

Evidencia científica en el tratamiento de la colecistitis aguda

García Ruiz, S.; Flores Cortés, M.; López Bernal, F. A.; Ramírez Plaza, C. P.; García Cabrera, A. M.; Prendes Sillero, E. J.; Pareja Ciuró, F.; Padillo Ruiz, F. J.

Unidad de Cirugía de Urgencias. UGC Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

Los protocolos de actuación en el tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda han ido evolucionando paralelamente al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y la aparición en el mercado de nuevos tratamientos antimicrobianos. Así, en 1878, Kocher realizó con éxito la primera colecistostomía como tratamiento urgente de un empiema vesicular, cuando la mortalidad de esta patología alcanzaba un 20 %. En los primeros años del siglo XX ya se había descrito la indicación de colecistectomía urgente como tratamiento de la colecistitis aguda y convirtiéndose en el gold standard para esta patología, si bien se trataba de una técnica con alta morbimortalidad.

El desarrollo farmacológico en antimicrobianos a lo largo de los años 50 y 60 permitió mejorar los resultados en la colecistitis aguda, a pesar de que la colecistectomía seguía considerándose la mejor opción, y ya se empezaban a indicar colecistectomías diferidas tras un tratamiento antibiótico prolongado para evitar la intervención en una «fase caliente» de la enfermedad.

Los trabajos de Muhe y Mouret en la segunda mitad de la década de los 80 permitieron la realización de las primeras colecistectomías laparoscópicas en casos de coledoclitiasis, con buenos resultados iniciales, convirtiéndose en la técnica de elección para la colecistectomía programada a partir de 1992, cuando la National Institute of Health lo recomienda como abordaje de elección. Sin embargo, en la colecistitis aguda, la laparoscopia seguía teniendo un papel secundario frente al abordaje clásico.

A finales del siglo XX y con la adquisición progresiva de experiencia en laparoscopia por los cirujanos, se empezaron a realizar colecistectomías urgentes en casos de colecistitis aguda, aunque sólo se indicaba esta técnica en casos poco evolucionados y sin criterios de severidad clínica, persistiendo

la colecistectomía laparotómica como gold standard en los pacientes más graves o en los que llevaban más tiempo de evolución.

Hoy en día el uso de la laparoscopia se ha generalizado y es una técnica rutinaria para los cirujanos generales, con múltiples aplicaciones en intervenciones electivas y urgentes. Los últimos estudios, amparados por la experiencia de los distintos grupos quirúrgicos, elevan la colecistectomía laparoscópica a la categoría de técnica de elección para la inmensa mayoría de los pacientes con colecistitis aguda, con contadas excepciones. En la siguiente revisión, presentaremos las recomendaciones vigentes para el tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda, en un ejercicio de síntesis de la evidencia científica actual.

Evidencia científica actual para el tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda

¿Cuál es el tratamiento de elección en la colecistitis aguda?

La elección del tratamiento en la colecistitis aguda depende de la severidad del cuadro y del estado del paciente, pero se debe indicar colecistectomía urgente en todo paciente con colecistitis, a excepción de los pacientes inestables con colecistitis aguda severa, en los que se indicará colecistostomía previa a la colecistectomía (recomendación grado A). El tratamiento antibiótico empírico se debe aplicar en todos los pacientes, de forma pre y postoperatoria (recomendación grado C).

La colecistitis aguda es un cuadro habitual en la urgencia quirúrgica, causado en la mayoría de las veces por sobreinfección de coledoclitiasis preexistente, si bien el tratamiento de la colecistitis alitiásica en la actualidad es idéntico al de la colecistitis litiasica. Aunque el desarrollo de los antimicrobianos sigue un curso abrumador, el tratamiento electivo de la colecistitis aguda sigue siendo la colecistectomía de urgencia, dado que la eliminación del foco de infección facilita la resolución del cuadro y mejora la evolución postoperatoria (nivel de evidencia 1a, 1b, 2a)¹⁻⁶.

En situaciones de inestabilidad hemodinámica o de sepsis grave, se puede plantear la realización de una colecistostomía o un drenaje percutáneo como puente hasta la colecistectomía, esperando que el paciente mejore de su situación global antes de someterlo al estrés quirúrgico (nivel de evidencia 1b, 2a) 1, 7-9. Después de realizar el drenaje, se recomienda la realización de la colecistectomía durante el mismo ingreso, aunque se puede diferir para un segundo tiempo (nivel de evidencia 1b, 2a) 7-9. En los pacientes ancianos o con alta comorbilidad, se puede plantear no realizar colecistectomía urgente ni diferida si el drenaje percutáneo ha tenido un efecto positivo y se supera la fase aguda (nivel de evidencia 2a, 2b)⁹⁻¹¹.

