



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DEL DRENAJE DE LA VESÍCULA BILIAR
GUIADO POR ECOENDOSCOPIA**

Presentada por Raúl Torres Yuste para optar al grado
de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Manuel Pérez-Miranda Castillo

Índice

AGRADECIMIENTOS.....	5
ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
1. Vía vesícula biliar.....	9
2. Técnicas endoscópicas para el estudio de la vía biliar.....	10
2.1. Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE)	10
2.2. Ultrasonido endoscópico.....	14
3. Colelitiasis.....	17
3.1. Epidemiología.....	18
3.1.1. Factores de riesgo.....	19
3.1.2. Factores protectores.....	23
4. Complicaciones de la colelitiasis.....	24
4.1. Coledocolitiasis.....	25
4.2. Pancreatitis aguda.....	27
4.3. Colangitis aguda.....	28
4.4. Colecistitis aguda.....	30
4.4.1. Diagnóstico	31
4.4.2. Pronóstico.....	33
4.4.3. Tratamiento.....	34
4.4.3.1. Tratamiento quirúrgico.....	36
4.4.3.2. Drenaje percutáneo de la vesícula biliar	38
4.4.3.3. Drenaje transpapilar de la vesícula biliar	39

4.4.3.4. Drenaje transmural de la vesícula biliar.....	40
4.4.4. Manejo de la colecistitis aguda en pacientes de edad avanzada.....	42
4.5. Otras complicaciones.....	44
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	46
OBJETIVOS.....	48
MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
1. Seguimiento a largo plazo de pacientes con DVB-USE con PAL.....	52
2. Evaluación de eficacia y seguridad de la combinación de DVB-USE con CPRE en una sola sesión.....	54
3. Drenaje de la vesícula biliar guiado por ecoendoscopia vs colecistostomía percutánea para el tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes de alto riesgo quirúrgico.....	56
ESTUDIOS PUBLICADOS.....	58
Estudio 1.....	59
Estudio 2.....	60
Estudio 3.....	61
CONCLUSIONES	62
DISCUSIÓN.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	77

Agradecimientos

Muchas personas han contribuido directa o indirectamente al desarrollo de esta tesis y sobre todo de su autor. Ha sido un camino largo y lleno de altibajos, que intentaré resumir en las siguientes líneas.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director, el Doctor Pérez-Miranda, todo el trabajo realizado y la sabiduría transmitida. Sin él, esta tesis no sería siquiera un proyecto. Desde el principio me contagié su pasión por la endoscopia. Y siempre que he acudido a él he encontrado una mano dispuesta a ayudarme a aprender y progresar en este campo.

Mi agradecimiento también a mis antiguos compañeros del Hospital Río Hortega. A Carlos por su paciencia y su maestría para introducirme en el mundo de la ecoendoscopia. A Javier por su inestimable e inolvidable ayuda para que estos artículos viesen la luz. A Ana y Marta, por las tardes de bases de datos que se convirtieron en tardes de paseo y viajes en familia. No se me ocurren mejores compañeras de residencia. Y a Jesús y mis residentes mayores que me acogieron y enseñaron durante y después de la residencia.

No puedo olvidarme de mis compañeros de Segovia. Me hacen feliz cada mañana y me han ayudado a crecer profesionalmente.

A los Átomos, Dani, Ángela, Mabel y Marcos. La vida en Valladolid no sería igual sin ellos.

A mis amigos de la facultad. Gracias por los momentos vividos y lo que nos quedan por vivir. Siempre fuimos capaces de disfrutar de los ratos de biblioteca e Imprenta por igual. Y con los años no hemos perdido las buenas costumbres.

Por supuesto a los PSGs: Narci, Javi, Caño, Marcos, David, Víctor, Héctor, Carlos, Boca, Canario, Juan, Vicen, Martín, Iñigo y Alex. Crecimos juntos y después de tantos años no me imagino un futuro sin ellos. Son mi otra familia, que siempre luzco con orgullo. Buen momento para citar de nuevo las palabras de David: somos tan grandes como la gente nos rodea.

