiva.

*Diagnóstico de la pancreatitis aguda biliar**¿Cómo se diagnostica la pancreatitis aguda biliar?*

El diagnóstico de la pancreatitis aguda biliar se basa en la presencia de dolor abdominal alto y alteraciones de los análisis bioquímicos pancreáticos y hepáticos, en pacientes con cálculos en la vesícula biliar y/o en el colédoco (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Descartar la existencia de cálculos en la vía biliar mediante ecografía endoscópica (o colangiopancreatografía de resonancia magnética) puede evitar los posibles riesgos de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en los pacientes con pancreatitis aguda biliar en los que se sospecha la presencia de cálculos en la vía biliar (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: En un 4–8% de los pacientes con cálculos de la vesícula biliar, estos migran a la vía biliar principal y causan una pancreatitis aguda al pasar al duodeno o quedar impactados en el esfínter de Oddi [537,538]. Un comentario detallado de la pancreatitis aguda queda fuera del ámbito de esta guía, y para mayor información se remite al lector a la guía actual de la International Association of Pancreatology sobre la pancreatitis aguda [539].

La migración de los cálculos biliares, incluso los de pequeño tamaño, va precedida a menudo de un periodo de obstrucción biliar [540]. La señal de alarma del dolor está ausente en un 50% de los casos [228,229]. Los análisis bioquímicos indican una hiperlipasemia o hiperamilasemia (>3 veces el límite superior de la normalidad), una elevación de la actividad de aminotransferasas y los parámetros de colestasis, leucocitosis y un aumento de la concentración de PCR. Si no hay abuso de alcohol ni anomalías preexistentes conocidas de la bioquímica hepática, una actividad de ALT > 150 U/ml indica una causa biliar de la pancreatitis con un valor predictivo positivo superior al 85% [541–544]. Pueden detectarse cristales biliares microscópicamente en la bilis duodenal o hepática obtenida durante la CPRE en los pacientes con pancreatitis aguda idiopática, y ello indica una causa biliar [241,242,498,545].

La ecografía es generalmente la primera exploración diagnóstica utilizada. Los pacientes con pancreatitis o ictericia obstructiva

tienen más cálculos y cálculos más pequeños en la vesícula biliar que los pacientes con colecistitis aguda o una enfermedad litiasica biliar no complicada [240]. La ecografía visualiza con frecuencia una dilatación del colédoco, pero es menos exacta en la detección de los cálculos biliares en la pancreatitis aguda. En esta situación puede realizarse una EUS o una MRCP, cuando la etiología biliar no es clara o cuando se contempla el uso de una CPRE [356].

La MRCP es una exploración razonablemente exacta en la detección de la litiasis de la vía biliar en pacientes con pancreatitis biliar [546,547] pero podría no detectar los cálculos de pequeño tamaño. La EUS es superior a todos los demás métodos de detección de los cálculos de < 5 mm, es decir, los que con frecuencia causan una pancreatitis aguda. Su sensibilidad alcanza el 100% y su especificidad es del 95%, lo cual comporta una exactitud del 97% en el diagnóstico de los cálculos coledocales [548]. En los pacientes con una enfermedad leve en los que se planifica en última instancia una colecistectomía laparoscópica, la CREP y la esfinterotomía no están indicadas a menos que haya cálculos en la vía biliar, lo cual debe ser confirmado antes mediante MRCP o EUS [521].

Tratamiento endoscópico y quirúrgico de los cálculos de la vía biliar

Tratamiento de los cálculos de la vía biliar sin complicaciones

¿Cuál es el tratamiento recomendado para los cálculos de la vía biliar?

La esfinterotomía endoscópica con extracción de los cálculos es un tratamiento recomendado para la litiasis de la vía biliar (**calidad de la evidencia moderada; recomendación débil**). La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica intraoperatoria o la exploración laparoscópica de la vía biliar combinada con una colecistectomía son alternativas útiles cuando se dispone del conocimiento experto suficiente (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**).

Si falla la extracción estándar de los cálculos, puede optarse por una litotripsia de ondas de choque extracorpóreas, electrohidráulica o por láser (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**). Si la anatomía está alterada (por ejemplo, por una anastomosis en Y de Roux o cirugía bariátrica previas), cabe considerar un tratamiento percutáneo o endoscópico (asistido por endoscopia con balón) de los cálculos de la vía biliar (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**). Si falla el tratamiento endoscópico, debe practicarse una colecistectomía combinada con una exploración coledocal o una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica intraoperatoria (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**).

Comentarios: La coledocolitiasis es un fenómeno relativamente frecuente en los pacientes con cálculos de la vesícula biliar sintomáticos (prevalencia de un 3–16% de los casos). Aunque puede haber un paso espontáneo de los cálculos al intestino delgado en muchos de los casos, existe un riesgo significativo de dolor biliar y complicaciones como ictericia, colangitis y pancreatitis. En consecuencia, existe un consenso general respecto a que debe tratarse la coledocolitiasis sintomática. La evolución natural de la coledocolitiasis asintomática parece ser más benigna. No obstante, más del 25% de los pacientes parecen presentar complicaciones (a menudo graves) durante el seguimiento [509,504,549]. La elección del tratamiento depende del momento en el que se haga el diagnóstico (antes, durante o después de la colecistectomía) y del

conocimiento experto local [550,551]. En las últimas décadas, se ha ampliado el papel del tratamiento endoscópico (esfinterotomía y extracción de los cálculos) para la litiasis de la vía biliar. No obstante, la CPRE comporta un riesgo de complicaciones (en especial de pancreatitis) y en los últimos años, la experiencia y el volumen de casos de los endoscopistas ha sido objeto de un considerable debate. La realización de al menos 100 intervenciones al año se asocia a un mejor resultado, mientras que la edad del paciente no está relacionada con el riesgo de complicaciones [552].

La dilatación endoscópica de la papila con balón, utilizando un balón de gran diámetro (12–20 mm) constituye una opción para facilitar la extracción de cálculos grandes [553,554]. En un meta-análisis de 6 ECA con 835 pacientes [555] se observaron unas tasas globales de complicaciones inferiores y un menor riesgo de perforación, sin que hubiera diferencias en la pancreatitis, la infección o la hemorragia tras la CRE.

En la actualidad, la CREP preoperatoria y colecistectomía laparoscópica constituye la opción preferida para el tratamiento de los pacientes con presencia simultánea de cálculos en la vesícula biliar y el colédoco, si bien hay datos que indican que la CREP intraoperatoria comporta una incidencia inferior de pancreatitis asociada a la CREP y una menor duración de la hospitalización y tiene una relación coste-efectividad favorable en comparación con la separación de ambas intervenciones [549,556–558]. Según lo indicado por metaanálisis recientes, en los casos de fallo del tratamiento endoscópico, la colecistectomía laparoscópica o abierta combinada con una extracción transcística de los cálculos o una exploración coledocal o CREP intraoperatoria son alternativas posibles, con unas tasas de eliminación de los cálculos y una morbilidad comparables a las de un abordaje endoscópico primario [559,560]. En los casos de alto riesgo (véase la recomendación: ¿Es preferible el cierre primario al drenaje en T en la exploración quirúrgica de la vía biliar?), dejar un drenaje en T continúa siendo la opción más segura [561,562].

La experiencia quirúrgica en la exploración abierta del colédoco ha disminuido drásticamente en las últimas décadas, y el número de cirujanos con experiencia en la exploración laparoscópica del colédoco es limitado. En consecuencia, actualmente la extracción endoscópica de los cálculos es el abordaje preferido en la mayor parte de los países. Sin embargo, el momento adecuado para realizar la esfinterotomía continúa siendo objeto de controversia. Dos ensayos (uno de ellos en pacientes con pancreatitis por litiasis biliar) indican un menor número de intervenciones endoscópicas y una menor duración de la hospitalización, sin aumento de la morbilidad, con la colecistectomía inicial (y CREP posoperatoria) en comparación con la evaluación endoscópica inicial del colédoco y una colecistectomía posterior [430,563].

¿Cuáles son las mejores formas de tratamiento de los cálculos de la vía biliar detectados intraoperatoria o posoperatoriamente?

Si se detectan intraoperatoriamente cálculos en la vía biliar, la exploración coledocal, la extracción transcística o la eliminación endoscópica de los cálculos constituyen opciones de tratamiento alternativas (**calidad de la evidencia moderada; recomendación débil**). Tras un diagnóstico postoperatorio de litiasis de la vía biliar, se recomienda la esfinterotomía endoscópica con extracción de los cálculos (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**).

Comentarios: Cuando se detectan cálculos en la vía biliar durante la operación, puede intentarse una extracción transcística, si

el cirujano tiene experiencia en esa intervención. La extracción de cálculos transcística es segura y tiene un porcentaje de éxitos de aproximadamente un 75%. La extracción laparoscópica puede tener un porcentaje de éxitos elevado, pero se asocia a una tasa de complicaciones relativamente grande y solamente debe llevarse a cabo en centros con un conocimiento experto [564–566]. Tras un diagnóstico posoperatorio de cálculos en la vía biliar, la esfinterotomía endoscópica y la extracción de los cálculos son las acciones habitualmente empleadas.

¿Es preferible el cierre primario al drenaje en T en la exploración quirúrgica de la vía biliar?

Si se realiza una exploración quirúrgica de la vía biliar, el cierre primario puede ser preferible a dejar un drenaje en T en los casos de bajo riesgo (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: Las revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados del cierre primario en comparación con el drenaje con un tubo en T ponen de manifiesto que el empleo de un drenaje en T prolonga el tiempo operatorio y la duración de la hospitalización en comparación con el cierre primario, sin que haya evidencias que indiquen un efecto beneficioso tras la extracción coledocal laparoscópica o mediante cirugía abierta en los casos de bajo riesgo [561,567]. En los casos de riesgo elevado de pacientes con cálculos recurrentes en la vía biliar, colangitis aguda o cálculos múltiples de la vía biliar en los que ha fracasado la CPRE, la colocación de un tubo en T u otras técnicas alternativas como la coledocoduodenostomía constituyen opciones seguras para el tratamiento [561,562].

¿Cuándo debe realizarse una colecistectomía en los pacientes con presencia de cálculos en la vesícula biliar tras la extracción endoscópica de cálculos de la vía biliar?

En los pacientes con presencia simultánea de cálculos en la vesícula biliar y la vía biliar, debe practicarse una colecistectomía laparoscópica de forma temprana, en un plazo de 72 horas tras la CPRE preoperatoria realizada para la coledocolitiasis (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

Comentarios: Véase el apartado: Pacientes con presencia simultánea de cálculos en la vesícula biliar y la vía biliar

Tratamiento de la colangitis aguda

¿Cómo deben tratarse los pacientes con colangitis aguda?

El tratamiento de la colangitis debe incluir el empleo inmediato de antibióticos de amplio espectro y una descompresión biliar (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

El momento adecuado para aplicar la descompresión biliar depende de la gravedad de la colangitis y de los efectos del tratamiento médico, incluidos los antibióticos, y puede realizarse en las primeras 24 horas; debe considerarse la posible conveniencia de una descompresión urgente en caso de colangitis grave que no responda a la reanimación con líquidos y a los antibióticos intravenosos (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

El tratamiento endoscópico con esfinterotomía es la modalidad de descompresión biliar preferida; si hay contraindicaciones para la esfinterotomía, debe optarse por la implantación de una endoprótesis biliar con extracción del cálculo en una etapa posterior (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Si falla la descompresión endoscópica o hay contraindicaciones para realizar un tratamiento endoscópico, el método de elección es el drenaje percutáneo de la vía biliar (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: La colangitis es una complicación grave de la litiasis biliar, que tiene una morbilidad y mortalidad significativas, en especial en los ancianos [568]. El tratamiento de primera línea debe incluir medidas generales de apoyo, como la hidratación intravenosa adecuada y los antibióticos, que son necesarios en la primera hora siguiente a la hospitalización en caso de sepsis [569]. Teniendo en cuenta el contenido polimicrobiano de la bilis infectada, deben usarse antibióticos de amplio espectro. La elección de la cobertura antibiótica depende de la gravedad de la colangitis y de los patrones de resistencia antibiótica locales. Generalmente se aíslan bacterias gramnegativas entéricas de la bilis de los pacientes con colangitis aguda, en especial *E. coli* y especies de *Klebsiella*. No obstante, el perfil microbiológico ha cambiado en las últimas décadas, debido al aumento de la instrumentación de la vía biliar y al uso frecuente de antibióticos en la población. A menudo se observan cultivos polimicrobianos con las muestras de bilis. Generalmente se aíslan de la bilis bacterias anaerobias junto con bacterias aerobias, en vez de un solo germen, y a menudo en el contexto de una instrumentación previa de la vía biliar o de un estado clínico más grave. Hay una clara diferencia entre los resultados de los cultivos de la bilis y los hemocultivos asociados [570]. Los cultivos de bilis son positivos en un 80–100% de los casos y los hemocultivos en un 20–60% de los pacientes con colangitis. Las especies de estreptococos y enterococos son infrecuentes, y es excepcional que se identifiquen bacterias anaerobias en los hemocultivos. Uno de los principales objetivos de los antibióticos es el control de la bacteriemia y la sepsis. La mayor parte de los antibióticos (con la excepción de las quinolonas) no se excretan en absoluto o no se excretan tan bien a la bilis en caso de obstrucción biliar. Debe contemplarse el uso de un tratamiento antibiótico empírico que incluya una cobertura de las bacterias gramnegativas aerobias y de las bacterias anaerobias a la espera de disponer de los resultados de los cultivos de bilis y los hemocultivos. La duración del tratamiento antibiótico dependerá de la gravedad del estado clínico en el momento de la presentación inicial, de si los hemocultivos son positivos o no y de la recuperación tras el drenaje biliar.