En los casos más severos, en los que se demuestre peritonitis por perforación de la vesícula, se debe indicar intervención quirúrgica urgente, ya que la supervivencia en los pacientes intervenidos es mayor que en aquellos en los que se demora este tratamiento (nivel de evidencia 1a, 1b, 3b)¹²⁻¹⁴. No hay evidencia científica que compare el abordaje laparoscópico frente al laparotómico, ya que los casos de perforación vesicular son relativamente infrecuentes.

El tratamiento antibiótico empírico depende de varios factores, como se detallará más adelante, pero siempre se debe indicar antibioterapia pre y postoperatoria en pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda, ya que estabilizará el cuadro y favorecerá la recuperación tras la cirugía (nivel de evidencia 4)¹⁵⁻¹⁷. La elección del antibiótico debe ser muy selectiva para evitar resistencias, aunque obviamente, hasta disponer del cultivo se debe indicar antibioterapia empírica (nivel de evidencia 4)¹⁵⁻¹⁷.

Los aspectos más significativos del tratamiento quirúrgico de la colecistitis aguda serán pormenorizados en los siguientes apartados.

¿Cuál es el momento más indicado para realizar la colecistectomía tras el diagnóstico de colecistitis aguda?

Tras el diagnóstico de colecistitis, la colecistectomía debe realizarse tan pronto como sea posible, sin retrasar la intervención. La colecistectomía temprana es segura y disminuye los costes (recomendación grado A).

Si bien la colecistectomía urgente ha demostrado resultados similares a la colecistectomía demorada, es cierto que una vez que se ha diagnosticado la colecistitis aguda, la realización temprana de la colecistectomía disminuye la morbilidad del paciente, mejora su situación clínica y disminuye la estancia hospitalaria (nivel de evidencia 1a, 1b)^{3-7, 18-20}.

Tanto si la colecistectomía se va a realizar de forma temprana como si se va a demorar unas horas, el paciente estará recibiendo tratamiento médico con antibioterapia intensiva, reposición hidroelectrolítica y analgésicos. Estas pautas ayudarán a estabilizar el cuadro clínico del paciente, si bien no hay evidencia de que mejoren el campo quirúrgico durante la intervención, por lo que esto no debe retrasar la intervención en pacientes estables bajo la motivación de mejorar el cuadro para facilitar la colecistectomía (nivel de evidencia 1a, 1b, 2a)^{3, 5, 7, 21, 22}.

Ante una colecistitis aguda, ¿debemos retrasar la colecis-

tectomía hasta pasado el periodo agudo para asegurarnos un mejor campo quirúrgico?

La colecistectomía urgente en la colecistitis aguda ha demostrado ser igual de segura que la colecistectomía demorada 6-8 semanas, con la ventaja de que disminuye la estancia hospitalaria, los costes económicos y aumenta el confort del paciente, por lo que actualmente no se recomienda retrasar la colecistectomía (recomendación grado A).

Durante la era prelaparoscópica ya se publicaron varios estudios que mostraban que la colecistectomía se podía realizar de forma segura durante el primer episodio de colecistitis (nivel de evidencia 1b)²³⁻²⁸. Hasta entonces, el tratamiento estándar había sido enfriar el proceso agudo para intervenir en un segundo tiempo, que permitía realizar la intervención cuando la inflamación había disminuido y en mayores condiciones de seguridad (nivel de evidencia 3a)^{29,30}. Estos estudios vinieron a demostrar que no se producía un aumento de la morbimortalidad, del sangrado perioperatorio ni de la lesión iatrogénica de la vía biliar, principales complicaciones de la colecistectomía urgente frente a la electiva. Además se observó una importante disminución de los costes económicos asociados al proceso ya que, al no aumentar la tasa de morbimortalidad y permitir evitar un segundo ingreso programado, se podía conseguir un ahorro cercano al 45 % (nivel de evidencia 1b)²³⁻²⁸.