Y a mi familia. Si he llegado hasta aquí es gracias a mis padres. Ellos me han enseñado a esforzarme por lo que quiero. Siempre han sido un apoyo y un ejemplo a seguir. Nunca tendré palabras suficientes para agradecerles lo que han hecho por nosotros. Como otras veces, en esta tesis me han dado el último impulso para ser capaz de terminarla. Y a mi hermano, por su amor y apoyo en todo lo que hago.

A mis peludines.

Finalmente, a Raquel. Mi hogar. Eres la luz en los momentos oscuros, quién me levanta en las caídas y quién me hace feliz cada día. Sin ti esto no sería posible.

Remaré siempre hacia ti sin importar si la fuerza es tuya o mía.

Y a ti Carla, pequeña gran revolución. ¡Qué ganas de conocerte!

Abreviaturas empleadas

ALT: alanina aminotransferasa.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

AST: aspartato aminotransferasa.

Colangio-RM: colangioresonancia magnética.

CPRE: colangiopancreatografía retrograda endoscópica.

DPTVB: drenaje percutáneo transhepático de la vesícula biliar.

DVB-USE: drenaje de la vesícula biliar guiado por ultrasonido endoscópico.

FA: fosfatasa alcalina.

Fr: French.

G: Gauge.

GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa.

HR: Hazard ratio.

IQR: rango intercuartílico.

OR: odds ratio.

PAL: prótesis de aposición luminal.

PMA: prótesis metálica autoexpandible.

PCR: proteína C reactiva.

RM: resonancia magnética.

TC: tomografía computarizada.

USE: ultrasonido endoscópico.

Introducción

1. Vía y vesícula biliar.

Los canalículos biliares son los conductos más pequeños del árbol biliar, comenzando ahí la secreción de bilis. Los canalículos forman una red con múltiples interconexiones que transcurre entre hepatocitos para unirse y formar los canales de Hering. Los cuales, a su vez, desembocan en los conductos perilobares e interlobares. Estos conductos forman una rica red que transcurre rodeando las ramas de la vena porta confluyendo de forma progresiva para formar estructuras de mayor calibre. Desembocando finalmente en los conductos hepáticos derecho e izquierdo que forman el conducto hepático común (1).

La vesícula biliar permite almacenar ácidos biliares para ser liberados de forma concentrada y controlada al duodeno facilitando la digestión de los lípidos de la dieta. Generalmente tiene forma de pera con unas dimensiones aproximadas de 3 cm de ancho por 7 cm de largo, con una capacidad de unos 50 ml (2).

Histológicamente la vesícula biliar se compone de mucosa, muscular y serosa. La capa más superficial de la pared es la mucosa, que forma pliegues regulares con una estructura poligonal que favorece la capacidad de absorción. La mucosa está constituida por el epitelio y la lámina propia, careciendo de muscularis mucosa. La capa muscular está compuesta por células musculares lisas orientadas en varias direcciones, formando una red gruesa que se contrae cuando es preciso expulsar la bilis almacenada. La capa más externa es la serosa, que se constituye fundamentalmente por tejido conectivo. Se fusiona anteriormente con la cápsula de Glisson. En el ápex y en su cara posterior está cubierta por peritoneo visceral (3).

2. Técnicas endoscópicas para el estudio de la vía biliar.

Contamos con dos técnicas para valorar la vía biliar.

2.1. Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE).

Es una técnica creada en los años 60 para el estudio de la patología biliar y pancreática. En un principio, tenía una finalidad fundamentalmente diagnóstica. Pero, en la actualidad, ante el desarrollo de otras técnicas menos invasivas como la ecoendoscopia y la colangio-resonancia magnética (colangio-RM), su papel es principalmente terapéutico.

La CPRE se realiza bajo sedación, que se lleva a cabo generalmente con propofol y midazolam intravenosos con monitorización cardio-respiratoria. Para el procedimiento se utiliza un endoscopio de visión lateral llamado duodenoscopio, que se introduce hasta la segunda porción duodenal. La visión lateral permite una valoración óptima de la papila duodenal. Además, este tipo de endoscopios se caracterizan por presentar una pestaña o elevador, con la que se puede modificar la trayectoria de los instrumentos que se introducen por el canal de trabajo. Para acceder a la vía biliar y pancreática se ha de canular la papila de Vater: para ello se dispone de distintos dispositivos que se insertan por el canal de trabajo del duodenoscopio y permiten acceder a la vía biliar y pancreática mediante guía endoscópica y fluoroscópica. La canulación puede ser difícil: se han observado tasas de error de canulación de hasta el 18%, aunque suele ser inferior al 5% en manos expertas (4). Una vez que se ha canulado, se dispone de distintos tipos de catéteres, stents y guías para realizar la