La mayor parte de pacientes con colangitis responderán satisfactoriamente al tratamiento conservador inicial con antibióticos de amplio espectro. Aunque en estos pacientes podría aplicarse una descompresión biliar electiva con eliminación de los cálculos, parece aconsejable realizar una descompresión biliar en todos los pacientes con colangitis tan pronto como sea posible, preferiblemente en un plazo de 24 horas, puesto que hasta un 20% de los pacientes presentan un curso progresivo con deterioro grave de su estado [571]. Debe considerarse la posible conveniencia de una descompresión urgente en caso de colangitis grave que no responda a la reanimación con líquidos y a los antibióticos intravenosos. Se han publicado unos criterios de consenso para definir la gravedad de la colangitis [572].

Guías de práctica clínica

La descompresión biliar puede realizarse mediante CREP, drenaje percutáneo o cirugía. Los resultados del tratamiento endoscópico de la colangitis aguda por litiasis biliar fueron superiores a los del tratamiento quirúrgico, tanto en estudios retrospectivos como en ensayos prospectivos aleatorizados [269,573]. Asimismo, en un estudio no aleatorizado en el que se comparó el drenaje biliar transhepático percutáneo con la CPRE en individuos de edad avanzada, el drenaje endoscópico produjo una morbilidad y mortalidad significativamente inferiores [574]. En consecuencia, la CPRE se considera actualmente el tratamiento de elección para la colangitis aguda causada por cálculos biliares. El empleo de un drenaje transhepático percutáneo debe contemplarse cuando la CREP sea imposible o no haya dado resultado en manos expertas, mientras que debe evitarse la cirugía. Es aconsejable aspirar la bilis tras la canulación de la vía biliar, antes de la inyección del contraste, con objeto de evitar aumentar la presión de la vía biliar y las bacteriemias. La bilis aspirada debe ser enviada al laboratorio para un cultivo. En los pacientes estables, puede realizarse una esfinterotomía con extracción de los cálculos durante la intervención inicial. Aun en el caso de que no se detecten cálculos en la vía biliar, la esfinterotomía realizada durante una descompresión endoscópica hace que la convalecencia sea más rápida y reduce el tiempo de hospitalización [575]. Si el paciente presenta un trastorno de la coagulación significativo, cálculos grandes o múltiples, o se encuentra en una situación inestable, se prefiere la colocación de un drenaje nasobiliar o de endoprótesis biliares como tratamiento inicial. El drenaje nasobiliar y la endoprótesis son igual de eficaces en estas circunstancias [576]. No obstante, debe preferirse el empleo de una endoprótesis puesto que resulta menos incómoda para el paciente y se asocia a una menor probabilidad de desplazamiento [576,577]. La extracción definitiva de los cálculos puede realizarse entonces en una etapa posterior, tras la recuperación del episodio agudo.

Tratamiento de la pancreatitis aguda biliar

¿En qué pacientes con pancreatitis aguda biliar debe realizarse una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica?

Ante una pancreatitis biliar con sospecha de colangitis aguda coexistente, debe iniciarse la administración de antibióticos, y debe realizarse una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía y extracción de los cálculos, y el momento de aplicación dependerá de la gravedad de la colangitis, aunque preferiblemente debe ser en un plazo de 24 horas (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica está indicada probablemente en los pacientes con pancreatitis biliar y una vía biliar obstruida (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Probablemente no esté indicada una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica inmediata en los pacientes en los que se predice una pancreatitis biliar grave si no hay colangitis u obstrucción de la vía biliar (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

No está indicada una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica inmediata en los pacientes en los que se predice una pancreatitis biliar leve si no hay colangitis u obstrucción de la vía biliar (**calidad de la evidencia moderada; recomendación fuerte**)

En los pacientes con sospecha de pancreatitis biliar y sin colangitis, la ecografía endoscópica (o la colangiopancreatografía de resonancia magnética) puede evitar la posible colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y los riesgos asociados a ella si no se detectan cálculos (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

Comentarios: Un comentario detallado sobre la pancreatitis aguda queda fuera del ámbito de esta guía, pero se mencionan algunos aspectos del tratamiento endoscópico. Para más información se remite al lector a la guía sobre Pancreatitis aguda de 2013 de la International Association of Pancreatology [539]. Las recomendaciones de la presente guía están en línea con las de la guía de la International Association of Pancreatology (IAP) y la American Pancreatic Association (APA).

Si se sospecha la presencia simultánea de una colangitis, se recomienda una intervención endoscópica en un plazo de 24 h [538,578–580]. Debe considerarse la posible conveniencia de una CPRE de urgencia en caso de colangitis grave que no responda a la reanimación con líquidos y a los antibióticos intravenosos. El papel de la CPRE en la predicción de la pancreatitis sin colestasis/colangitis es controvertido. Un metaanálisis de siete ECA con un total de 757 pacientes no respaldó el empleo de la CPRE en pacientes con pancreatitis biliar sin colangitis u obstrucción biliar, con independencia de la gravedad predicha para la pancreatitis. [581]. Sin embargo, si se predecía una pancreatitis grave, el número de pacientes incluidos en el metaanálisis era demasiado bajo para poder extraer conclusiones definitivas. El metaanálisis respaldó el empleo de la CPRE en los pacientes con obstrucción biliar sin colangitis. Debe tenerse en cuenta que en la fase inicial de la pancreatitis biliar, la predicción de la presencia de cálculos en la vía biliar basada en los datos de bioquímica hepática, la ecografía abdominal o la TC resulta muy poco fiable. La explicación está en que no solo los cálculos de la vía biliar, sino también el edema peripancreático, pueden causar una obstrucción biliar [356]. No obstante, la evolución de los parámetros analíticos durante las primeras 48 horas siguientes al ingreso puede predecir en cierta medida el curso clínico y la persistencia de los cálculos de la vía biliar, que se asocian a la gravedad de la pancreatitis aguda y a un peor pronóstico [582,583]. Es de destacar que la MRCP o la EUS pueden evitar una parte de las intervenciones de CPRE (negativas) que podrían plantearse por una sospecha de obstrucción biliar en ausencia de colangitis. Aunque la MRCP es una técnica no invasiva y menos dependiente del operador, su inconveniente en comparación con la EUS es la menor sensibilidad para los cálculos coledocales de pequeño tamaño (< 5 mm) [519,522–524,531,547,584–614]. De hecho, los pacientes con pancreatitis biliar presentan con frecuencia cálculos pequeños [241,615].

No está claro cuál es el mejor momento para realizar la EUS, MRCP y CPRE en los pacientes con pancreatitis biliar y obstrucción de la vía biliar en ausencia de colangitis (guía sobre la pancreatitis de la IAP de 2013). En un análisis *posthoc*, el metaanálisis [581] no observó un efecto significativo del momento de realización de la CPRE sobre la mortalidad. La CPRE no es necesaria en los casos de pancreatitis biliar leve en ausencia de colangitis u obstrucción biliar [538,578,581,616,617]. No es necesario realizar de manera sistemática una CPRE preoperatoria antes de la colecistectomía, puesto que los cálculos pequeños de la vía biliar son eliminados generalmente de forma espontánea, con normalización de los parámetros de laboratorio [618,619].

¿Cuál es el mejor momento para practicar la colecistectomía tras una pancreatitis aguda biliar?

La colecistectomía durante el mismo ingreso hospitalario es la opción preferida en los pacientes con una pancreatitis aguda biliar leve (**calidad de la evidencia alta; recomendación fuerte**)

Comentarios: En los pacientes con una pancreatitis aguda biliar leve, la colecistectomía laparoscópica temprana es preferible a la colecistectomía laparoscópica realizada con la lista de espera ordinaria, con objeto de evitar las complicaciones asociadas a la litiasis biliar recurrente [620,621]. Aunque la colecistectomía laparoscópica se ha realizado generalmente después de la resolución de los síntomas agudos y de que la actividad de amilasa se haya normalizado, en ECA recientes se ha confirmado que la realización de la colecistectomía laparoscópica durante el mismo ingreso hospitalario da lugar no solo a una hospitalización de menor duración [622] sino también a una reducción de la tasa de complicaciones asociadas a la litiasis biliar recurrente (pancreatitis recurrente, colecistitis, coledocolitiasis con necesidad de CPRE, cólico por litiasis biliar) del 17% al 5% [621]. Se ha expresado preocupación respecto a la realización de la operación de manera muy temprana a causa del riesgo de una pancreatitis con predicción de gravedad [623]. Una espera de hasta 72 h permite confirmar que la pancreatitis es leve y llevar a cabo otras exploraciones diagnósticas y tratamientos adicionales, como MRCP, EUS o CPRE si está indicado [624] y, por tanto superar el problema de la pancreatitis con predicción de gravedad.

Existe una considerable incertidumbre respecto al momento apropiado para realizar la colecistectomía en los pacientes con pancreatitis aguda biliar grave y no pueden hacerse recomendaciones sólidas respecto a cuándo practicar la colecistectomía en los pacientes con pancreatitis aguda grave, puesto que no se han realizado ECA sobre esta cuestión [624]. En el caso de la colecistectomía abierta, la colecistectomía temprana (en un plazo de 6 semanas tras el ingreso inicial) se asoció a un aumento de la tasa de complicaciones (incluido un aumento del riesgo de formación de colecciones peripancreáticas infectadas) y de la duración de la hospitalización en estudios observacionales [625,626]. La colecistectomía laparoscópica tardía puede reducir la necesidad de conversión a una colecistectomía laparoscópica abierta, puesto que la inflamación y las colecciones de líquidos asociadas a la pancreatitis grave es probable que se reduzcan o que se conviertan en pseudoquistes bien definidos durante el periodo de espera. Los inconvenientes de la colecistectomía laparoscópica tardía son la posibilidad de reaparición de los síntomas biliares y la estancia prolongada en el hospital [627]. No obstante, parece aconsejable posponer la colecistectomía en los pacientes con pancreatitis biliar grave y colecciones peripancreáticas hasta que estas se hayan disuelto o, en el caso de que haya colecciones persistentes, hasta transcurridas al menos 6 semanas tras el inicio de la pancreatitis.

Diagnóstico y tratamiento de los cálculos de la vía biliar intrahepática

¿Cuál es el método diagnóstico preferido para los cálculos de la vía biliar intrahepática?

Si se sospecha la presencia de cálculos de la vía biliar intrahepática, la ecografía abdominal es el primer método de elección, y la colangiopancreatografía de resonancia magnética el segundo (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Los cálculos de la vía biliar intrahepática (hepatolitiasis) se dan de forma característica en el contexto de las estenosis de la vía biliar y se observan tras una lesión de la vía biliar, en pacientes con colangitis esclerosante primaria o secundaria, o con colangitis piógena recurrente ("colangitis oriental") [628–631]. La colangitis ascendente es una complicación aguda frecuente asociada a la hepatolitiasis, y las complicaciones crónicas consisten en cirrosis biliar secundaria, atrofia segmentaria o lobular, absceso hepático y colangiocarcinoma.

La ecografía abdominal tiene una ventaja respecto a la CPRE diagnóstica, por cuanto es una técnica no invasiva y permite identificar los conductos biliares que están obstruidos por cálculos biliares intrahepáticos no calcificados. La MRCP se prefiere también a la CPRE para el diagnóstico de la hepatolitiasis (sensibilidad 97% frente a 59%, respectivamente) y permite detectar de manera fiable las estenosis de la vía biliar (especificidad 97%, sensibilidad 93%) así como las lesiones proximales a la obstrucción y fuera de las vías biliares [606,632–634]. Aunque es frecuente que los cálculos no sean visibles directamente con el empleo de la TC, pueden demostrarse los conductos dilatados y las estenosis así como los abscesos hepáticos [632].

¿Deben tratarse los cálculos de la vía biliar intrahepática?

Los cálculos de la vía biliar intrahepática asintomáticos no siempre tienen que ser tratados. En los cálculos de la vía biliar intrahepática sintomáticos, la decisión de tratamiento debe tomarse de manera individualizada en cada paciente y con un enfoque interdisciplinario (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: A lo largo de un periodo de 15 años, los cálculos de la vía biliar intrahepática asintomáticos pasaron a producir síntomas tan solo en un 11,5% de los pacientes tras una media de 3,4 años [633]. Los síntomas más frecuentes son los cólicos, la ictericia y la fiebre a causa de colangitis o abscesos hepáticos, y excepcionalmente el colangiocarcinoma [633]. En consecuencia, está justificado un enfoque de esperar a ver la evolución. En el caso de los cálculos sintomáticos, resulta útil un plan de tratamiento interdisciplinario. Para la planificación del tratamiento posterior, tiene importancia especialmente la CPRE y la colangiografía transhepática percutánea. Debe considerarse la posible conveniencia de una resección quirúrgica en los pacientes con cálculos unilaterales, en especial si hay también estenosis biliares y/o una atrofia lobular [635,636]. La hepatectomía parcial se asocia a unas tasas de eliminación de los cálculos superiores al 80% y a menos recurrencias que las modalidades de tratamiento endoscópicas [637–639].

Las demás opciones de tratamiento para la hepatolitiasis son la litotripsia colangioscópica peroral (POCSL) y la litotripsia colangioscópica transhepática percutánea (PTCSL), que puede ser útil para los cálculos de la vía biliar intrahepática de distribución difusa [632,636,640–643]. En una serie de casos tratados con POCSL por hepatolitiasis, la tasa de eliminación completa de los cálculos fue del 64% [644]. Con la PTCSL, se han descrito tasas de eliminación completa de los cálculos más elevadas (80–85%) [645–647]. Sin embargo, tanto la POCSL como la PTCSL tienen limitaciones por las tasas elevadas de recurrencia de la litiasis en un seguimiento a largo plazo (22–50%).