Sin embargo, la principal limitación de estos estudios residía en que se centraban en casos con escasa evolución y que por tanto eran mayoritariamente colecistitis agudas leves. En la práctica clínica diaria, y basándose en criterios individuales, se seguía difiriendo la cirugía argumentando que la colecistitis se hallaba en fase de consolidación de la inflamación y que el campo operatorio era técnicamente más inaccesible para el cirujano (nivel de evidencia 3b)³¹.

A partir de los años 90 y con la introducción de la laparoscopia en la colecistectomía urgente, se mantienen las mismas indicaciones quirúrgicas de la colecistectomía laparotómica (nivel de evidencia 1b)²³⁻²⁸. Sin embargo, se acentúa una marcada desconfianza a la realización de colecistectomía en pacientes con más de 72 horas de evolución, en los que se indicaba el enfriamiento del proceso agudo y la cirugía diferida en los casos más evolucionados (nivel de evidencia 2b, 3b, 4)³²⁻³⁴. En los casos de pocas horas de evolución sí se produce consenso hacia la intervención quirúrgica lo más tempranamente posible (nivel de evidencia 1a, 1b)³²⁻³⁶.

Los resultados de estudios controlados randomizados más recientes muestran que la laparoscopia urgente para la colecistitis aguda es un proceso seguro que no aumenta la morbimortalidad (nivel de evidencia 1a, 1b)³⁻⁷. Además, permite disminuir los costes hospitalarios y sociales al eliminar un ingreso, aportando las ventajas de la laparoscopia a los términos que ya aportaba la laparotomía urgente frente a la laparotomía diferida para el tratamiento de la colecistitis aguda (nivel de evidencia 1a, 1b)^{3-7, 23-28}. Estos estudios no aclaran sin embargo si en los casos más evolucionados (más de 1 semana desde el inicio de los síntomas) se debe diferir la colecistectomía, aunque parece claro que no debe haber tal retraso en el tratamiento en los casos con más de 72 horas de evolución, quedando obsoleto este antiguo límite temporal (nivel de evidencia 1a, 1b)^{3-7, 32-36}.

¿Cuál es el abordaje quirúrgico recomendado actualmente para la colecistectomía por colecistitis aguda?

La laparoscopia es superior a la laparotomía para la colecistectomía urgente en los pacientes con colecistitis leve (Recomendación grado A), siendo recomendable en paciente con colecistitis moderada (recomendación grado B) y controvertida en pacientes graves (recomendación grado A)

La colecistitis aguda había sido considerada tras el desarrollo de la laparoscopia como una contraindicación absoluta para esta vía de abordaje, basándose fundamentalmente en un aumento de la incidencia de complicaciones frente a pacientes que se intervenían de colecistectomía laparoscópica de forma electiva por colelitiasis por lo que se recomendaba retrasar la intervención o realizar laparotomía en los casos complejos (nivel de evidencia 2b, 4)³⁷⁻⁴⁰.

Sin embargo, los procedimientos laparoscópicos en la urgencia quirúrgica han aumentado paulatinamente a lo largo de los últimos 15 años, permitiendo una progresiva adquisición de experiencia en esta técnica por parte de los cirujanos. De esta forma, estudios más recientes han demostrado que la colecistectomía laparoscópica no supone un aumento de las complicaciones intraoperatorias y que permite disminuir la estancia hospitalaria de forma significativa (nivel de evidencia 1b, 2b)⁴¹⁻⁴⁶. Estos estudios muestran además que la laparoscopia es suficientemente segura como para realizarse de rutina en la colecistectomía urgente (nivel de evidencia 1b)^{18-20, 41-42, 47-48}.

Con respecto a las nuevas técnicas mínimamente invasivas que han ido apareciendo en los últimos años (single-port, NOTES, laparoscopia asistida por robot), no hemos hallado estudios comparativos en la colecistectomía urgente, debido principalmente a que se trata de técnicas muy novedosas que aún no se han generalizado y que se están limitando a intervenciones programadas. Los resultados de la minilaparoscopia urgente parecen asimilables a los de la laparoscopia convencional, con incisiones de menor calibre y sin que se hayan encontrado otras ventajas (nivel de evidencia 2b)⁴⁹.

En cuanto a la realización de minilaparotomía, entendida como la que se realiza por una incisión subcostal de menos de 3 centímetros, no se ha objetivado diferencia estadísticamente significativa con la realización de laparoscopia, si bien la experiencia clínica es menor y ha tenido menos representación en la literatura científica (nivel de evidencia 1a)⁵⁰.