terapéutica. Uno de los dispositivos que se utilizan es el esfinterotomo, que mediante la conexión a una unidad electroquirúrgica permite realizar la esfinterotomía: que es el corte de la papila duodenal para aumentar su calibre, y así facilitar el acceso de otros dispositivos a su través y la extracción de litiasis. Para facilitar la extracción de litiasis también se puede llevar a cabo la dilatación con un balón hidrostático de la papila, lo cual se conoce como esfinteroplastia. La extracción se realiza en la mayoría de los casos mediante balones de Fogarty o cestas de Dormia. Si los cálculos son de gran tamaño y/o múltiples, se pueden utilizar cestas de mayor calibre, el balón de esfinteroplastia o dispositivos de litotricia mecánica. En cálculos muy voluminosos, otra alternativa es la inserción de una prótesis biliar plástica, para asegurar el drenaje y facilitar el cizallamiento progresivo de la litiasis. Pudiendo extraer los fragmentos en un segundo tiempo con mayor facilidad. En centros expertos la colangioscopia permite explorar mediante visión endoscópica directa la vía biliar y complementarse con litotricia electrohidráulica o con láser para litiasis de gran tamaño.

Otras indicaciones de la CPRE son:

- Tratamiento de colangitis aguda.
- Extracción de pancreatolitiasis.
- Inserción de stents biliares y pancreáticos para el tratamiento de estenosis de la vía biliar o pancreática.
- Cepillado para estudio citológico de estenosis biliares y pancreáticas.
- Tratamiento de fugas biliares postquirúrgicas.
- Manometría del esfínter de Oddi para diagnóstico de disfunción del esfínter.

Los posibles eventos adversos de la CPRE son (5,6):

- Hemorragia post-esfinterotomía: ocurre en un 0.3-9.6% de las esfinterotomías. Puede ser durante el procedimiento o diferida hasta 7-10 días tras la CPRE.

Las circunstancias que han demostrado ser factores de riesgo independientes son: consumo de anticoagulantes, cirrosis hepática, recuento plaquetario inferior a 50.000 plaquetas/mm³, pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, sangrado intraprocedimiento y baja experiencia del endoscopista. El tratamiento se basa inicialmente en la inyección de adrenalina diluida 1:10000 que suele tener una tasa de éxito mayor del 90%, con un riesgo de resangrado del 16% (7). Si no funciona la adrenalina, la termo-coagulación con la punta de un asa de polipectomía y la inserción clips hemostáticos son alternativas que pueden ser eficaces; aunque existe riesgo de pancreatitis si se actúa cerca del conducto pancreático. En casos donde persiste el sangrado a pesar de lo previo la inserción de una prótesis biliar metálica totalmente cubierta puede frenar la hemorragia. En último término, quedarían la opción de la embolización mediante arteriografía y la intervención quirúrgica. La hemorragia post-esfinterotomía presenta una tasa de mortalidad de un 0.04%.

- Pancreatitis aguda: ocurre en un 3.5-9.7% de los pacientes. Es más frecuente en mujeres, menores de 35 años, pacientes con disfunción del esfínter de Oddi o con antecedente de pancreatitis. En cuanto al procedimiento, los principales factores de riesgo son la canulación y/o la inyección de contraste en el conducto pancreático, la canulación difícil de la vía biliar y la esfinterotomía (tanto biliar como pancreática). Se dispone de varias estrategias preventivas. La Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE) recomienda administrar diclofenaco o indometacina rectal a todos los pacientes que no presenten contraindicación antes del procedimiento. La administración de ringer lactato durante y tras la CPRE también disminuye el riesgo. En

situaciones en que la técnica suponga especial riesgo de pancreatitis, la inserción de una prótesis pancreática profiláctica ha demostrado disminuir la incidencia. En la mayoría de los casos la pancreatitis es leve, con una mortalidad del 0.1-0.7%.