Los pacientes con un síndrome CAFB causado por mutaciones del *ABCB4* (véase el apartado Prevención de los cálculos recurrentes de la vía biliar) son propensos a presentar cálculos de la vía

Guías de práctica clínica

biliar intrahepática (solos o en combinación con cálculos de la vía biliar y de la vesícula) [216]. La colecistectomía está indicada en caso de cálculos o barro biliar en la vesícula biliar que causen síntomas [216]. El drenaje biliar o la hepatectomía parcial pueden estar indicados en caso de dilatación de la vía biliar intrahepática sintomática ocupada por cálculos. Los pacientes con CAFB y una hepatopatía en estadio terminal pueden ser candidatos a un trasplante hepático.

Tratamiento de la litiasis biliar durante el embarazo

Tratamiento de los cálculos de la vesícula biliar durante el embarazo

¿Cómo se tratan los cálculos de la vesícula biliar sintomáticos durante el embarazo?

La colecistectomía laparoscópica puede realizarse durante el embarazo si la indicación es urgente, en cualquier trimestre (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**)

En las pacientes con cálculos de la vesícula biliar y de la vía biliar que están asintomáticas tras la eliminación de los cálculos de la vía biliar, debe practicarse una colecistectomía después del parto (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Se forman cálculos o barro biliar en la vesícula, cada uno en un 5% de las mujeres embarazadas, pero solamente el 1,2% de las mujeres con barro o cálculos biliares presentaron dolor biliar en un amplio estudio prospectivo realizado en 3254 embarazos [648]. Es de destacar que una intervención aleatorizada destinada a aumentar la actividad física (de 15,7 a 18,6 MET-hora por semana en el primer trimestre y de 10,2 a 12,1 en el tercer trimestre) no redujo la incidencia de formación de barro o cálculos en la vesícula biliar durante el embarazo [649]. El barro biliar se asocia a una hipomotilidad de la vesícula biliar durante el embarazo y no constituye una indicación para una intervención. No hay indicación para tratar con UDCA a las mujeres embarazadas que presentan barro o cálculos biliares. No se trata a las pacientes embarazadas asintomáticas que presentan cálculos. Sin embargo, en muchas de estas pacientes, la colecistectomía acaba siendo necesaria en el primer año después del embarazo [650].

El embarazo no constituye una contraindicación general para la colecistectomía [651–653]. De hecho, la colecistectomía es la segunda intervención quirúrgica prenatal no obstétrica más frecuente [654]. El tratamiento quirúrgico de las pacientes gestantes con cálculos biliares sintomáticos está respaldado por estudios que indican que se producen síntomas recurrentes en el 92%, 64% y 44% de las pacientes en el primero, segundo y tercer trimestres, respectivamente [655,656], y que un 23–39% de las pacientes sufren complicaciones biliopancreáticas [657,658]. Sin embargo al comparar el tratamiento conservador con el tratamiento quirúrgico de la colelitiasis sintomática, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de los partos prematuros o la mortalidad fetal en 6 estudios con un total de 310 pacientes [655]. El segundo trimestre es el más seguro para realizar la colecistectomía. Los datos actuales y la experiencia existente indican que es posible realizar también una colecistectomía laparoscópica de forma segura por indicaciones urgentes durante el primer trimestre [658–660]. En el tercer trimestre la indicación es más restrictiva debido a la ocupación del abdomen y el riesgo de inducir el parto. La presión intraabdominal debe mantenerse por debajo de

12–15 mmHg, y debe mantenerse una monitorización del feto durante la operación [661,662].

Tratamiento de los cálculos de la vía biliar durante el embarazo

¿Cómo se tratan los cálculos de la vía biliar sintomáticos durante el embarazo?

Durante el embarazo, los cálculos de la vía biliar sintomáticos deben tratarse mediante esfinterotomía endoscópica y extracción de los cálculos por parte de un endoscopista experimentado (**calidad de la evidencia baja; recomendación débil**). El empleo de radiología no está contraindicado, siempre que se tenga cuidado de reducir al mínimo la exposición a la radiación (**calidad de la evidencia muy baja; recomendación débil**)

Comentarios: Varios estudios han confirmado la seguridad de la CPRE durante el embarazo [663–666]. La exploración debe realizarla un endoscopista experimentado, puesto que el embarazo es un factor de riesgo independiente para la pancreatitis tras la CPRE [666,667]. La exposición a la radiación durante la colangiografía se ha estimado en 2–10 rads con una dosis variable para el feto [656,668]. Los tiempos y las dosis de fluoroscopia deben limitarse lo más posible y no deben obtenerse radiografías en película que comporten una exposición adicional a radiación. Puede utilizarse una guía de imagen mediante ecografía o una aspiración de bilis para confirmar que se ha realizado satisfactoriamente la canulación biliar y reducir la radiación [669,670]. En general, la mujer embarazada se coloca sobre el costado izquierdo durante la CPRE con objeto de reducir al mínimo la compresión de la aorta y la vena cava. Durante la esfinterotomía endoscópica, el útero no debe colocarse entre el esfinterotomo y la placa de toma de tierra.

Perspectivas futuras

Según los miembros del panel de la GPC, debe respaldarse la investigación futura en los siguientes campos para mejorar la prevención y el tratamiento de la litiasis biliar:

- Investigación sobre estrategias de prevención primaria de la litiasis biliar
- Investigación sobre la patogenia de la litiasis biliar en pacientes con enfermedad por hígado graso
- Aplicación de nuevos factores de riesgo litógeno genéticos y exógenos en nuevas estrategias de prevención
- Análisis de coste-efectividad del curso de los cálculos de la vesícula biliar silentes o levemente sintomáticos por lo que respecta a la colecistectomía laparoscópica
- Investigación cuidadosa sobre los resultados a largo plazo de la colecistectomía y las diferencias regionales en la frecuencia de las operaciones
- Investigación sobre las alternativas de tratamiento de la litiasis biliar, en especial en los pacientes con un riesgo quirúrgico elevado
- Estudios sobre el riesgo de cólico biliar y complicaciones (en especial el cáncer de vesícula biliar) en los portadores de litiasis biliar asintomática o de barro biliar en la vesícula
- Patogenia y prevención de los cálculos recurrentes del colédoco y la vía biliar intrahepática
- Estudios sobre el microbioma de la bilis y la inflamación de las vías biliares

Conflictos de intereses

Los autores indicaron no tener nada que declarar respecto a financiación o conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Agradecimientos

Esta guía ha sido elaborada con el aval de la European Society of Clinical Investigation (ESCI). Los autores quisieran dar las gracias a Caroline S. Stokes (Homburg) y Leonilde Bonfrate (Bari) por las revisiones sistemáticas de la literatura y la cuidadosa ayuda prestada.

Queremos dar las gracias a los revisores de esta Guía de Práctica Clínica por su tiempo y sus revisiones críticas: Guido Costamagna, John P. Neoptolemos, Tilman Sauerbruch.

Bibliografía

- [1] Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S, et al. Survey of digestive health across Europe: final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *UEG J* 2014;2:539–543.
- [2] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [3] Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [6] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230–239.
- [7] Neoptolemos JP, Hofmann AF, Moossa AR. Chemical treatment of stones in the biliary tree. *Br J Surg* 1986;73:515–524.
- [8] Liver Disease Subcommittee of the Digestive Disease Interagency Coordinating Committee. Action plan for liver disease research. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2004, p. 145–150.
- [9] Hofmann AF. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities. *Am J Surg* 1993;165:541–548.
- [10] Krawczyk M, Wang DQ, Portincasa P, Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis* 2011;31:157–172.
- [11] Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezzy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008;14:778–782.
- [12] Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1–2.
- [13] Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18: 4215–4220.
- [14] Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299–303.
- [15] Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:327–335.
- [16] Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Correale M, Trevisan M. Insulin and gall stones: a population case control study in southern Italy. *Gut* 2000;47:144–147.
- [17] Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1966;19: 273–292.
- [18] The epidemiology of gallstone disease in Rome Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology* 1988;8:904–906.
- [19] Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005;71:97–105.
- [20] Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563–569.
- [21] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708–714.
- [22] Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882–932.
- [23] Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427–434.
- [24] Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;288:1113–1119.
- [25] Jorgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol* 1987;126:912–921.
- [26] Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652–658.
- [27] Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 1985;149:551–557.
- [28] Scragg RK, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;289:521–525.
- [29] Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:157–169.
- [30] Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a mendelian randomization study. *Hepatology* 2013;58:2133–2141.
- [31] Banim PJ, Luben RN, Bulluck H, Sharp SJ, Wareham NJ, Khaw KT, et al. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:733–740.
- [32] Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1298–1305.
- [33] Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, Zimmer RA, Lamont DD, Rycroft KM, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology* 1990;98:1000–1007.
- [34] Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008;47:2112–2126.
- [35] Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri V, Van Berge-Henegouwen GP, Palasciano G. Effects of cholestyramine on gallbladder and gastric emptying in obese and lean subjects. *Eur J Clin Invest* 1995;25:746–753.
- [36] Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777–784.
- [37] Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Atherosclerosis Risk in Communities Study I. Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann Epidemiol* 2002;12:131–140.
- [38] Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008;14: 5282–5289.
- [39] Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 1990;99:843–849.
- [40] Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. Lack of correlation between serum lipoproteins and biliary cholesterol saturation in patients with gallstones. *Dig Dis Sci* 1984;29:1118–1122.
- [41] Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981;304:1396–1398.
- [42] Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997;26: 809–818.
- [43] Jorgensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:916–922.
- [44] Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritzsche A, Bergmann MM, et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2010;171:447–454.
- [45] Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417–425.

- [46] Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, et al. Diet, physical activity, and gallstones – A population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69:120–126.
- [47] Walcher T, Haenle MM, Mason RA, Koenig W, Imhof A, Kratzer W. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1345–1351.
- [48] Ortega RM, Fernandez-Azuela M, Encinas-Sotillos A, Andres P, Lopez-Sobaler AM. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr* 1997;16:88–95.
- [49] Kriska AM, Brach JS, Jarvis BJ, Everhart JE, Fabio A, Richardson CR, et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1927–1932.
- [50] Storti KL, Brach JS, Fitzgerald SJ, Zmuda JM, Cauley JA, Kriska AM. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among postmenopausal women. *Prev Med* 2005;41:772–777.
- [51] Kato I, Tominaga S. Factors associated with levels of physical activity at work and during leisure time. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 1992;39:822–829.
- [52] Banim PJ, Luben RN, Wareham NJ, Sharp SJ, Khaw KT, Hart AR. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:983–988.
- [53] Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest* 1979;64:1309–1319.
- [54] Nepokroeff CM, Lakshmanan MR, Ness GC, Dugan RE, Porter JW. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone. *Arch Biochem Biophys* 1974;160:387–396.
- [55] Subbiah MT, Yunker RL. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase of rat liver: an insulin sensitive enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;124: 896–902.
- [56] Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, Bourey RE, Holloszy JO. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70- year-old men and women. *J Gerontol* 1993;48:M84–M90.
- [57] Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. *JAMA* 1984;252:645–649.
- [58] Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:393–402.
- [59] Mingrone G, Greco AV, Finotti E, Passi S. Free fatty acids: a stimulus for mucin hypersecretion in cholesterol gallstone biles. *Biochim Biophys Acta* 1988;958:52–59.
- [60] Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33: S502–S515.
- [61] Baker TT, Allen D, Lei KY, Willcox KK. Alterations in lipid and protein profiles of plasma lipoproteins in middle-aged men consequent to an aerobic exercise program. *Metabolism* 1986;35:1037–1043.
- [62] Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. *Metabolism* 1993;42:684–690.
- [63] Halloran LG, Schwartz CC, Vlahcevic ZR, Nisman RM, Swell L. Evidence for high-density lipoprotein-free cholesterol as the primary precursor for bile acid synthesis in man. *Surgery* 1978;84:1–7.
- [64] Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, Whitehead WE, Pratley RE, Hurley BF. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:415–419.
- [65] Philipp E, Wilckens T, Friess E, Platte P, Pirke KM. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides* 1992;13: 125–128.
- [66] Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1271–1274.
- [67] Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2007;376:1–8.
- [68] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med* 2006;119:760–767.
- [69] Key TJ, Davey GK, Appleby PN. Health benefits of a vegetarian diet. *Proc Nutr Soc* 1999;58:271–275.
- [70] Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000;160:931–936.
- [71] Biss K, Ho KJ, Mikkelsen B, Lewis L, Taylor CB. Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. *N Engl J Med* 1971;284:694–699.
- [72] Kratzer W, Kron M, Hay B, Pfeiffer MM, Kachele V. Prevalence of cholelithiasis in South Germany – an ultrasound study of 2,498 persons of a rural population. *Z Gastroenterol* 1999;37:1157–1162.
- [73] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, et al. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci* 1998;43:1285–1291.
- [74] Pixley F, Mann J. Dietary factors in the aetiology of gall stones: a case control study. *Gut* 1988;29:1511–1515.
- [75] Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gall stones in women. *BMJ* 1985;291:11–12.
- [76] Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, Velasco N, Ulloa N, Cruz F, et al. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology* 1989;96:825–830.
- [77] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2004;141:514–522.
- [78] Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, et al. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:339–347.
- [79] Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999;281:2106–2112.
- [80] Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002;123:1823–1830.
- [81] La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, Boyle P. Risk factors for gallstone disease requiring surgery. *Int J Epidemiol* 1991;20:209–215.
- [82] Jorgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 1989;30:528–534.
- [83] Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chiloiro M, Elba S, Petrucci J, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:585–593.
- [84] Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease. *Am J Epidemiol* 2000;152:1034–1038.
- [85] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Muche R, Hay B, Wiesneth M, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 953–958.
- [86] Basso L, McCollum PT, Darling MR, Tocchi A, Tanner WA. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height, and weight. *Eur J Epidemiol* 1992;8:629–633.
- [87] Ginter E. Cholesterol: vitamin C controls its transformation to bile acids. *Science* 1973;179:702–704.
- [88] Ginter E. Chenodeoxycholic acid, gallstones and vitamin C. *N Engl J Med* 1976;295:1260–1261.
- [89] Gustafsson U, Wang FH, Axelsson M, Kallner A, Sahlin S, Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest* 1997;27:387–391.
- [90] Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults. *Am J Public Health* 1998;88:1208–1212.
- [91] Simon JA, Grady D, Snabes MC, Fong J, Hunninghake DB. Ascorbic acid supplement use and the prevalence of gallbladder disease. Heart & Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Clin Epidemiol* 1998;51:257–265.
- [92] Walcher T, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, et al. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol* 2009;9:74.
- [93] Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Aguayo P, Sanchez JM, Tanimoto MA, Elizondo J, et al. Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *J Nutr* 2001;131:2300–2303.
- [94] Bodmer M, Brauchli YB, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA* 2009;302: 2001–2007.
- [95] Erichsen R, Froslev T, Lash TL, Pedersen L, Sorensen HT. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2011;173:162–170.
- [96] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593–1600.