Aunque en términos generales podemos afirmar que la laparoscopia es el abordaje de elección para la colecistitis aguda, atendiendo a la severidad de la misma podemos ver cómo en la literatura hay claro consenso en los casos leves (quienes suponen la mayoría de las series), y en los que se debe aplicar tratamiento laparoscópico urgente (nivel de evidencia 1a, 1b)^{3-7, 41-43}.

En la colecistitis aguda de grado moderado, se empieza a apreciar disparidad de criterios, ya que en estos casos el tiempo de evolución comienza a jugar un papel relevante. La colecistectomía temprana frente a la demora para obtener un mejor campo quirúrgico en colecistitis moderada tiene resultados similares en cuanto a la presencia de complicaciones, siempre que se realice por laparoscopia ambos procesos (nivel de evidencia 1b)¹⁸⁻²⁰. Probablemente, en los casos moderados, la disquisición en los casos de colecistitis moderada no se

encuentre en la vía de abordaje que debemos emplear, donde parece existir consenso en que se trata de la laparoscopia, si no en qué momento debemos indicar la intervención quirúrgica, como ya se ha tratado.

En los casos severos donde el paciente la vía de abordaje laparoscópica ha mostrado una menor efectividad que en los casos leves-moderados con una mayor tasa de conversión a laparotomía (nivel de evidencia 1a)^{7, 12}. Se ha planteado la posibilidad de realizar en estos casos una colecistectomía parcial laparoscópica con seguridad y buenos resultados, si bien la necesidad de realizar intervención quirúrgica en un segundo tiempo para realizar colecistectomía completa y las escasas diferencias halladas entre la colecistectomía parcial y la colecistostomía en casos hacen que esta técnica tengan una menor relevancia clínica (nivel 2a, 2b)⁵¹⁻⁵².

En casos graves por lo tanto, tras decidir que se va a llevar a cabo la intervención quirúrgica urgente, la laparoscopia es una opción menos segura que la laparotomía, hecho provocado por una mayor dificultad técnica que genera más complicaciones intraoperatorias (nivel de evidencia 1a)^{7, 12}. Sin embargo, creemos que la probable tendencia de los próximos años sea hacia el empleo de la laparoscopia también en casos severos, amparados por la adquisición progresiva de experiencia de los grupos quirúrgicos. De cualquier forma, en los pacientes más graves antes de plantear la vía de abordaje se debe decidir si realmente está indicada la colecistectomía de urgencia frente a otros tratamientos, tal y como se discutirá más adelante.

En definitiva, la amplia mayoría de los pacientes subsidiarios de colecistectomía urgente por colecistitis aguda se beneficiarían de un abordaje laparoscópico, si bien en los casos más severos se debe plantear la laparotomía para evitar complicaciones.

¿Cuándo debemos plantearnos convertir la colecistectomía laparoscópica a cirugía abierta?

El cirujano no debe dudar en convertir una laparoscopia a laparotomía siempre que encuentre dificultades técnicas de cualquier índole que según su experiencia puedan comprometer la seguridad del paciente (recomendación grado C)

Uno de los mayores temores tras el inicio de la laparoscopia de urgencias ha sido el de causar lesiones durante la intervención que no se objetivaran durante la cirugía o que no se pudieran controlar adecuadamente mediante laparoscopia. Actualmente, para un cirujano experimentado, la visión del lecho de colecistectomía a través de laparoscopia puede llegar a ser más favorable que mediante laparotomía, si bien el control de lesiones o hallazgos inesperados puede resultar más complejo.

Tal y como recomiendan las guías de Tokio para el tratamiento de la colecistitis aguda, el cirujano debe convertir la laparoscopia a laparotomía cuando prevea la aparición de complicaciones, si bien se debe tener en cuenta que cada cirujano tiene una experiencia propia en la realización de laparoscopia y por lo tanto, la aparición de complicaciones y la capacidad de solucionarlas sin recurrir a la laparotomía depende del bagaje quirúrgico de cada cirujano (nivel de evidencia 3a, 4)^{7, 53}.