- Infecciones: tras una CPRE se pueden producir tanto colangitis como colecistitis aguda. Se estima un riesgo aproximado del 1.4%. El riesgo de colangitis es mayor en pacientes en los que se realiza colangioscopia o no hay un drenaje completo de la vía biliar. La obstrucción a nivel del hilio hepático y la colangitis esclerosante primaria son circunstancias que favorecen el drenaje incompleto. Mientras que la inserción de prótesis biliares metálicas aumenta el riesgo de colecistitis. Hasta un 20% son graves, pero la mortalidad es del 0.11%. No se recomienda realizar profilaxis antibiótica en todos los pacientes. Pero si en pacientes inmunodeprimidos, en aquellos que se prevea un drenaje incompleto de la vía biliar o cuando se realiza colangioscopia.
- Perforación: la perforación duodenal es más frecuente que se produzca cuando se lleva a cabo esfinterotomía, pero también se puede producir tras esfinteroplastia, manipulaciones con guías o con el propio duodenoscopio. Ocurre en el 0.6% de las CPRE. La tasa de mortalidad global es del 0.06%. Se utiliza la clasificación de Stapfer (8,9):
 - Tipo I: se producen en la pared duodenal típicamente con el propio duodenoscopio. Son las segundas más frecuentes: 18%. El tratamiento suele ser quirúrgico, idealmente en las primeras 24 horas.
 - Tipo II: son las más frecuentes con un 58% de los casos. Se producen a nivel de la papila generalmente tras la realización de esfinterotomía, precorte o esfinteroplastia. Respecto al manejo, la actitud expectante es

una opción válida y valorar la intervención quirúrgica según la evolución clínica.

- Tipo III: el 13% de los casos. Se produce a nivel intraductal (biliar o pancreático) fruto de la manipulación con guías u otros dispositivos. El tratamiento es generalmente conservador.
- Tipo IV: el 11% de los casos. Consiste en el hallazgo incidental de neumoperitoneo tras la prueba. La necesidad de cirugía es excepcional.

Los factores de riesgo de la perforación son: la anatomía alterada quirúrgicamente (especialmente perforaciones tipo I en pacientes con reconstrucciones Billroth II), la esfinterotomía, el precorte, la dilatación de estenosis biliares, disfunción del esfínter de Oddi, la presencia de una lesión ampular y el colédoco dilatado.

- Eventos adversos asociados a la sedación: la hipoxemia y la hipotensión son los más frecuentes. Lo más habitual es que sean leves y durante el procedimiento. Un registro con casi 21000 pacientes observó una mortalidad asociada del 0.02% (10).

2.2. Ultrasonido endoscópico (USE).

El ultrasonido endoscópico es una técnica que aúna endoscopia y ecografía para permitir explorar la pared del tubo digestivo y las estructuras adyacentes. Se realiza con endoscopios flexibles que tienen incorporado un transductor ecográfico en la punta que emite ondas acústicas de alta frecuencia (generalmente entre 5 y 12 Megahercios).

Hay dos tipos de ecoendoscopios: radiales y sectoriales o lineales. Los radiales tienen una visión ecográfica de 360° perpendicular al eje del endoscopio, que permite obtener una imagen radial similar a la que se obtiene en una TC o RM. En este tipo de dispositivos la visión endoscópica puede ser frontal o lateral. Su principal inconveniente es que no es posible realizar punción guiada por ecoendoscopia con ellos. Por otro lado, están los ecoendoscopios lineales o sectoriales, que suelen tener una visión ecográfica de 100-180° paralela a la punta del endoscopio proporcionando imágenes sagitales o coronales. Su visión endoscópica es lateral y a través de su canal de trabajo es posible insertar agujas de punción y otros dispositivos para realizar terapéutica, que se pueden controlar en tiempo real mediante la visión ecográfica. Alrededor del transductor ecográfico se puede insertar un balón elástico que se llena de agua y ayuda a mejorar la transmisión de los ecos entre el endoscopio y la pared del tubo digestivo. Es más frecuente su uso con los endoscopios radiales.