- [97] Merzon E, Weiss NS, Lustman AJ, Elhayani A, Dresner J, Vinker S. Statin administration and risk of cholecystectomy: a population-based case-control study. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:539–543.
- [98] Duane WC. Effects of lovastatin and dietary cholesterol on bile acid kinetics and bile lipid composition in healthy male subjects. *J Lipid Res* 1994;35:501–509.
- [99] Logan GM, Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation. *Gastroenterology* 1990;98: 1572–1576.
- [100] Mitchell JC, Logan GM, Stone BG, Duane WC. Effects of lovastatin on biliary lipid secretion and bile acid metabolism in humans. *J Lipid Res* 1991;32: 71–78.
- [101] Glasinovic JC, Scrivanti M, Mege RM, Raddatz O, Alvarado A, Valdivia MT, et al. Gallstone dissolution in an adult female population: trial with lovastatin therapy. *Rev Med Chil* 1996;124:793–798.
- [102] Hoogerbrugge-vd Linden N, de Rooy FW, Jansen H, van Blankenstein M. Effect of pravastatin on biliary lipid composition and bile acid synthesis in familial hypercholesterolaemia. *Gut* 1990;31:348–350.
- [103] Smit JW, Van Erpecum KJ, Portincasa P, Renooij W, Erkelens DW, Van Berge-Henegouwen GP. Effects of simvastatin and cholestyramine on bile lipid composition and gall bladder motility in patients with hypercholesterolaemia. *Gut* 1995;37:654–659.
- [104] Smit JW, van Erpecum KJ, Stolk MF, Geerdink RA, Cluysenaer OJ, Erkelens DW, et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin. *Gastroenterology* 1992;103:1068–1070.
- [105] Horiuchi I, Ohya T, Tazuma S, Mizuno T, Takizawa I, Kajiyama G. Effects of pravastatin (CS-514) on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipidemia. *Metabolism* 1991;40:226–230.
- [106] Sharma BC, Agarwal DK, Bajjal SS, Saraswat VA, Choudhuri G, Naik SR. Endoscopic management of acute calculous cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:874–876.
- [107] Hillebrant CG, Nyberg B, Gustafsson U, Sahlin S, Bjorkhem I, Rudling M, et al. Effects of combined treatment with pravastatin and ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism. *Eur J Clin Invest* 2002;32:528–534.
- [108] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, Pooler PA, Schlasner LA, Gebhard RL. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology* 1988;8:1147–1150.
- [109] Chapman BA, Burt MJ, Chisholm RJ, Allan RB, Yeo KH, Ross AG. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor. *Dig Dis Sci* 1998;43:349–353.
- [110] Allescher HD. Differentialtherapie der akuten und chronischen Cholangitis. *Bay Internist* 1996;16:29–36.
- [111] Miettinen TE, Kiviluoto T, Taavitsainen M, Vuoristo M, Miettinen TA. Cholesterol metabolism and serum and biliary noncholesterol sterols in gallstone patients during simvastatin and ursodeoxycholic acid treatments. *Hepatology* 1998;27:649–655.
- [112] Smith JL, Roach PD, Wittenberg LN, Riottot M, Pillay SP, Nestel PJ, et al. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:871–879.
- [113] Pauletzki J, Holl J, Sackmann M, Neubrand M, Klüppelberg U, Sauerbruch T, et al. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci* 1995;40:1775–1781.
- [114] Mazzella G, Parini P, Festi D, Bazzoli F, Aldini R, Roda A, et al. Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia. *Hepatology* 1992;15:1072–1078.
- [115] Porsch-Ozcuremez M, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, von Bergmann K, Darui C, Nonhoff J, et al. Effects of fluvastatin on biliary lipids in subjects with an elevated cholesterol saturation index. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:873–879.
- [116] Kan HP, Guo WB, Tan YF, Zhou J, Liu CD, Huang YQ. Statin use and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12433>, [epub].
- [117] Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, Kotilainen T, Poyhonen M, Kilpeläinen L, et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:119.
- [118] Di Ciaula A, Wang DQ, Garruti G, Wang HH, Grattagliano I, de Bari O, et al. Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review. *Curr Med Chem* 2014;21:1435–1447.
- [119] Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Lipid lowering drugs and gallstones: a therapeutic option? *Curr Pharm Des* 2011;17:3622–3631.
- [120] Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134:2101–2110.
- [121] Zuniga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28: 935–947.
- [122] Mathur A, Walker JJ, Al-Azzawi HH, Lu D, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, et al. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis. *Surgery* 2007;142:228–233.
- [123] de Bari O, Wang HH, Portincasa P, Paik CN, Liu M, Wang DQ. Ezetimibe prevents the formation of oestrogen-induced cholesterol gallstones in mice. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1159–1168.
- [124] Valasek MA, Repa JJ, Quan G, Dietschly JM, Turley SD. Inhibiting intestinal NPC1L1 activity prevents diet-induced increase in biliary cholesterol in Golden Syrian hamsters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295: G813–G822.
- [125] Stein A, Hermoni D, Elis A, Konikoff FM. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5789–5792.
- [126] Lauridsen BK, Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease. *Eur Heart J* 2015;36:1601–1608.
- [127] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
- [128] DiCaula A, Wang DQ, Wang HH, Bonfrate L, Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:245–264.
- [129] Wang HH, Portincasa P, de Bari O, Liu KJ, Garruti G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest* 2013;43:413–426.
- [130] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369–2374.
- [131] Yang H, Petersen GM, Roth MP, Schoenfeld LJ, Marks JW. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci* 1992;37: 912–918.
- [132] Portincasa P, Wang DQ. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation? *Hepatology* 2012;55:1313–1316.
- [133] Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res* 1993;1:51–56.
- [134] Portincasa P, Wang DQ. Gallstones. In: Podolsky KD, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, editors. *Yamada's textbook of gastroenterology*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2015. p. 1808–1834.
- [135] Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029–1035.
- [136] Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115–117.
- [137] Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1705–1710.
- [138] Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:697–702.
- [139] Johansson K, Sundstrom J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes* 2014;38:279–284.
- [140] Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130:471–477.
- [141] Heshka S, Spitz A, Nunez C, Fittante AM, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX. Obesity and risk of gallstone development on a 1200 kcal/d (5025 KJ/d) regular food diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:450–454.
- [142] Al-Jiffry BO, Shaffer EA, Saccone GT, Downey P, Kow L, Tooouli J. Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Can J Gastroenterol* 2003;17:169–174.
- [143] Festi D, Villanova N, Colecchia A. Risk factors for gallstone formation during weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:613.
- [144] Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Intern Med* 2005;142: 56–66.
- [145] Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, Adler MA, Strader WJ, Young RL, et al. Cholelithiasis in patients treated with a very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:255S–257S.

- [146] Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750-1753.
- [147] Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995;122: 899-905.
- [148] Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfeld LJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319:1567-1572.
- [149] Williams C, Gowan R, Perey BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1993;3:257-259.
- [150] Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, Brolin RE, Fobi MA, Linner JH, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995;169: 91-96.
- [151] Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* 2002;102: 50-56.
- [152] Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-485.
- [153] Festi D, Colecchia A, Orsini M, Sangermano A, Sottili S, Simoni P, et al. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:592-600.
- [154] Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996;24:544-548.
- [155] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1000-1005.
- [156] Schmidt JH, Hocking MP, Rout WR, Woodward ER. The case for prophylactic cholecystectomy concomitant with gastric restriction for morbid obesity. *Am Surg* 1988;54:269-272.
- [157] O'Brien PE, Dixon JB. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery: its application to the laparoscopically placed adjustable gastric band. *Arch Surg* 2003;138:908-912.
- [158] Villegas L, Schneider B, Provost D, Chang C, Scott D, Sims T, et al. Is routine cholecystectomy required during laparoscopic gastric bypass? *Obes Surg* 2004;14:206-211.
- [159] Li VK, Pulido N, Martinez-Suarez P, Fajnwaks P, Jin HY, Szomstein S, et al. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2009;23: 2488-2492.
- [160] D'Hondt M, Sergeant G, Deylgat B, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 2011;15:1532-1536.
- [161] Moon RC, Teixeira AF, DuCoin C, Varnadore S, Jawad MA. Comparison of cholecystectomy cases after Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:64-68.
- [162] Tsirolis VB, Keilani ZM, El Djouzi S, Phillips RC, Kuwada TS, Gersin K, et al. How frequently and when do patients undergo cholecystectomy after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:313-321.
- [163] Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez ML, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg* 2008;18:1532-1538.
- [164] Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1090-1100.
- [165] Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1038-1045.
- [166] Stokes CS, Lammert F. Risk factors for gallstone formation during weight loss. Reply. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:614.
- [167] Adamek HE, Buttmann A, Weber J, Riemann JF. Can aspirin prevent gallstone recurrence after successful extracorporeal shockwave lithotripsy? *Scand J Gastroenterol* 1994;29:355-359.
- [168] Pappasavvas PK, Gagne DJ, Ceppa FA, Caushaj PF. Routine gallbladder screening not necessary in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:41-47.
- [169] Patel JA, Patel NA, Piper GL, Smith DE, Malhotra G, Colella JJ. Perioperative management of cholelithiasis in patients presenting for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: have we reached a consensus? *Am Surg* 2009;75:470-476.
- [170] Kim JJ, Schirmer B. Safety and efficacy of simultaneous cholecystectomy at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:48-53.
- [171] Tucker ON, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal RJ. Is concomitant cholecystectomy necessary in obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass surgery? *Surg Endosc* 2008;22:2450-2454.
- [172] Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:555-560.
- [173] Tarantino I, Warschkow R, Steffen T, Bisang P, Schultes B, Thurnheer M. Is routine cholecystectomy justified in severely obese patients undergoing a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedure? A comparative cohort study. *Obes Surg* 2011;21:1870-1878.
- [174] Patel KR, White SC, Tejirian T, Han SH, Russell D, Vira D, et al. Gallbladder management during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: routine preoperative screening for gallstones and postoperative prophylactic medical treatment are not necessary. *Am Surg* 2006;72:857-861.
- [175] Ellner SJ, Myers TT, Piorkowski JR, Mavanur AA, Barba CA. Routine cholecystectomy is not mandatory during morbid obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:456-460.
- [176] Portenier DD, Grant JP, Blackwood HS, Pryor A, McMahon RL, DeMaria E. Expectant management of the asymptomatic gallbladder at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:476-479.
- [177] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstones in patients with morbid obesity. Relationship to body weight, weight loss and gallbladder bile cholesterol solubility. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:153-158.
- [178] Fakhry SM, Herbst CA, Buckwalter JA. Cholecystectomy in morbidly obese patients. *Am Surg* 1987;53:26-28.
- [179] Plecka Ostlund M, Wenger U, Mattsson F, Ebrahim F, Botha A, Lagergren J. Population-based study of the need for cholecystectomy after obesity surgery. *Br J Surg* 2012;99:864-869.
- [180] Worni M, Guller U, Shah A, Gandhi M, Shah J, Rajgor D, et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg* 2012;22:220-229.
- [181] Escalona A, Boza C, Munoz R, Perez G, Rayo S, Crovari F, et al. Routine preoperative ultrasonography and selective cholecystectomy in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Why not? *Obes Surg* 2008;18:47-51.
- [182] Fobi MA, Chicola K, Lee H. Access to the bypassed stomach after gastric bypass. *Obes Surg* 1998;8:289-295.
- [183] Benarroch-Gampel J, Lairson DR, Boyd CA, Sheffield KM, Ho V, Riall TS. Cost-effectiveness analysis of cholecystectomy during Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surgery* 2012;152:363-375.
- [184] van Liessum PA, Hopman WP, Pieters GF, Jansen JB, Smals AG, Rosenbusch G, et al. Postprandial gallbladder motility during long term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:557-562.
- [185] Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, Portincasa P, Slee PH, Koppeschaar HP, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gallbladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 181-185.
- [186] Avila NA, Shawker TH, Roach P, Bradford MH, Skarulis MC, Eastman R. Sonography of gallbladder abnormalities in acromegaly patients following octreotide and ursodiol therapy: incidence and time course. *J Clin Ultrasound* 1998;26:289-294.
- [187] Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994;40:401-406.
- [188] Roti E, Minelli R, Gardini E, Salvi M, Bianconi L, Balducci L, et al. Chronic treatment with a long-acting somatostatin analogue in a patient with intestinal carcinoid tumor: occurrence of cholelithiasis. *J Endocrinol Invest* 1990;13:69-72.
- [189] Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:704-710.