Durante los primeros años de la realización de colecistectomía de urgencias se publicaron varios estudios que mostraban un aumento de las lesiones de la vía biliar y de sangrado

al aplicar esta técnica. Hoy en día, se ha demostrado que la aparición de complicaciones es similar en ambos grupos, lo que indicaría la realización de laparoscopia de rutina aún sabiendo que una situación inesperada puede llevarnos a la conversión a laparotomía, sin que ello deba considerarse un fracaso de la laparoscopia. La tasa de conversión actual se sitúa en torno al 15-20 % en los principales estudios, si bien no se ha visto diferencia entre las colecistectomías que se realizan de urgencia y las que se difieren 6-8 semanas (nivel de evidencia 1a, 1b)^{3-5, 35, 54-55}.

Los principales motivos para la conversión a laparotomía son lesiones de la vía biliar principal y sangrado, si bien no se ha observado un aumento de estas complicaciones en la laparoscopia frente a la cirugía laparotómica (nivel de evidencia 2a, 2b, 3b)^{5, 35, 54-55}.

¿En qué casos se debe realizar una colecistostomía o drenaje percutáneo de la vesícula biliar?

El drenaje percutáneo de la vesícula se debe plantear en pacientes críticos en los que se ha descartado la posibilidad de intervención quirúrgica urgente, como una forma de facilitar la salida de la bilis de forma preoperatoria (recomendación grado B).

El drenaje percutáneo de la vesícula es una técnica que se puede realizar bajo anestesia local y con el apoyo de técnicas de imagen, fundamentalmente ecografía. Tras localizar la vesícula, se punciona a través del parénquima hepático y se aspira el contenido de la misma, dejando un drenaje pigtail en su interior (nivel de evidencia 2b, 4)⁵⁶⁻⁵⁸.

Las indicaciones de drenaje percutáneo se limitan a pacientes graves, especialmente cuando son añosos o presentan elevada comorbilidad, en los que la cirugía supone un riesgo muy elevado. En estos pacientes, el drenaje percutáneo puede suponer una mejora del estado general hasta que se pueda llevar a quirófano (nivel de evidencia 1b, 2a, 2b, 3a)^{1, 8, 10-11, 52, 56-59}.

No se debe indicar colecistostomía en pacientes estables o con colecistitis de grado leve o moderado, ya que si bien la colecistostomía es una técnica relativamente sencilla, no está exenta de riesgos y siempre debemos tener en cuenta que tras la colocación del pigtail, éste deberá permanecer un mínimo de dos semanas (hasta que el trayecto haya fistulizado y se pueda retirar, para no provocar un bilioperitoneo) o retirarse durante la intervención quirúrgica (nivel de evidencia 4)⁵⁷.

En resumen, la colecistostomía es un procedimiento paliativo que se aplica en pacientes críticos como recurso hasta la colecistectomía y está indicada sólo en aquellos pacientes graves que no puedan tolerar la intervención quirúrgica, siendo un útil aliado para estos casos.

¿Qué pauta antimicrobiana debemos aplicar tras el diagnóstico de colecistitis, independientemente de la decisión quirúrgica que se haya tomado?

El tratamiento antibiótico dependerá de las características del paciente, pero por norma general deben aplicarse desde el diagnóstico de colecistitis aguda y en el periodo postoperatorio durante un intervalo de tiempo que vendrá determinado por la situación global del paciente, la presencia de fiebre y los resultados del cultivo (recomendación grado B).

El tratamiento antibiótico debe iniciarse de forma precoz

tras el diagnóstico de colecistitis aguda, especialmente en los casos graves, donde el retraso antibiótico causa un aumento significativo de la morbimortalidad. En los casos leves el tratamiento antibiótico también juega un papel definitorio, estabilizando la situación del paciente y disminuyendo la tasa de complicaciones infecciosas secundarias, por lo que es igualmente relevante iniciar el tratamiento de forma precoz en cualquier caso de colecistitis aguda (nivel de evidencia 1b, 2b, 4)^{15-17, 60-62}.

En los casos de colecistitis leves o moderadas, el tratamiento empírico de elección será amoxicilina-clavulánico, ertapenem o cefalosporinas + metronidazol. Este tratamiento deberá ser sustituido por tigeciclina o ertapenem si el paciente presenta alguno de los siguientes factores de riesgo para infección por E. Coli BLEE: inmunosupresión, malnutrición, diabetes mellitus, cirrosis hepática, EPOC, infección urinaria recurrente, estancia hospitalaria en los 15 días previos, tratamiento antibiótico en los 3 meses previos o edad mayor de 65 años (nivel de evidencia 1b, 2b, 4)⁶¹⁻⁶³.