Por el canal de trabajo de los ecoendoscopios lineales se pueden introducir distintos dispositivos que permiten completar el proceso diagnóstico y realizar terapéutica. Al igual que los duodenoscopios, presenta una pestaña o elevador, que facilita modificar la trayectoria de los instrumentos que se introducen por el canal de trabajo. Los que más se utilizan son las agujas de punción, con las que se obtienen muestras de tejido para el diagnóstico citológico y/o histológico de lesiones del tubo digestivo u órganos adyacentes. La ecoendoscopia terapéutica se ha desarrollado de forma notable en los últimos años. Mediante las agujas de punción, complementando la guía ecográfica con fluoroscópica, se puede acceder a estructuras como la vía biliar o pancreática, colecciones intraabdominales o asas yeyunales. Con ello es posible la inserción de guías y prótesis tanto plásticas como metálicas que ayudan al tratamiento de patología diversa. En el año 2010 Binmoeller K F *et al* desarrollaron en California las

primeras prótesis de aposición luminal: las prótesis Axios. Son prótesis metálicas totalmente cubiertas que permiten anclar dos cavidades adyacentes. Su cubierta disminuye el riesgo de fuga y facilita su retirada. Mientras que su forma de diábolo disminuye el riesgo de migración. Se inserta a través del canal de trabajo del ecoendoscopio mediante un sistema que permite liberar sus copas proximal y distal de forma secuencial e independiente (11). Ha demostrado ser muy eficaz para el drenaje de colecciones adyacentes al tubo digestivo, el drenaje de la vesícula biliar y la creación de enteroanastomosis.

Las principales indicaciones del USE son:

- Estadificación de cáncer esofágico y gástrico.
- Estadificación de cáncer de pulmón.
- Estudio de lesiones subepiteliales del tubo digestivo.
- Estudio de lesiones mediastínicas.
- Estudio de patología pancreática inflamatoria: diagnóstico de pancreatitis crónica y estudio etiológico de pancreatitis aguda.
- Caracterización y muestreo de lesiones pancreáticas sólidas y quísticas.
- Diagnóstico y estadificación de cáncer de páncreas.
- Intervenciones sobre el plexo celiaco para el tratamiento del dolor en cáncer de páncreas.
- Diagnóstico y estadificación de lesiones ampulares.
- Sospecha de coledocolitiasis.
- Biopsia hepática.
- Estudio de hemodinámica portal.
- Estudio de lesiones retroperitoneales.
- Drenaje de colecciones pancreáticas.

- Drenaje biliar o pancreático como complemento o alternativa a la CPRE.
- Tratamiento de la colecistitis aguda mediante su drenaje al estómago o al duodeno: colecisto-gastrostomía o colecisto-duodenostomía.
- Tratamiento de la obstrucción al vaciamiento gástrico de origen neoplásico mediante la realización de gastro-yeyunostomía.

Respecto a los eventos adversos varían mucho en función de la indicación. En el USE diagnóstico y de estadificación son raros, siendo los más frecuentes los derivados de la sedación, la perforación (que suele ser a nivel de esófago cervical o la rodilla duodenal) y los derivados la punción guiada por USE: hemorragia, pancreatitis e infección (12). Las tasas de eventos adversos son mayores en el USE terapéutico: especialmente el riesgo de perforación que varía de unas indicaciones a otras. No obstante, en centros expertos se consideran procedimientos seguros, generalmente preferibles a alternativas más invasivas.

3. Colelitiasis.

La formación de litiasis biliares se produce por sobresaturación de colesterol o pigmentos biliares que cristalizan y precipitan, constituyendo microlitiasis. Las cuales se transforman en litiasis macroscópicas tras un proceso de agregación.

Los cálculos biliares se componen fundamentalmente de colesterol, sales cálcicas de bilirrubina o palmitato y mucina. Se clasifican en tres tipos en función de su composición predominante y su aspecto macroscópico:

- Cálculos de colesterol: aparecen en personas predispuestas a una sobresaturación de la bilis por colesterol. Son las más frecuentes en Europa y

Estados Unidos (un 75% aproximadamente) (13). A su vez se subdividen en cálculos de colesterol puros o cálculos mixtos, que contienen al menos un 50% de colesterol.