- [190] Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1063–1073.
- [191] Maringhini A, Ciambra M, Baccellieri P, Raimondo M, Orlando A, Tine F, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993;119:116–120.
- [192] Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:25–31.
- [193] Zoli G, Ballinger A, Healy J, O'Donnell LJ, Clark M, Farthing MJ. Promotion of gallbladder emptying by intravenous aminoacids. *Lancet* 1993;341:1240–1241.
- [194] Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104:286–301.
- [195] Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. *Dig Dis Sci* 1994;39:1981–1984.
- [196] Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993;17:1–4.
- [197] Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, Denbesten L. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg* 1985;201:76–80.
- [198] Dawes LG, Muldoon JP, Greiner MA, Bertolotti M. Cholecystokinin increases bile acid synthesis with total parenteral nutrition but does not prevent stone formation. *J Surg Res* 1997;67:84–89.
- [199] Wu ZS, Yu L, Lin YJ, Jun ZJ, Min WS, Jun Y, et al. Rapid intravenous administration of amino acids prevents biliary sludge induced by total parenteral nutrition in humans. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:504–509.
- [200] Diamanti A, Papa RE, Panetta F. Disappearance of the gallstones under SMO-Flipid: true or coincidental association? *Clin Nutr* 2013;32:150–151.
- [201] Berr F, Holl J, Jungst D, Fischer S, Richter WO, Seifferth B, et al. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. *Hepatology* 1992;16:960–967.
- [202] Kim JK, Cho SM, Kang SH, Kim E, Yi H, Yun ES, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid attenuates cholesterol gallstones by suppressing mucin production with a high cholesterol diet in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1745–1751.
- [203] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004143.
- [204] Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330–339.
- [205] Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001;135:493–501.
- [206] Kratzer W, Mason RA, Grammer S, Preclik G, Beckh K, Adler G. Difficult bile duct stone recurrence after endoscopy and extracorporeal shockwave lithotripsy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:910–916.
- [207] Testoni PA, Tittobello A. Long-term efficacy of endoscopic papillo-sphincterotomy for common bile duct stones and benign papillary stenosis. *Surg Endosc* 1991;5:135–139.
- [208] Tanaka M, Takahata S, Konomi H, Matsunaga H, Yokohata K, Takeda T, et al. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1998;48:465–469.
- [209] Sugiyama M, Atomi Y. Pancreatic juice can reflux into the bile duct in patients without anomalous pancreaticobiliary junction. *J Gastroenterol* 2004;39:1021–1022.
- [210] Bergman JJ, van der Mey S, Rauws EA, Tijssen JC, Gouma DJ, Tytgat GN, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc* 1996;44:643–649.
- [211] Duh YC, Lai HS, Chen WJ. Accessory hepatic duct associated with a choledochal cyst. *Pediatr Surg Int* 1997;12:54–56.
- [212] Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1085–1101.
- [213] Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C. Combination of endoprostheses and oral ursodeoxycholic acid or placebo in the treatment of difficult to extract common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2008;40:453–459.
- [214] Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459–1467.
- [215] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Tabourey J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452–459.
- [216] Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
- [217] Poupon R, Rosmorduc O, Boelle PY, Chretien Y, Corpechot C, Chazouilleres O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105–1110.
- [218] Condat B, Zanditenas D, Barbu V, Hauuy MP, Parfait B, El Naggar A, et al. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:915–919.
- [219] Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995;21:655–660.
- [220] Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798–800.
- [221] Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989;42:127–136.
- [222] Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990;77:368–372.
- [223] Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606–619.
- [224] Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:70–76.
- [225] Berger MY, Olde Hartman TC, van der Velden JJ, Bohnen AM. Is biliary pain exclusively related to gallbladder stones? A controlled prospective study. *Br J Gen Pract* 2004;54:574–579.
- [226] Berhane T, Vetrhus M, Hausken T, Olafsson S, Sondenaa K. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:93–101.
- [227] Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y, Arora AS, Simonson JA, Diehl NN, et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:891–896.
- [228] Glasgow RE, Cho M, Hutter MM, Mulvihill SJ. The spectrum and cost of complicated gallstone disease in California. *Arch Surg* 2000;135: 1021–1027.
- [229] Besselink MG, Venneman NG, Go PM, Broeders IA, Siersema PD, Gooszen HG, et al. Is complicated gallstone disease preceded by biliary colic? *J Gastrointest Surg* 2009;13:312–317.
- [230] Ransohoff DF, Gracie WA. Management of patients with symptomatic gallstones: a quantitative analysis. *Am J Med* 1990;88:154–160.
- [231] Weinert CR, Arnett D, Jacobs D, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med* 2000;160:989–995.
- [232] Vetrhus M, Berhane T, Soreide O, Sondenaa K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:826–831.
- [233] Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JP, Westert GP, et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc* 2013;27:709–718.
- [234] McIntosh DM, Penney HF. Gray-scale ultrasonography as a screening procedure in the detection of gallbladder disease. *Radiology* 1980;136: 725–727.
- [235] Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2573–2581.
- [236] Ahmed M, Diggory R. The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:81–83.
- [237] Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1053–1062.
- [238] Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, Hassan H. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:267–269.
- [239] Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101: 1701–1709.

- [240] Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540–2550.
- [241] Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589–593.
- [242] Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, Knapp WL, Aabakken L, Hoffman BJ, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002;34:617–623.
- [243] Park MS, Yu JS, Kim YH, Kim MJ, Kim JH, Lee S, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology* 1998;209:781–785.
- [244] Yarmish GM, Smith MP, Baker ME, Blake MA, Cash BD, et al. ACR appropriateness criteria right upper quadrant pain. *J Am Coll Radiol* 2014;11:316–322.
- [245] Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399–404.
- [246] Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA* 2003;289:80–86.
- [247] Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:47–54.
- [248] Ralls PW, Colletti PM, Lapin SA, Chandrasoma P, Boswell WD, Ngo C, et al. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985;155:767–771.
- [249] Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *Am J Roentgenol* 2002;178:275–281.
- [250] Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology* 2012;264:708–720.
- [251] Kalimi R, Gecelter GR, Caplin D, Brickman M, Tronco GT, Love C, et al. Diagnosis of acute cholecystitis: sensitivity of sonography, cholescintigraphy, and combined sonography-cholescintigraphy. *J Am Coll Surg* 2001;193:609–613.
- [252] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:35–46.
- [253] May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139–148.
- [254] Janssen J, Johanns W, Weickert U, Rahmatian M, Greiner L. Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone-free patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:314–317.
- [255] Lanzini A, Jazrawi RP, Kupfer RM, Maudgal DP, Joseph AE, Northfield TC. Gallstone recurrence after medical dissolution. An overestimated threat? *J Hepatol* 1986;3:241–246.
- [256] Petroni ML, Jazrawi RP, Goggin PM, Lanzini A, Facchinetti F, Heaton KW, et al. Characteristics of recurrent gallstones following non-surgical treatment: implications for retreatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3: 473–478.
- [257] Sackmann M, Pauletzki J, Aydemir U, Holl J, Sauerbruch T, Hasford J, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments: comparison with the combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1991;14:1136–1141.
- [258] Sackmann M, Niller H, Klüppelberg U, von Ritter C, Pauletzki J, Holl J, et al. Gallstone recurrence after shock-wave therapy. *Gastroenterology* 1994;106:225–230.
- [259] Pelletier G, Raymond JM, Capdeville R, Mosnier H, Caroli-Bosc FX. Gallstone recurrence after successful lithotripsy. *J Hepatol* 1995;23:420–423.
- [260] Casmeli E, Elewaut AE, Kerre T, De Buyzere M, Afschrift M, Elewaut A. Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 474–479.
- [261] Tsumita R, Sugiura N, Abe A, Ebara M, Saisho H, Tsuchiya Y. Long-term evaluation of extracorporeal shock-wave lithotripsy for cholesterol gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:93–99.
- [262] Rabenstein T, Radespiel-Troger M, Hopfner L, Benninger J, Farnbacher M, Greess H, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:629–639.
- [263] Venneman NG, van Berge-Henegouwen GP, Portincasa P, Stolk MF, Vos A, Plaisier PW, et al. Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary stones delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Hepatol* 2001;35: 10–16.
- [264] O'Donnell LD, Heaton KW. Recurrence and re-recurrence of gall stones after medical dissolution: a longterm follow up. *Gut* 1988;29:655–658.
- [265] Carrilho-Ribeiro L, Pinto-Correia A, Velosa J, Carneiro De Moura M. A ten-year prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2006;41: 338–342.
- [266] Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ* 2014;348:g2669.
- [267] Adamek HE, Rochlitz C, von Bubnoff AC, Schilling D, Riemann JF. Predictions and associations of cholecystectomy in patients with cholelithiasis treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Dig Dis Sci* 2004;49: 1938–1942.
- [268] Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, van Berge Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology* 2006;43:1276–1283.
- [269] Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326:1582–1586.
- [270] Glambek I, Arnesjo B, Soreide O. Correlation between gallstones and abdominal symptoms in a random population. Results from a screening study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:277–281.
- [271] Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000;87:1658–1663.
- [272] Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersch T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984;101:171–175.
- [273] Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999;30:6–13.
- [274] Salman B, Yuksel O, Irkorucu O, Akyurek N, Tezcaner T, Dogan I, et al. Urgent laparoscopic cholecystectomy is the best management for biliary colic. A prospective randomized study of 75 cases. *Dig Surg* 2005;22: 95–99.
- [275] Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007196.
- [276] Thornell E, Jansson R, Svanvik J. Indomethacin intravenously – a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man. *Surgery* 1981;90:468–472.
- [277] Thornell E, Nilsson B, Jansson R, Svanvik J. Effect of short-term indomethacin treatment on the clinical course of acute obstructive cholecystitis. *Eur J Surg* 1991;157:127–130.
- [278] Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1370–1378.
- [279] Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113: 225–231.
- [280] Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg* 2004;74:573–576.
- [281] Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1216–1221.
- [282] Hassel B. Treatment of biliary colic with nitroglycerin. *Lancet* 1993;342: 1305.
- [283] Staritz M, Poralla T, Manns M, Meyer zum Büschenfelde KH. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986;27:567–569.
- [284] Cui JC, Dapigny M, Ajmi S, Larpent JL, Linaud B, Ferrier C, et al. Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:203–204.
- [285] Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, Kong J, Wang W, Zhang Q, et al. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004;10:2901–2904.
- [286] Kanafani ZA, Khalife N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect* 2005;51:128–134.
- [287] Mazeh H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2012;36: 1750–1759.

- [288] Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999;57:81–91.
- [289] Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J* 2009;11:739–743.
- [290] McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985;202:59–63.
- [291] Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719–724.
- [292] Strasberg SM, Clavien PA. Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. *Am J Surg* 1993;165:420–426.
- [293] Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991;78:964–967.
- [294] Qureshi MA, Burke PE, Brindley NM, Leahy AL, Osborne DH, Broe PJ, et al. Post-cholecystectomy symptoms after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:349–353.
- [295] Plaisier PW, van der Hul RL, Nijs HG, den Toom R, Terpstra OT, Bruining HA. The course of biliary and gastrointestinal symptoms after treatment of uncomplicated symptomatic gallstones: results of a randomized study comparing extracorporeal shock wave lithotripsy with conventional cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:739–744.
- [296] Lublin M, Crawford DL, Hiatt JR, Phillips EH. Symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am Surg* 2004;70: 863–866.
- [297] Lamberts MP, Den Ouden BL, Keus F, De Vries J, van Laarhoven CJ, Westert GP, et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study. *Surg Endosc* 2014;28:3443–3450.
- [298] Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983;99:199–204.
- [299] Sonnenberg A, Derfus GA, Soergel KH. Lithotripsy versus cholecystectomy for management of gallstones. A decision analysis by Markov process. *Dig Dis Sci* 1991;36:949–956.
- [300] Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591–1602.
- [301] Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30–35.
- [302] Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402–1410.
- [303] Aucott JN, Cooper GS, Bloom AD, Aron DC. Management of gallstones in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1993;153:1053–1058.
- [304] Law CHL, McKay D, Tandan VR. Gallstone disease. In: McDonald JWD, Burroughs A, Feagan BG, editors. Evidence-based gastroenterology and child health. Oxford: Blackwell; 2004. p. 311–320.
- [305] Ashur H, Siegal B, Oland Y, Adam YG. Calcified gallbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg* 1978;113:594–596.
- [306] Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, Thompson JE, Tompkins RK, Chandler C, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. *Am Surg* 2001;67:7–10.
- [307] Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg* 2011;146:1143–1147.
- [308] Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery* 2001;129:699–703.
- [309] Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323–2326.
- [310] Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989;18:50–54.
- [311] Cariati A, Piromalli E, Cetta F. Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:562–569.
- [312] Jain K, Mohapatra T, Das P, Misra MC, Gupta SD, Ghosh M, et al. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer. *Ann Surg* 2014;260:1073–1080.
- [313] Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77–80.
- [314] Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2066–2068.
- [315] Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, Kobayashi K, Karikome K, Miura K, et al. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:446–450.
- [316] Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002;16:187–194.
- [317] Heyder N, Gunter E, Giedl J, Obenauf A, Hahn EG. Polypoide Läsionen der Gallenblase. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:243–247.
- [318] Jorgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281–286.
- [319] Persley KM. Gallbladder polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:105–108.
- [320] Yang HL, Sun YC, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227–229.
- [321] Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *Br J Surg* 2000;87:414–417.
- [322] Terzi C, Sokmen S, Seckin S, Albayrak L, Ugurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622–627.
- [323] Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186–190.
- [324] Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps - systematic review of evidence. *Surgeon* 2014;12:221–226.
- [325] Colecchia A, Larocca A, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli F, et al. Natural history of small gallbladder polyps is benign: evidence from a clinical and pathogenetic study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:624–629.
- [326] Azuma T, Yoshikawa T, Arita T, Takasaki K. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 2001;181:65–70.
- [327] Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 2000;46:250–254.
- [328] Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138–1142.
- [329] Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907–913.
- [330] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598–605.
- [331] Koga A, Watanabe H, Fukuyama T. Diagnosis and operative indication for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 1988;123:26–29.
- [332] Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481–487.
- [333] Nürnberg D, Ignee A, Dietrich CF. Aktueller Stand der Sonographie in der Gastroenterologie. Biliopankreatisches System. *Med Klinik* 2007;102: 112–126.
- [334] Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:965–972.
- [335] Milas M, Ricketts RR, Amerson JR, Kanter K. Management of biliary tract stones in heart transplant patients. *Ann Surg* 1996;223:747–756.
- [336] Lord RV, Ho S, Coleman MJ, Spratt PM. Cholecystectomy in cardiothoracic organ transplant recipients. *Arch Surg* 1998;133:73–79.
- [337] Gupta D, Sakorafas GH, McGregor CG, Harmsen WS, Farnell MB. Management of biliary tract disease in heart and lung transplant patients. *Surgery* 2000;128:641–649.
- [338] Richardson WS, Surowiec WJ, Carter KM, Howell TP, Mehra MR, Bowen JC. Gallstone disease in heart transplant recipients. *Ann Surg* 2003;237: 273–276.
- [339] Kilic A, Sheer A, Shah AS, Russell SD, Gourin CG, Lidor AO. Outcomes of cholecystectomy in US heart transplant recipients. *Ann Surg* 2013;258: 312–317.
- [340] Kao LS, Kuhl CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg* 2003;197:302–312.
- [341] Berndt H, Nürnberg D, Pannwitz H. Prävalenz der Cholelithiasis. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie mittels Sonographie in der DDR. *Z Gastroenterol* 1989;27:662–666.