Los casos de colecistitis graves deberán tratarse inicialmente con piperacilina-tazobactam o tigeciclina, añadiendo fluconazol en caso de que se sospeche infección por *Candida* spp. y amikacina si se sospecha infección por *Pseudomonas*. Si el paciente presenta alguno de los factores de riesgo antes mencionados, se debe indicar imipenem, meropenem o tigeciclina (nivel de evidencia 1b, 4)^{61-63, 65}.

Además de plantearnos la elección del antibiótico, debemos decidir la duración de la antibioterapia. Para los casos leves o moderados de colecistitis en los que se haya producido un adecuado control del foco, la duración mínima será de 3 días. En los casos severos con signos de sepsis graves, debe mantenerse un mínimo de 5 días, tras el control del foco, la ausencia de fiebre y la mejoría de los parámetros de estabilidad hemodinámica. La clásica creencia de que un tratamiento antibiótico debe durar al menos una semana no tiene justificación científica, por lo que debemos adecuar la duración a las condiciones del paciente para evitar resistencias y optimizar el tratamiento (nivel de evidencia 1b, 4)^{61-63, 66}.

En definitiva, el tratamiento antibiótico debe iniciarse precozmente y según las recomendaciones empíricas. El retraso o el fallo en la elección del tratamiento aumentan la morbimortalidad, por lo que no se debe menospreciar el efecto aditivo que el antimicrobiano tiene sobre la cirugía.

Conclusiones

1. El tratamiento de elección de la colecistitis aguda leve-moderada es la colecistectomía urgente, que no se debe diferir a un segundo tiempo, independientemente del tiempo de evolución (recomendación grado A).
2. La colecistectomía urgente se debe realizar de forma laparoscópica, ya que se han demostrado resultados similares o superiores a los del abordaje clásico (recomendación grado A). En los casos más severos, se puede indicar colecistectomía laparotómica (recomendación grado B).
3. La decisión de convertir una laparoscopia debe quedar para el cirujano, que no debe dudar ante problemas técnicos o

complicaciones intraoperatorias (recomendación grado C), si bien estas complicaciones son cada vez menos frecuentes.

4. La colecistostomía es la única opción terapéutica quirúrgica en pacientes críticos con colecistitis aguda severa, siendo un puente hasta la realización de colecistectomía (recomendación grado B). En pacientes con alta comorbilidad o ancianos puede ser definitiva (recomendación grado C)

5. El tratamiento antimicrobiano debe aplicarse de forma pre y postoperatoria, siendo la antibioterapia de elección en casos leves el ertapenem o amoxicilina-clavulánico y en casos graves la piperacilina-tazobactam o la tigeciclina, teniendo en cuenta que en casos de factores de riesgo para E.Coli BLEE, el tratamiento antibiótico debe ser modificado.