- Cálculos pigmentarios negros: producidos por la hemólisis y formados fundamentalmente por bilirrubinato cálcico. Son aproximadamente un 20% del total.
- Cálculos pigmentarios marrones: se asocian a manipulaciones previas de la vía biliar (prótesis, colecistectomía), infecciones bacterias o infestaciones parasitarias. Son aproximadamente el 5% del total.

Las litiasis intrahepáticas son generalmente cálculos pigmentados marrones. Por el contrario, las colelitiasis son habitualmente cálculos de colesterol con un pequeño grupo de pigmentados negros. Las coledocolitiasis se componen fundamentalmente de cálculos de colesterol mixtos. Suelen ser homogéneas en su composición en un mismo individuo.

3.1. Epidemiología.

La presencia de piedras en la vesícula es frecuente, particularmente en países occidentales. En Estados Unidos se estima que un 6% de hombres y un 9% de mujeres presentan colelitiasis (14). Datos similares se han encontrado en registros europeos: en un estudio italiano con 29739 participantes el 10.5% de las mujeres y el 6.5% de los hombres tenían litiasis en la vesícula biliar (13). Parece que su prevalencia es creciente en los últimos años, fruto del aumento de la esperanza de vida y la incidencia de obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Respecto a la edad la colelitiasis es rara en edades tempranas, excepto en pacientes con enfermedades hemolíticas. Su prevalencia aumenta con los años de forma lineal en ambos sexos, alcanzando una meseta en las 6ª década de vida en mujeres y en la 7ª en hombres (15).

En cuanto al sexo la prevalencia de litiasis biliar es mayor en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad. Sin embargo, esta diferencia es mayor en adultos jóvenes que en edades más avanzadas (13,16). La incidencia presenta un comportamiento similar, tal y como muestra un estudio danés que la evaluó en los distintos grupos de edad divididos por sexos: la incidencia a los 5 años fue de 0.3%, 2.9%, 2.5% y 3.3% para hombres, y 1.4%, 3.6%, 3.1% y 3.7% para mujeres a las edades de 30, 40, 50 y 60 años respectivamente (17).

La presencia de colelitiasis varía entre unas áreas geográficas y otras probablemente influido por la dieta y las variaciones genéticas. La dieta más típica de países occidentales (hipercalórica, alta en ácidos grasos saturados, carbohidratos procesados y proteínas y baja en fibra) favorece la formación de piedras de colesterol. Dentro de las distintas áreas difiere entre las diferentes razas. Los nativos americanos en Norte América y Sudamérica y los países escandinavos son los más afectados con prevalencias que alcanzan el 50% en algunos grupos de edad (15). Por el contrario, los países asiáticos y especialmente los africanos presentan el riesgo más bajo de colelitiasis.

3.1.1. Factores de riesgo.

Los principales factores de riesgo además de los ya descritos son:

- Susceptibilidad genética: diversos estudios sugieren que la predisposición genética tiene un papel importante en el desarrollo de litiasis biliar. Dos trabajos europeos observaron que el riesgo en familiares de primer grado está entre 2 y 5 veces más respecto a la población general (18,19). Un estudio americano de 904 pacientes recoge un riesgo relativo de colelitiasis de 2.2 ($p < 0.01$) en aquellos con antecedentes familiares de colecistectomía (20). Los estudios familiares por sí mismos no pueden diferenciar entre predisposición genética y el hecho de que las familias suelen compartir los factores ambientales. Para intentar establecer esta diferenciación, los estudios en gemelos pueden ser de utilidad. Los gemelos dicigóticos generalmente presentan los mismos factores ambientales, pero solo el 50% de sus genes en común, mientras que en los monocigóticos comparten el 100%. Las diferencias en las tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos permiten establecer las diferencias atribuibles a factores genéticos. Estas diferencias suelen ser más manifiestas en edades más tempranas. Al respecto un registro sueco con 43141 parejas de gemelos observó que las tasas de concordancia en colelitiasis sintomática fueron mayores en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, sin diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo. Atribuyendo un 25% (95% CI, 9%-40%) del riesgo de colelitiasis sintomática a la predisposición genética (21). Mutaciones en el transportador de colesterol ABCG8 son responsables en gran medida de esta susceptibilidad (22).
- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina: la diabetes se ha relacionado con el incremento del riesgo de desarrollo de colelitiasis de colesterol, al menos en mujeres. En ambos sexos se ha asociado la resistencia a la insulina con un aumento de la incidencia (23). Probablemente, por efecto de la insulina, se

produce un aumento de la saturación de colesterol y disminuye la motilidad de la vesícula.