- [342] Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88:675–678.
- [343] Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:256–260.
- [344] Lamberts MP, Kievit W, Ozdemir C, Westert GP, van Laarhoven CJ, Drenth JP. Value of EGD in patients referred for cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;82:24–31.
- [345] Van Gelder FE, de Graaff JC, van Wolfswinkel L, van Klei WA. Preoperative testing in noncardiac surgery patients: a survey amongst European anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:465–470.
- [346] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92–137.
- [347] Wiencek RG, Weaver DW, Bouwman DL, Sachs RJ. Usefulness of selective preoperative chest x-ray films. A prospective study. *Am Surg* 1987;53: 396–398.
- [348] Wood RA, Hoekelman RA. Value of the chest X-ray as a screening test for elective surgery in children. *Pediatrics* 1981;67:447–452.
- [349] Joo HS, Wong J, Naik VN, Savoldelli GL. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth* 2005;52:568–574.
- [350] De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:684–722.
- [351] American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2002;96:485–496.
- [352] Ghirardo SF, Mohan I, Gomensoro A, Chorost MI. Routine preoperative typing and screening: a safeguard or a misuse of resources. *JSLs* 2010;14: 395–398.
- [353] Czoski-Murray C, Lloyd Jones M, McCabe C, Claxton K, Oluboyede Y, Roberts J, et al. What is the value of routinely testing full blood count, electrolytes and urea, and pulmonary function tests before elective surgery in patients with no apparent clinical indication and in subgroups of patients with common comorbidities: a systematic review of the clinical and cost-effective literature. *Health Technol Assess* 2012;16:1–159.
- [354] Ahmad NZ. Routine testing of liver function before and after elective laparoscopic cholecystectomy: is it necessary? *JSLs* 2011;15:65–69.
- [355] Sharara AI, Mansour NM, El-Hakam M, Ghaith O, El Halabi M. Duration of pain is correlated with elevation in liver function tests in patients with symptomatic choledocholithiasis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 1077–1082.
- [356] Van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fischer K, Nieuwenhuijs VB, et al. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:8–13.
- [357] Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008;22:1620–1624.
- [358] Hüttl TP, Hrdina C, Krämling HJ, Schildberg FW, Meyer G. Gallstone surgery in German university hospitals. Development, complications and changing strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:410–417.
- [359] Jakob J, Hinzpeter M, Weiss C, Weiss J, Schlüter M, Post S, et al. Evaluation of data on surgical complications after cholecystectomy submitted to a nationwide quality assurance program (BQS) in Germany. *Chirurg* 2010;81:563–567.
- [360] Ludwig K, Köckerling F, Hohenberger W, Lorenz D. Die chirurgische Therapie der Cholecysto-/Choledocholithiasis. Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage an 859 Kliniken mit 123.090 Cholezystektomien. *Chirurg* 2001;72:1171–1178.
- [361] Velanovich V, Morton JM, McDonald M, Orlando R, Maupin G, Traverso LW. Analysis of the SAGES outcomes initiative cholecystectomy registry. *Surg Endosc* 2006;20:43–50.
- [362] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006229.
- [363] Huang SM, Wu CW, Lui WY, P'Eng FK. A prospective randomised study of laparoscopic v. open cholecystectomy in aged patients with cholecystolithiasis. *S Afr J Surg* 1996;34:177–179.
- [364] Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992;77:675–680.
- [365] Agnifili A, Verزارo R, Colangeli A, Debernardinis G, Ibi I. Perioperative pulmonary-function, pain and stress-response after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy – comparison between laparoscopy and laparotomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1993;2:283–288.
- [366] Coelho JC, de Araujo RP, Marchesini JB, Coelho IC, de Araujo LR. Pulmonary function after cholecystectomy performed through Kocher's incision, a mini-incision, and laparoscopy. *World J Surg* 1993;17:544–546.
- [367] Garcia-Caballero M, Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. A comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc* 1993;7:416–419.
- [368] Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Eur J Surg* 1993;159:217–221.
- [369] Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994;81:1362–1365.
- [370] Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology* 1994;41:471–476.
- [371] Kjaersgaard P, Reiertsen O, Trondsen E, Rosseland AR, Larsen S. Comparison of sequential and fixed-sample designs in a controlled clinical trial with laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:854–858.
- [372] Milheiro A, Sousa FC, Manso EC, Leitao F. Metabolic responses to cholecystectomy: open vs. laparoscopic approach. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:311–317.
- [373] Dauleh MI, Rahman S, Townell NH. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative temperature. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:116–118.
- [374] Essen P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995;222:36–42.
- [375] Kopru G, Esen F, Pembeci K, Denkel T. Pulmonary mechanics during laparoscopic surgery. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:643–646.
- [376] Ortega AE, Peters JH, Incabone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, et al. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1996;183:249–256.
- [377] Rovina N, Bouros D, Tzanakis N, Velegrakis M, Kandilakis S, Vlasserou F, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:458–461.
- [378] Gal I, Roth E, Lantos J, Varga G, Jaberansari MT. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions. *Acta Chir Hung* 1997;36:97–99.
- [379] Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467–471.
- [380] Bellon JM, Manzano L, Larrad A, Hondurilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998;83:24–27.
- [381] Chumillas MS, Ponce JL, Delgado F, Viciano V. Pulmonary function and complications after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 1998;164:433–437.
- [382] Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E, Oguz M, Gokcora N. Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:435–437.
- [383] Lujan JA, Sanchez-Bueno F, Parrilla P, Robles R, Torralba JA, Gonzalez- Costea R. Laparoscopic vs. open cholecystectomy in patients aged 65 and older. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:208–210.
- [384] Volpino P, Cangemi V, D'Andrea N, Cangemi B, Piat G. Hemodynamic and pulmonary changes during and after laparoscopic cholecystectomy. A comparison with traditional surgery. *Surg Endosc* 1998;12:119–123.
- [385] Chaudhary D, Verma GR, Gupta R, Bose SM, Ganguly NK. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1999;69:369–372.
- [386] Lausten SB, Ibrahim TM, El-Sefi T, Jensen LS, Gesser B, Larsen CG, et al. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open

- cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Dig Surg* 1999;16:471–477.
- [387] Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotte P. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci* 2000;45:1703–1713.
- [388] Coskun I, Hatipoglu AR, Topaloglu A, Yoruk Y, Yalcinkaya S, Caglar T. Laparoscopic versus open cholecystectomy: effect on pulmonary function tests. *Hepatogastroenterology* 2000;47:341–342.
- [389] Demirel S, Karadayi K, Simsek S, Erverdi N, Bumin C. Comparison of postoperative acute-phase reactants in patients who underwent laparoscopic v open cholecystectomy: a randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000;10:249–252.
- [390] Hendolin HI, Paakonen ME, Alhava EM, Tarvainen R, Kemppinen T, Lahtinen P. Laparoscopic or open cholecystectomy: a prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. *Eur J Surg* 2000;166:394–399.
- [391] Mimica Z, Biocic M, Bacic A, Banovic I, Tocilj J, Radonic V, et al. Laparoscopic and laparotomic cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative respiratory function. *Respiration* 2000;67:153–158.
- [392] Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, Gori AM, Fedi S, Cella AP, et al. Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc* 2000;14:170–174.
- [393] Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, et al. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2001;15:477–483.
- [394] Hasukic S, Mesic D, Dizdarevic E, Keser D, Hadziselimovic S, Bazardzanovic M. Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:163–165.
- [395] Zulfikaroglu B, Koc M, Soran A, Isman FK, Cinel I. Evaluation of oxidative stress in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today* 2002;32:869–874.
- [396] Luo K, Li JS, Li LT, Wang KH, Shun JM. Operative stress response and energy metabolism after laparoscopic cholecystectomy compared to open surgery. *World J Gastroenterol* 2003;9:847–850.
- [397] Bukan MH, Bukan N, Kaymakcioglu N, Tufan T. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. *Tohoku J Exp Med* 2004;202:51–56.
- [398] Bosch F, Wehrman U, Saeger HD, Kirch W. Laparoscopic or open conventional cholecystectomy: clinical and economic considerations. *Eur J Surg* 2002;168:270–277.
- [399] Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Starosik RN, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg* 1996;224:609–620.
- [400] Ludwig K, Bernhardt B, Wilhelm L, Czarnetzki HD. Gallenwegsverletzungen bei laparoskopischer Cholezystektomie. *Viszeralchirurgie* 2002;37:61–66.
- [401] AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. 12/1 – Cholezystektomie. Qualitätsindikatoren. Göttingen 2015:1–53.
- [402] Schiedeck TH, Schulte T, Gunarsson R, Bruch HP. Laparoskopische Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis. *Minimal Invasive Chirurgie* 1997;6:48–51.
- [403] Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;31:321–325.
- [404] Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:44–49.
- [405] Desai DC, Smink RD. Mirizzi syndrome type II: is laparoscopic cholecystectomy justified? *JLS* 1997;1:237–239.
- [406] Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic treatment for Mirizzi syndrome. *Surg Endosc* 2003;17:1573–1578.
- [407] de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg* 2013;100:209–216.
- [408] Currò G, Iapichino G, Melita G, Lorenzini C, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JLS* 2005;9:311–315.
- [409] Delis S, Bakoyiannis A, Madariaga J, Bramis J, Tassopoulos N, Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc* 2010;24:407–412.
- [410] Machado NO. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics. *JLS* 2012;16:392–400.
- [411] Conway JD, Russo MW, Shrestha R. Endoscopic stent insertion into the gallbladder for symptomatic gallbladder disease in patients with end-stage liver disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:32–36.
- [412] Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, Fried G, Taylor B, Wexler MJ, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. The McGill Gallstone Treatment Group. *Lancet* 1992;340:1116–1119.
- [413] Kunz R, Orth K, Vogel J, Steinacker JM, Meitinger A, Bruckner U, et al. Laparoskopische Cholezystektomie versus Mini-Lap-Cholezystektomie. *Chirurg* 1992;63:291–295.
- [414] Tate JJ, Lau WY, Leung KL, Li AK. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy. *Lancet* 1993;341:1214–1215.
- [415] McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, Ross S, Anderson JR, Morran CG, et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet* 1994;343:135–138.
- [416] Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condon C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994;129:1240–1246.
- [417] McGinn FP, Miles AJ, Uglow M, Ozmen M, Terzi C, Humby M. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and mini-cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:1374–1377.
- [418] Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MW, Stoddard CJ, et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347:989–994.
- [419] Bruce DM, Smith M, Walker CB, Heys SD, Binnie NR, Gough DB, et al. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg* 1999;178:232–234.
- [420] Ros A, Gustafsson L, Krook H, Nordgren CE, Thorell A, Wallin G, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann Surg* 2001;234: 741–749.
- [421] Srivastava A, Srinivas G, Misra MC, Pandav CS, Seenu V, Goyal A. Cost-effectiveness analysis of laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy for gallstone disease. A randomized trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:497–502.
- [422] Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:313–316.
- [423] Gurusamy KS, Vaughan J, Rossi M, Davidson BR. Fewer-than-four ports versus four ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007109.
- [424] Gurusamy KS, Vaughan J, Ramamoorthy R, Fusai G, Davidson BR. Miniports versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006804.
- [425] Allemann P, Demartines N, Schafer M. Remains of the day: biliary complications related to single-port laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2014;20:843–851.
- [426] Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005265.
- [427] Guzman-Valdivia G. Routine administration of antibiotics to patients suffering accidental gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy is not necessary. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18:547–550.
- [428] Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg* 2012;99:160–167.
- [429] Tornqvist B, Stromberg C, Persson G, Nilsson M. Effect of intended intraoperative cholangiography and early detection of bile duct injury on survival after cholecystectomy: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e6457.
- [430] Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, Morel P, Majno P, Nguyen-Tang T, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:137–144.
- [431] Tumer AR, Yuksek YN, Yasti AC, Gozalan U, Kama NA. Dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy: the consequences. *World J Surg* 2005;29:437–440.
- [432] Woodfield JC, Rodgers M, Windsor JA. Peritoneal gallstones following laparoscopic cholecystectomy: incidence, complications, and management. *Surg Endosc* 2004;18:1200–1207.
- [433] Pazouki A, Abdollahi A, Mehrabi Bahar M, Jangjoo A, Pezeshki Rad M, Aliakbarian M, et al. Evaluation of the incidence of complications of lost gallstones during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24:213–215.