Bibliografía

- Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M, Nagino M et al. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:27-34 (level 4)
- Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Impact of Choice of Therapeutic Strategy for Acute Cholecystitis on Patient's Health-Related Quality of Life. Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Dig Surg*. 2004; 21:359-62. (level 1b)
- Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2010 Apr;97(4):624. (level 1a)
- Macafee DA, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham IJ, Whyne DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg*. 2009 Sep;96(9):1031-40. (level 1b)
- Chang TC, Lin MT, Wu MH, Wang MY, Lee PH. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jan-Feb;56(89):26-8. (level 2a)
- Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2006 Jan;20(1):82-7. (level 1a)
- Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirota M, Miura F et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:91-97 (level 3)
- Welschbillig-Meunier K, Pessaux P, Lebigot J, Lermite E, Aube Ch, Brehant O, Hamy A, Arnaud JP. Percutaneous cholecystostomy for high-risk patients with acute cholecystitis. *Surg Endosc*. 2005 Sep;19(9):1256-9. (level 2b)
- Griniatsos J, Petrou A, Pappas P, Revenas K, Karavokyros I, Michail OP, Tsigris C, Giannopoulos A, Felekouras E. Percutaneous cholecystostomy without interval cholecystectomy as definitive treatment of acute cholecystitis in elderly and critically ill patients. *South Med J*. 2008 Jun;101(6):586-90. (level 2b)
- Yun SS, Hwang DW, Kim SW, Park SH, Park SJ, Lee DS, Kim HJ. Better treatment strategies for patients with acute cholecystitis and American Society of Anesthesiologists classification 3 or greater. *Yonsei Med J*. 2010 Jul;51(4):540-5. (level 2a)
- Koebrugge B, van Leuken M, Ernst MF, van Munster I, Bosscha K. Percutaneous cholecystostomy in critically ill patients with a cholecystitis: a safe option. *Dig Surg*. 2010;27(5):417-21. (level 2b)
- Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlato G, Di Pietrantonj C, de Manzoni G, Cordiano C. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc*. 2008 Jan;22(1):8-15. (level 1a)
- Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, Angelos P, Prystowsky JB, Rege RV, Joehl RJ. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 1999 Oct;126(4):680-5; discussion 685-6. (level 3a)
- Stefanidis D, Sirinek KR, Bingener J. Gallbladder perforation: risk factors and outcome. *J Surg Res*. 2006 Apr;131(2):204-8. (level 3b)
- Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:83-90 (level 4)
- Solomkin J, Mazuski J, Baron E, Sawyer R, Nathens A, DiPiro J, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37: 997-1005. (level 4)
- Kanafani ZA, Khalifé 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 Aug;51(2):128-34. (level 4)
- Lo CM, Liu CI, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am Surg* 1998;227:461-7. (level 1b)
- Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1998;85:764-7. (level 1b)
- Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis. *Am Surg* 2000;66:896-900. (level 1b)
- Johansson M, Tbune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg* 2003;7:642-5. (level 1b)
- Greenwald JA, McMullen HF, Coppa GF, Newman RM. Standardization of surgeon-controlled variables: impact on outcome in patients with acute cholecystitis. *Ann Surg*. 2000 Mar;231(3):339-44. (level 1b)
- Norrby S, Herlin P, Holmin T, Sjodahl R, Tagesson C. Early or delayed cholecystectomy in acute cholecystitis? A clinical trial. *Br J Surg* 1983;70:163-5. (level 1b)
- van der Linden W, Sunzel H. Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg* 1970;120:7-13. (level 1b)
- van der Linden W, Edlund G. Early versus delayed cholecystectomy: the effect of a change in management. *Br J Surg* 1981;68: 753-7. (level 3b)
- Jarvinen HJ, Hastbacka J. Early cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Ann Surg* 1980;191: 501-5. (level 1b)
- Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute cholecystitis treated by early and delayed surgery. A controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:673-8. (level 1b)
- McArthur P, Cuschieri A, Sells RA, Shields R. Controlled clinical trial comparing early with interval cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 1975 Oct;62(10):850-2. (level 1b)
- Sparkman RS. The early development of gall-bladder surgery. Centennial of the proposed cholecystostomy of J. L. W. Thudichum. *Br Med J*. 1959 Oct 17;2(5154):753-4. (level 4)
- MacDonald JA. Early cholecystectomy for acute cholecystitis. *Can Med Assoc J*. 1974 Oct 19;111(8):796-9 (level 3a)
- Skpdajt R. On development of primary acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 577. (level 3b)
- Catani M, De Milito R, Spaziani E, Di Filippo A, Manili G, Capitano S, Simi M. Early laparoscopic cholecystectomy in the