- Dislipemia: en un metaanálisis de 2848 individuos se observó una asociación de los niveles de colesterol no-HDL con el riesgo de colelitiasis (OR 1.2; 95% CI 1.07-1.32), sin demostrarse asociación con los niveles de triglicéridos ni de colesterol HDL (24).
- Obesidad: la obesidad es un factor de riesgo claramente establecido en el desarrollo de litiasis de colesterol (19). Además, se ha observado que el riesgo es mayor cuanto mayor sea el índice de masa corporal (25). Se cree que se debe a que por la mayor producción de colesterol se alcanzan mayores concentraciones en la bilis respecto a ácidos biliares y fosfolípidos, dando lugar a una bilis más litogénica. Los pacientes obesos también tienen más riesgo de enfermedad sintomática: HR 2.84 (95% CI: 1.09-2.11) (26).
- Pérdida de peso rápida: bien sea tras una dieta hipocalórica o típicamente tras una cirugía bariátrica, con frecuencia se forman litiasis de colesterol (27,28). Probablemente sea multifactorial, influyendo un aumento de secreción biliar de colesterol, mayor secreción de mucina en la vesícula y la disminución de la motilidad.
- Embarazo: durante el embarazo aumenta la producción de estrógenos y progesterona. Los estrógenos aumentan la secreción hepática de colesterol, mientras que la progesterona disminuye la producción de ácidos biliares, lo cual conduce a una bilis más litogénica. Por otro lado, se produce un enlentecimiento del vaciamiento de la vesícula fruto del efecto de la progesterona. El riesgo aumenta con la frecuencia y el número de embarazos

(un 8% adicional por cada embarazo), y parece que disminuye con la lactancia materna (7% menos por cada año de lactancia) (29).

- Fármacos: los estrógenos, los fibratos, los análogos de somatostatina y la ceftriaxona aumentan el riesgo de colelitiasis (30–33).
- Enfermedades del íleon terminal: pacientes con resecciones ileales o enfermedades que afecten al íleon terminal como la enfermedad de Crohn, presentan mayor riesgo de colelitiasis (34). Las sales biliares que no son reabsorbidas en el íleon terminal son eliminadas por las heces. Esto contribuye a la alteración del ciclo enterohepático de la bilirrubina, aumentando por tanto la concentración de bilirrubina no conjugada en la bilis, que lleva a la formación de litiasis pigmentadas (35).
- Cirrosis: constituye un factor de riesgo para el desarrollo de litiasis pigmentadas. La incidencia aumenta con la gravedad de la enfermedad hepática, independientemente de la causa. Esto puede deberse simplemente al tiempo de evolución de la enfermedad, o bien ser consecuencia de la disminución de la síntesis hepática de sales biliares, el aumento de la concentración de bilirrubina no conjugada y los altos niveles de estrógenos descritos en la enfermedad hepática avanzada. También en estos estadios parece producirse una ralentización del vaciamiento de la vesícula biliar tras las comidas (36).
- Hiperbilirrubinemia: la bilirrubina puede combinarse con el calcio para formar sales de bilirrubinato cálcico, que al agregarse forman litiasis pigmentadas. A su vez estas sales se encuentran con frecuencia en el núcleo de litiasis de colesterol. Un estudio danés prospectivo de 61212 personas observó que el décimo decil en cuanto a niveles de bilirrubina presentaba mayor riesgo de

colelitiasis sintomática (HR 1.57 en mujeres y 2.00 en hombres) (37).
Determinados trastornos de la conjugación de la bilirrubina y las anemias hemolíticas favorecen la hiperbilirrubinemia.