- [434] Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006798.
- [435] Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005440.
- [436] Madan AK, Aliabadi-Wahle S, Tesi D, Flint LM, Steinberg SM. How early is early laparoscopic treatment of acute cholecystitis? *Am J Surg* 2002;183:232–236.
- [437] Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chalkiadakis G, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol* 2002;12: 1778–1784.
- [438] Vetrhus M, Soreide O, Nesvik I, Sondenaa K. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:985–990.
- [439] Schwesinger WH, Sirinek KR, Strodel WE. Laparoscopic cholecystectomy for biliary tract emergencies: state of the art. *World J Surg* 1999;23: 334–342.
- [440] Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmüller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258: 385–393.
- [441] Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, Saunders JH, Varma JS, King PM. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;305:394–396.
- [442] Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Guler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1275–1278.
- [443] Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg* 1990;77:737–742.
- [444] Reinders JS, Goud A, Timmer R, Kruyt PM, Witteman BJ, Smakman N, et al. Early laparoscopic cholecystectomy improves outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis. *Gastroenterology* 2010;138: 2315–2320.
- [445] McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006233.
- [446] Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for “difficult gallbladders”: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2015;150:159–168.
- [447] Melloul E, Denys A, Demartines N, Calmes JM, Schafer M. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter? *World J Surg* 2011;35:826–833.
- [448] Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007088.
- [449] Yeo CS, Tay VW, Low JK, Woon WW, Punamiya SJ, Shelat VG. Outcomes of percutaneous cholecystostomy and predictors of eventual cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:65–73.
- [450] Chang YR, Ahn YJ, Jang JY, Kang MJ, Kwon W, Jung WH, et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in patients with high comorbidity and re-evaluation of treatment efficacy. *Surgery* 2014;155: 615–622.
- [451] McKay A, Abulfaraj M, Lipschitz J. Short- and long-term outcomes following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients. *Surg Endosc* 2012;26:1343–1351.
- [452] Itoi T, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71: 1038–1045.
- [453] Lill S, Rantala A, Vahlberg T, Gronroos JM. Elective laparoscopic cholecystectomy: the effect of age on conversions, complications and long-term results. *Dig Surg* 2011;28:205–209.
- [454] Kim HO, Yun JW, Shin JH, Hwang SI, Cho YK, Son BH, et al. Outcome of laparoscopic cholecystectomy is not influenced by chronological age in the elderly. *World J Gastroenterol* 2009;15:722–726.
- [455] Kuy S, Sosa JA, Roman SA, Desai R, Rosenthal RA. Age matters: a study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg* 2011;201:789–796.
- [456] Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Relationships of age, cholecystectomy approach and timing with the surgical and functional outcomes of elderly patients with cholecystitis. *Int J Surg* 2011;9:392–399.
- [457] Vracko J, Markovic S, Wiechel KL. Conservative treatment versus endoscopic sphincterotomy in the initial management of acute cholecystitis in elderly patients at high surgical risk. *Endoscopy* 2006;38:773–778.
- [458] Eikermann M, Siegel R, Broeders I, Dziri C, Fingerhut A, Gutt C, et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the Clinical Practice Guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2012;26:3003–3039.
- [459] Flum DR, Cheadle A, Prael C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003;290: 2168–2173.
- [460] Bujanda L, Calvo MM, Cabriada JL, Orive V, Capelastegui A. MRCP in the diagnosis of iatrogenic bile duct injury. *NMR Biomed* 2003;16:475–478.
- [461] Khalid TR, Casillas VJ, Montalvo BM, Centeno R, Levi JU. Using MR cholangiopancreatography to evaluate iatrogenic bile duct injury. *Am J Roentgenol* 2001;177:1347–1352.
- [462] Chaudhary A, Negi SS, Puri SK, Narang P. Comparison of magnetic resonance cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography in the evaluation of bile duct strictures after cholecystectomy. *Br J Surg* 2002;89:433–436.
- [463] Ragozzino A, De Ritis R, Mosca A, Iaccarino V, Imbriaco M. Value of MR cholangiography in patients with iatrogenic bile duct injury after cholecystectomy. *Am J Roentgenol* 2004;183:1567–1572.
- [464] Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, Hwang TL, Jeng LB, Chen MF. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography in demonstrating major bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1999;86: 181–184.
- [465] Cieszanowski A, Stadnik A, Lezak A, Maj E, Zieniewicz K, Rowinska-Berman K, et al. Detection of active bile leak with Gd-EOB-DTPA enhanced MR cholangiography: comparison of 20–25 min delayed and 60–180 min delayed images. *Eur J Radiol* 2013;82:2176–2182.
- [466] Kantarci M, Pirimoglu B, Karabulut N, Bayraktutan U, Ogul H, Ozturk G, et al. Non-invasive detection of biliary leaks using Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography: comparison with T2-weighted MR cholangiography. *Eur Radiol* 2013;23:2713–2722.
- [467] Alegre Castellanos A, Molina Granados JF, Escibano Fernandez J, Gallardo Munoz I, Trivino Tarradas Fde A. Early phase detection of bile leak after hepatobiliary surgery: value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography. *Abdom Imaging* 2012;37:795–802.
- [468] Salvolini L, Urbinati C, Valeri G, Ferrara C, Giovagnoni A. Contrast-enhanced MR cholangiography (MRCP) with GD-EOB-DTPA in evaluating biliary complications after surgery. *Radiol Med* 2012;117:354–368.
- [469] Barkun JS, Fried GM, Barkun AN, Sigman HH, Hinchey EJ, Garzon J, et al. Cholecystectomy without operative cholangiography. Implications for common bile duct injury and retained common bile duct stones. *Ann Surg* 1993;218:371–379.
- [470] Prat F, Pelletier G, Ponchon T, Fritsch J, Meduri B, Boyer J, et al. What role can endoscopy play in the management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy? *Endoscopy* 1997;29:341–348.
- [471] Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDs). Results of a consensus development conference. *Surg Endosc* 1998;12: 856–864.
- [472] Caputo L, Aitken DR, Mackett MC, Robles AE. Iatrogenic bile duct injuries. The real incidence and contributing factors - implications for laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1992;58:766–771.
- [473] Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989–1993. A statewide experience. *Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry*. *Arch Surg* 1996;131:382–388.
- [474] Van de Sande S, Bossens M, Parmentier Y, Gigot JF. National survey on cholecystectomy related bile duct injury - public health and financial aspects in Belgian hospitals - 1997. *Acta Chir Belg* 2003;103:168–180.
- [475] Krahenbuhl L, Sclabas G, Wente MN, Schafer M, Schlumpf R, Buchler MW. Incidence, risk factors, and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. *World J Surg* 2001;25: 1325–1330.
- [476] Soderlund C, Frozanpor F, Linder S. Bile duct injuries at laparoscopic cholecystectomy: a single-institution prospective study. Acute cholecystitis indicates an increased risk. *World J Surg* 2005;29:987–993.
- [477] Southern SC. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med* 1991;324:1073–1078.
- [478] Z'Graggen K, Wehrli H, Metzger A, Buehler M, Frei E, Klaiber C. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. A prospective 3-year study of 10,174 patients. *Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopy Surgery*. *Surg Endosc* 1998;12:1303–1310.
- [479] Chuang KI, Corley D, Postlethwaite DA, Merchant M, Harris HW. Does increased experience with laparoscopic cholecystectomy yield more complex bile duct injuries? *Am J Surg* 2012;203:480–487.

- [480] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006231.
- [481] Adamsen S, Hansen OH, Funch-Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a prospective nationwide series. *J Am Coll Surg* 1997;184:571–578.
- [482] Downs SH, Black NA, Devlin HB, Royston CM, Russell RC. Systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:241–323.
- [483] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004788.
- [484] Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995;180:101–125.
- [485] Neuhaus P, Schmidt SC, Hintze RE, Adler A, Veltke W, Raakow R, et al. Classification and treatment of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 2000;71:166–173.
- [486] Bergman JJ, van den Brink GR, Rauws EA, de Wit L, Obertop H, Huijbregtse K, et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1996;38:141–147.
- [487] Bismuth H, Majno PE. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J Surg* 2001;25:1241–1244.
- [488] Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg* 2003;237:460–469.
- [489] Iannelli A, Paineau J, Hamy A, Schneck AS, Schaaf C, Gugenheim J. Primary versus delayed repair for bile duct injuries sustained during cholecystectomy: results of a survey of the Association Française de Chirurgie. *HPB* 2013;15:611–616.
- [490] Dageforde LA, Landman MP, Feurer ID, Poulou B, Pinson CW, Moore DE. A cost-effectiveness analysis of early vs late reconstruction of iatrogenic bile duct injuries. *J Am Coll Surg* 2012;214:919–927.
- [491] Al-Ghnam R, Benjamin IS. Long-term outcome of hepaticojejunostomy with routine access loop formation following iatrogenic bile duct injury. *Br J Surg* 2002;89:1118–1124.
- [492] Gerritsen JJ. Benigne galwegstrictuur en galwegreconstructie. Proefschrift: Universiteit van Amsterdam; 1990.
- [493] Huang CS, Lein HH, Tai FC, Wu CH. Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1362–1367.
- [494] Landman MP, Feurer ID, Moore DE, Zaydfudim V, Pinson CW. The long-term effect of bile duct injuries on health-related quality of life: a meta-analysis. *HPB* 2013;15:252–259.
- [495] Borly L, Anderson IB, Bardram L, Christensen E, Sehested A, Kehlet H, et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1144–1152.
- [496] Luman W, Adams WH, Nixon SN, McIntyre IM, Hamer-Hodges D, Wilson G, et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut* 1996;39:863–866.
- [497] Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008;68:69–74.
- [498] Abesuriya V, Deen KI, Navarathne NM. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:248–253.
- [499] Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2101–2109.
- [500] Stain SC, Marsri LS, Froes ET, Sharma V, Parekh D. Laparoscopic cholecystectomy: laboratory predictors of choledocholithiasis. *Am Surg* 1994;60:767–771.
- [501] Koo KP, Traverso LW. Do preoperative indicators predict the presence of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1996;171:495–499.
- [502] Alponat A, Kum CK, Rajnakova A, Koh BC, Goh PM. Predictive factors for synchronous common bile duct stones in patients with cholelithiasis. *Surg Endosc* 1997;11:928–932.
- [503] Kama NA, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001;15:942–945.
- [504] Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28–33.
- [505] Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg* 2000;87:1176–1181.
- [506] Sgourakis G, Dedemadi G, Stamatelopoulos A, Leandros E, Voros D, Karaliotas K. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era. *World J Gastroenterol* 2005;11:3267–3272.
- [507] Shiozawa S, Tsuchiya A, Kim DH, Usui T, Masuda T, Kubota K, et al. Useful predictive factors of common bile duct stones prior to laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1662–1665.
- [508] Rosseland AR, Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1171–1173.
- [509] Caddy GR, Kirby J, Kirk SJ, Allen MJ, Moorehead RJ, Tham TC. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J* 2005;74:108–112.
- [510] Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty O, Giostra E, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:175–179.
- [511] Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986;31:449–453.
- [512] Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, Williams DM, Bouras EP, DeLong ER, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:762–767.
- [513] Patwardhan RV, Smith OJ, Farmelant MH. Serum transaminase levels and cholelithiographic abnormalities in acute biliary tract obstruction. *Arch Intern Med* 1987;147:1249–1253.
- [514] Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, Ghitulescu G, Steinmetz O, Pham C, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group. *Ann Surg* 1994;220:32–39.
- [515] Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:1241–1247.
- [516] Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450–455.
- [517] Hunt DR. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. *Australas Radiol* 1996;40:221–222.
- [518] Rickes S, Treiber G, Monkemüller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S, et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:838–843.
- [519] Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2900–2904.
- [520] Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:510–518.
- [521] De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:367–374.
- [522] de Ledingham V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999;49:26–31.
- [523] Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy* 2003;35:1029–1032.
- [524] Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54:271–275.
- [525] Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995;42:225–231.

- [526] Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229:362–368.
- [527] Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997;45:143–146.
- [528] Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD011549.
- [529] Mitchell SE, Clark RA. A comparison of computed tomography and sonography in choledocholithiasis. *Am J Roentgenol* 1984;142:729–733.
- [530] Pickuth D. Radiologic diagnosis of common bile duct stones. *Abdom Imaging* 2000;25:618–621.
- [531] Laokpessi A, Bouillet P, Sautereau D, Cessot F, Desport JC, Le Sidaner A, et al. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2354–2359.
- [532] Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg* 1992;79:655–658.
- [533] Agarwal N, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:6551–6555.
- [534] Saharia PC, Cameron JL. Clinical management of acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;142:369–372.
- [535] O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumer HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg* 1982;117:437–441.
- [536] Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980;191:264–270.
- [537] Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484–487.
- [538] Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003630.
- [539] Working Group IAPAAPAG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1–e15.
- [540] Oria A, Frider B, Alvarez J, Chiappetta L, Souto N, Fontana JJ. Biliary and pancreatic obstruction during gallstone migration. *Int J Pancreatol* 1988;3:157–164.
- [541] Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984;71:230–233.
- [542] Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of amylase and alanine transaminase to predict acute gallstone pancreatitis in a population with high HIV prevalence. *World J Surg* 2013;37:156–161.
- [543] Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:423–431.
- [544] Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1863–1866.
- [545] Neoptolemos JP, Davidson BR, Winder AF, Vallance D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of 'idiopathic' pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:450–453.
- [546] Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, Freeswick PD, Bender JS, Bohlman M, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241:119–124.
- [547] Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon YK, Ahn HC, Kim YS, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1051–1057.
- [548] Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis MC, Roberts A. Does endoscopic ultrasound have anything to offer in the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis? *JOP* 2009;10:143–146.
- [549] Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014;149:1008–1013.
- [550] Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ* 1987;294:470–474.
- [551] Cuschieri A, Croce E, Faggioni A, Jakimowicz J, Lacy A, Lezoche E, et al. EAES ductal stone study. Preliminary findings of multi-center prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management. *Surg Endosc* 1996;10:1130–1135.
- [552] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–918.
- [553] Heo JH, Kang DH, Jung HJ, Kwon DS, An JK, Kim BS, et al. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile-duct stones. *Gastrointest Endosc* 2007;66:720–726.
- [554] Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology* 2013;144:341–345.
- [555] Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9453–9460.
- [556] Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011;98:908–916.
- [557] Gurusamy K, Wilson E, Burroughs AK, Davidson BR. Intra-operative vs preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and common bile duct stones: cost-utility and value-of-information analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:15–29.
- [558] Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y, et al. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2454–2465.
- [559] Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003327.
- [560] Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/ endoscopic management of common bile duct stones. *HPB* 2012;14:254–259.
- [561] Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005641.
- [562] Yin Z, Xu K, Sun J, Zhang J, Xiao Z, Wang J, et al. Is the end of the T-tube drainage era in laparoscopic choledochotomy for common bile duct stones is coming? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2013;257:54–66.
- [563] Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:82–87.
- [564] Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin LJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg* 2005;242:188–192.
- [565] Reinders JS, Gouma DJ, Ubbink DT, van Ramshorst B, Boerma D. Transcystic or transductal stone extraction during single-stage treatment of choledochocystolithiasis: a systematic review. *World J Surg* 2014;38:2403–2411.
- [566] Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 1998;351:159–161.
- [567] Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after open common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005640.
- [568] Hui CK, Liu CL, Lai KC, Chan SC, Hu WH, Wong WM, et al. Outcome of emergency ERCP for acute cholangitis in patients 90 years of age and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1153–1158.
- [569] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
- [570] Keaveny AP. Infections of the bile ducts. In: Afdal NH, editor. *Gallbladder and biliary tract diseases*. Basel: Marcel Dekker; 2000. p. 773–821.
- [571] van Erpecum KJ. Gallstone disease. Complications of bile-duct stones: acute cholangitis and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1139–1152.
- [572] Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:114–121.
- [573] Leese T, Neoptolemos JP, Baker AR, Carr-Locke DL. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1986;73:988–992.
- [574] Sugiyama M, Atomi Y. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg* 1997;132:1129–1133.
- [575] Hui CK, Lai KC, Wong WM, Yuen MF, Lam SK, Lai CL. A randomised controlled trial of endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis without common bile duct stones. *Gut* 2002;51:245–247.