- treatment of acute cholecystitis. *Minerva Chir.* 2003 Aug; 58: 533-9. (level 3b)
33. Kum CK, Eypasch E, Lefering R, Math D, Paul A, Neugebauer E, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it really safe? *World J Surg* 1996;20:43-9. (level 4)
 34. Hashizume M, Sugimachi K, MacFadyen BV. The clinical management and results of surgery for acute cholecystitis. *Semin Laparosc Surg.* 1998 Jun;5(2):69-80. (level 2b)
 35. Daniak CN, Peretz D, Fine JM, Wang Y, Meinke AK, Hale WB. Factors associated with time to laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb 21;14(7):1084-90. (level 3b)
 36. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, Gili L, Koch M, Grassi GB, Capurso L. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jan;99(1):147-55. (level 1a)
 37. Cushieri A, Dubois F, Mouiel J, Mouiel P, Becker H, Buess G, et al. The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;161:385-7. (level 2b)
 38. Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989-1993. A statewide experience. *Arch Surg* 1996;131:382-8. (level 2b)
 39. Branum G, Schmitt C, Baillie J. Management of major biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1993;217:532-40. (level 4)
 40. Bender JS, Zenilman ME. Immediate laparoscopic cholecystectomy as definitive therapy for acute cholecystitis. *Surg Endosc* 1995;9:1081-8. (level 4)
 41. Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomized trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;351:321-325. (level 1b)
 42. Berrgren 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;81:1362-5. (level 1b)
 43. Zacks SL, Sandler RS, Rutledge R, Brown RS. A population based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:334-40. (level 2b)
 44. Flowers JL, Bailey RW, Scovill WA, Zucker KA. The Baltimore experience with laparoscopic management of acute cholecystitis. *Am J Surg* 1991;161:388-92. (level 2b)
 45. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective trial. *World J Surg* 1997;21:540-5. (level 3b)
 46. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Leans PL, Padbury RTA, Toouli J. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. *Ann Surg* 1993;218:630-4. (level 4)
 47. Lujan JA, Parrilla P, Robles R, Marin P, Torralba JA, Garcia-Ayllon J. Laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: a prospective study. *Arch Surg.* 1998 Feb;133(2):173-5. (level 2a)
 48. Pessaux P, Tuech JJ, Rouge C, Duplessis R, Cervi C, Arnaud JP. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. A prospective comparative study in patients with acute vs. chronic cholecystitis. *Surg Endosc.* 2000 Apr;14(4):358-61.
 49. Hsieh CH. Early minilaparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. *Am J Surg.* 2003 Apr;185(4):344-8. (level 2a)
 50. Purkayastha S, Tilney HS, Georgiou P, Athanasiou T, Tekkis PP, Darzi AW. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a meta-analysis of randomised control trials. *Surg Endosc.* 2007 Aug;21(8):1294-300. (level 1a)
 51. Horiuchi A, Watanabe Y, Doi T, Sato K, Yukumi S, Yoshida M, Yamamoto Y, Sugishita H, Kawachi K. Delayed laparoscopic sub-
 - total cholecystectomy in acute cholecystitis with severe fibrotic adhesions. *Surg Endosc.* 2008 Dec;22(12):2720-3. (level 2a)
 52. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2009 May;11(3):183-93. (level 2b)
 53. Bingener-Casey J, Richards ML, Strodel WE, Schwesinger WH, Sirinek KR. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: a 10-year review. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 800-5. (level 3a)
 54. Yetkin G, Uludag M, Citgez B, Akgun I, Karakoc S. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(11):688-91. (level 2a)
 55. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, Schwartz JS, Williams SV. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):609-20. (level 1a)
 56. Byrne Mf, Suhocki P, Mitchell Rm, Pappas Tn, Stiffler Hl, Jowell Ps, Branch Ms, Baillie J. Percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis: experience of 45 patients at a US referral center. *J Am Coll Surg.* 2003; 197: :206-11. (level 3b)
 57. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M. Techniques of biliary drainage for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:46-51
 58. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:193-6. (level 2b)
 59. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol* 2002;12:1778-84. (level 2b)
 60. Alcocer F, López E, Calva J, Herrera M. Secondary peritonitis: towards a definition of an optimal period of antibiotic treatment. *RevInvestClin.* 2001;53:121-5.
 61. Guirao X, Arias J, Badía JM, García Rodríguez JA, Mensa B, Alvarez Lerma F, Borges M, Barberan J, Maseda E, Salavert M, Llenares P, Gobernado M, García Rey C. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cir Esp.* 2010;87:63-81. (level 4)
 62. Shein M , Assalia A, Baches H. Minimal antibiotic therapy alter emergency abdominal surgery: a prospective study. *BrJ Surg.* 1994;81:989-91. (level 1b)
 63. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio N, Doglietto G, Giglio D, et al. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs. Z5 days in community-acquired intraabdominal infection. *JGastrointestSurg.* 2008;12:592-600. (level 1b)
 64. Aarts M, Granton J, Cook D, Bohnen J, Marshall J. Empiric antimicrobial therapy in critical illness: Results of a Surgical Infection Society Survey. *Surg Infect.* 2007;8:329-36. (level 3b)
 65. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C, and the peritonitis study group. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. *Lagenbeck's Arch Surg.* 1999;384:24-32.
 66. Mazuski J, RG S, Nathens A, Dipiro J, Schein M, Kudsk K, et al. The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial therapy for Intra-Abdominal Infections: An Executive Summary. *Surgical Infections.* 2002;3:163-73.
 67. Brink A, Richards G, Schillack V, Kiem S, Schetaj J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:432-6.