- [576] Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy* 2005;37:439–443.
- [577] Lee DW, Chan AC, Lam YH, Ng EK, Lau JY, Law BK, et al. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56: 361–365.
- [578] Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtker R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–242.
- [579] Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979–983.
- [580] Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328: 228–232.
- [581] Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009779.
- [582] Cohen ME, Slezak L, Wells CK, Andersen DK, Topazian M. Prediction of bile duct stones and complications in gallstone pancreatitis using early laboratory trends. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3305–3311.
- [583] Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, Chinellato AV, Pellegrini CA. Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1997;184:499–505.
- [584] Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne H, Lee MJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 1999;54:604–614.
- [585] Aronson N, Flamm CR, Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Evid Rep Technol Assess* 2002;50:1–369.
- [586] Materne R, van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3–9.
- [587] Aubé C, Delorme B, Yzet T, Burtin P, Lebigot J, Pessaix P, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *Am J Roentgenol* 2005;184:55–62.
- [588] Guibaud L, Bret PM, Reinhold C, Atri M, Barkun AN. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1995;197:109–115.
- [589] Chan YL, Chan AC, Lam WW, Lee DW, Chung SS, Sung JJ, et al. Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1996;200:85–89.
- [590] Reuther G, Kiefer B, Tuchmann A, Pesendorfer FX. MR-Cholangiopancreatography as a single-shot projection: techniques and results of 200 examinations. *Röfo* 1996;165:535–543.
- [591] Pavone P, Laghi A, Lomanto D, Fiocca F, Panebianco V, Catalano C, et al. MR cholangiography (MRC) in the evaluation of CBD stones before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1997;11:982–985.
- [592] Adamek HE, Albert J, Weitz M, Breer H, Schilling D, Riemann JF. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998;43: 680–683.
- [593] Holzkecht N, Gauger J, Sackmann M, Thoeni RF, Schurig J, Holl J, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1998;206:657–664.
- [594] Lomas DJ, Bearcroft PW, Gimson AE. MR cholangiopancreatography: prospective comparison of a breath-hold 2D projection technique with diagnostic ERCP. *Eur Radiol* 1999;9:1411–1417.
- [595] Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999;44:118–122.
- [596] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520–527.
- [597] Demartines N, Eisner L, Schnabel K, Fried R, Zuber M, Harder F. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. *Arch Surg* 2000;135:148–152.
- [598] Soto JA, Alvarez O, Munera F, Velez SM, Valencia J, Ramirez N. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol* 2000;175:1127–1134.
- [599] Soto JA, Barish MA, Alvarez O, Medina S. Detection of choledocholithiasis with MR cholangiography: comparison of three-dimensional fast spin-echo and single- and multisection half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. *Radiology* 2000;215:737–745.
- [600] Stiris MG, Tennoe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile duct stones. *Acta Radiol* 2000;41:269–272.
- [601] Boraschi P, Gigoni R, Braccini G, Lamacchia M, Rossi M, Falaschi F. Detection of common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy. Evaluation with MR cholangiography. *Acta Radiol* 2002;43:593–598.
- [602] Calvo MM, Bujanda L, Calderon A, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:422–428.
- [603] Hakansson K, Ekberg O, Hakansson HO, Leander P. MR and ultrasound in screening of patients with suspected biliary tract disease. *Acta Radiol* 2002;43:80–86.
- [604] Hussein FM, Alsumait B, Aman S, Sinan T, Alkandari K, da Hniya MH, et al. Diagnosis of choledocholithiasis and bile duct stenosis by magnetic resonance cholangiogram. *Australas Radiol* 2002;46:41–46.
- [605] Jendresen MB, Thorboll JE, Adamsen S, Nielsen H, Gronvall S, Hart-Hansen O. Preoperative routine magnetic resonance cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Eur J Surg* 2002;168:690–694.
- [606] Kim TK, Kim BS, Kim JH, Ha HK, Kim PN, Kim AY, et al. Diagnosis of intrahepatic stones: superiority of MR cholangiopancreatography over endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 2002;179:429–434.
- [607] Kim JH, Kim MJ, Park SI, Chung JJ, Song SY, Kim KS, et al. MR cholangiography in symptomatic gallstones: diagnostic accuracy according to clinical risk group. *Radiology* 2002;224:410–416.
- [608] Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002;55:17–22.
- [609] Urban M, Holzer B, Sebesta C, Schmid L, Schiessel R, Hruby W, et al. Efficacy of diagnosis of mechanical cholestasis by magnetic resonance cholangiography. *World J Surg* 2002;26:353–358.
- [610] Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder SD, Beckingham JJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:809–813.
- [611] Kats J, Kraai M, Dijkstra AJ, Koster K, Ter Borg F, Hazenberg HJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography as a diagnostic tool for common bile duct stones: a comparison with ERCP and clinical follow-up. *Dig Surg* 2003;20:32–37.
- [612] Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139: 547–557.
- [613] Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004;8:1–89.
- [614] Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248–254.
- [615] Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005;41: 738–746.
- [616] Acosta JM, Katkhouda N, Deban KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2006;243:33–40.
- [617] Hammarström LE, Andersson R, Stridbeck H, Ihse I. Influence of bile duct stones on patient features and effect of endoscopic sphincterotomy on early outcome of edematous gallstone pancreatitis. *World J Surg* 1999;23: 12–17.
- [618] De Waele B, Peterson T, Smekens L, Willems G. Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: an endoscopic study. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:248–250.
- [619] Arbuckle J, Isla A. Acute pancreatitis - update 2006. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, editors. EAES guidelines for en-

- doscopy surgery. Twelve years evidence-based surgery in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 377–386.
- [620] van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860–866.
- [621] da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261–1268.
- [622] Aboulian A, Chan T, Yaghoobian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2010;251:615–619.
- [623] Bouwense SA, Bakker OJ, van Santvoort HC, Boerma D, van Ramshorst B, Gooszen HG, et al. Safety of cholecystectomy in the first 48 hours after admission for gallstone pancreatitis not yet proven. *Ann Surg* 2011;253: 1053–1054.
- [624] Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD010326.
- [625] Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741–749.
- [626] Heider TR, Brown A, Grimm IS, Behrns KE. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1–5.
- [627] Ito K, Ito H, Whang EE. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? *J Gastrointest Surg* 2008;12: 2164–2170.
- [628] Yoshimoto H, Ikeda S, Tanaka M, Matsumoto S, Kuroda Y. Choledochoscopic electrohydraulic lithotripsy and lithotomy for stones in the common bile duct, intrahepatic ducts, and gallbladder. *Ann Surg* 1989;210:576–582.
- [629] Pitt HA, Venbrux AC, Coleman J, Prescott CA, Johnson MS, Osterman FA, et al. Intrahepatic stones. The transhepatic team approach. *Ann Surg* 1994;219:527–537.
- [630] Liu CL, Fan ST, Wong J. Primary biliary stones: diagnosis and management. *World J Surg* 1998;22:1162–1166.
- [631] Tsui WM, Lam PW, Lee WK, Chan YK. Primary hepatolithiasis, recurrent pyogenic cholangitis, and oriental cholangiohepatitis: a tale of 3 countries. *Adv Anat Pathol* 2011;18:318–328.
- [632] Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1117–1137.
- [633] Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T, Furukawa M. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:114–117.
- [634] Park DH, Kim MH, Lee SS, Lee SK, Kim KP, Han JM, et al. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography for locating hepatolithiasis and detecting accompanying biliary strictures. *Endoscopy* 2004;36: 987–992.
- [635] Di Carlo I, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic lithiasis: a Western experience. *Surg Today* 2000;30:319–322.
- [636] Kim KH, Sung CK, Park BG, Kim WG, Ryu SK, Kim KS, et al. Clinical significance of intrahepatic biliary stricture in efficacy of hepatic resection for intrahepatic stones. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5: 303–308.
- [637] Lee TY, Chen YL, Chang HC, Chan CP, Kuo SJ. Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. *World J Surg* 2007;31:479–482.
- [638] Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Lee JS, Shim CS. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery* 2009;146:843–853.
- [639] Uenishi T, Hamba H, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Yamamoto T, et al. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 2009;198: 199–202.
- [640] Adamek HE, Schneider AR, Adamek MU, Jakobs R, Buttmann A, Benz C, et al. Treatment of difficult intrahepatic stones by using extracorporeal and intracorporeal lithotripsy techniques: 10 years' experience in 55 patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1157–1161.
- [641] Maetani I, Ishiguro J, Ogawa S, Sato M, Igarashi Y, Sakai Y. Percutaneous choledochoscopic treatment of intrahepatic stones, including management of associated biliary stenoses. *Endoscopy* 1999;31:456–459.
- [642] Jeng KS, Sheen IS, Yang FS. Are modified procedures significantly better than conventional procedures in percutaneous transhepatic treatment for complicated right hepatolithiasis with intrahepatic biliary strictures? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:597–601.
- [643] Wu YW, Jian YP, Liang JS, Zhong W, Yang ZW. The treatment of intrahepatic calculosis by applying helix hydro-jet lithotripsy under video choledochoscopy: a report of 30 cases. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:355–358.
- [644] Okugawa T, Tsuyuguchi T, Sudhamshu KC, Ando T, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Peroral cholangioscopic treatment of hepatolithiasis: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2002;56:366–371.
- [645] Yeh YH, Huang MH, Yang JC, Mo LR, Lin J, Yueh SK. Percutaneous transhepatic cholangioscopy and lithotripsy in the treatment of intrahepatic stones: a study with 5 year follow-up. *Gastrointest Endosc* 1995;42:13–18.
- [646] Lee SK, Seo DW, Myung SJ, Park ET, Lim BC, Kim HJ, et al. Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment for hepatolithiasis: an evaluation of long-term results and risk factors for recurrence. *Gastrointest Endosc* 2001;53:318–323.
- [647] Huang MH, Chen CH, Yang JC, Yang CC, Yeh YH, Chou DA, et al. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2655–2662.
- [648] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359–365.
- [649] Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, Schulte SD, Ciol MA, Beresford SA. Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014;31:39–48.
- [650] Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2263–2268.
- [651] Hiatt JR, Hiatt JC, Williams RA, Klein SR. Biliary disease in pregnancy: strategy for surgical management. *Am J Surg* 1986;151:263–265.
- [652] McKellar DP, Anderson CT, Boynton CJ, Peoples JB. Cholecystectomy during pregnancy without fetal loss. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:465–468.
- [653] Ghumman E, Barry M, Grace PA. Management of gallstones in pregnancy. *Br J Surg* 1997;84:1646–1650.
- [654] Erekson EA, Brousseau EC, Dick-Biascoechea MA, Ciarleglio MM, Lockwood CJ, Pettker CM. Maternal postoperative complications after nonobstetric antenatal surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2639–2644.
- [655] Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008;196:599–608.
- [656] Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25:3479–3492.
- [657] Othman MO, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012;76:564–569.
- [658] Glasgow RE, Visser BC, Harris HW, Patti MG, Kilpatrick SJ, Mulvihill SJ. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998;12:241–246.
- [659] Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc* 1996;10:511–515.
- [660] Cosenza CA, Saffari B, Jabbour N, Stain SC, Garry D, Parekh D, et al. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg* 1999;178:545–548.
- [661] Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer EA, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, et al. The EAES Clinical Practice Guidelines on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, editors. EAES guidelines for endoscopic surgery. Twelve years evidence-based surgery in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 39–85.
- [662] Curet MJ. Laparoscopy during pregnancy. In: Scott-Conner CE, editor. The SAGES manual: fundamentals of laparoscopy, thoracoscopy, and GI endoscopy. New York: Springer; 2006. p. 84–89.
- [663] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308–311.
- [664] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:287–292.
- [665] Menees S, Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:41–57.
- [666] Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:453–461.

- [667] Inamdar S, Berzin TM, Sejpal DV, Pleskow DK, Chuttani R, Sawhney MS, et al. Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:107–114.
- [668] Jorgensen JE, Rubenstein JH, Goodsitt MM, Elta GH. Radiation doses to ERCP patients are significantly lower with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2010;72:58–65.
- [669] Uomo G, Manes G, Picciotto FP, Rabitti PG. Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis in pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:250–252.
- [670] Wu W, Faigel DO, Sun G, Yang Y. Non-radiation endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis during pregnancy. *Dig Endosc* 2014;26:691–700.