- Lesiones de la médula espinal: constituye un factor de riesgo para el desarrollo de colelitiasis, con una prevalencia de en torno al 25% en este tipo de pacientes, en ocasiones sin relación con el grado de lesión (38). El mecanismo por el que se producen no está claro, pero se cree que influye una menor motilidad de la vesícula y alteraciones en la circulación enterohepática de las sales biliares, fruto del enlentecimiento del tránsito intestinal.
- Nutrición parenteral total: aproximadamente un 45% de adultos y un 43% de niños forman colelitiasis a los 3-4 meses de nutrición parenteral total (39,40). Influyen fundamentalmente 2 factores: la estasis biliar fruto de la ausencia de estimulación enteral y alteraciones de la circulación enterohepática de las sales biliares, especialmente acentuada en pacientes que asocien resecciones ileales. Por similares circunstancias el ayuno prolongado favorece la formación de colelitiasis.

3.1.2. Factores protectores.

Se han descrito tres factores protectores:

- Ácido ascórbico: la suplementación con vitamina C puede tener un efecto protector sobre el desarrollo de colelitiasis. Probablemente en relación con su efecto en el catabolismo del colesterol y la conversión de colesterol en ácidos biliares. Este efecto protector se ha evidenciado en mujeres: como muestra un

estudio poblacional donde se observa que cada aumento en la desviación estándar de los niveles de ácido ascórbico se asocia con un 13% menos de prevalencia de enfermedad litiásica sintomática (41).

- Estatinas: podrían tener un papel protector en el desarrollo de litiasis biliares. Así lo sugiere un estudio de casos y controles con 32.494 pacientes con enfermedad litiásica comparados con 324.925 controles: la odds ratio de enfermedad litiásica en personas con consumo actual y previo fue de 0,76 y 0,79 respectivamente, comparado con los controles (42).
- Café: tanto en hombres como en mujeres se ha observado una disminución del riesgo de enfermedad litiásica sintomática en relación con el consumo de café (43,44). El efecto es dosis-dependiente y no se ha demostrado en el caso del café descafeinado.

4. Complicaciones de la coledolitiasis.

Cerca del 20 % de los pacientes con litiasis biliares desarrollan síntomas relacionados tras 15-20 años de seguimiento: bien sea en forma de cólicos biliares o de complicaciones como colecistitis, pancreatitis, coledocolitiasis o colangitis (45).

El cólico biliar se define por un episodio de dolor intenso usualmente en hipocondrio derecho que se irradia hacia la espalda y en ocasiones hacia el área escapular. Puede asociar náuseas y vómitos, pero no fiebre. Su duración oscila entre 1 y 6 horas. Se produce por impactaciones transitorias de litiasis biliares en el conducto cístico.

Los pacientes que han sufrido un cólico biliar presentan más riesgo de eventos biliares posteriores: un 6% al año suelen desarrollar síntomas de nuevo y un 1-2%

complicaciones; mientras que el 30% no volverán a desarrollar síntomas (46). Por lo que, salvo que el paciente presente un alto riesgo quirúrgico, se recomienda la colecistectomía programada en pacientes que han sufrido algún cólico biliar.

A continuación, detallaré las posibles complicaciones de las litiasis biliares.

4.1. Coledocolitiasis.

Una litiasis alojada en el colédoco se denomina coledocolitiasis. Lo más frecuentes es que se produzcan fruto de la migración de una colelitiasis a través del conducto cístico. Pero pueden formarse espontáneamente en el conducto biliar común en determinadas circunstancias: fibrosis quística, pacientes ancianos con colédoco muy dilatado y divertículos peri-ampulares, situaciones de hipoperfusión de la vía biliar como en pacientes con trasplante hepático o infecciones biliares de repetición.

La prevalencia de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis sintomática oscila entre un 10 y un 20 % (47). El riesgo de coledocolitiasis es mayor en pacientes con colelitiasis múltiples (HR, 11.83; 95% CI, 1.54-91) y de tamaño inferior a 8 mm, ya que las mayores no suelen migrar (45) (48).

El diagnóstico se realiza en base a la clínica, estudios de laboratorio y pruebas de imagen. Los síntomas típicos son el dolor de tipo cólico en el hipocondrio derecho e ictericia, pudiendo asociar náuseas y vómitos. Si no asocia colangitis no suele producir fiebre.

A nivel analítico lo más característico es la elevación de la bilirrubina a expensas de su fracción directa, como consecuencia de la obstrucción biliar provocada por la litiasis. Cuanto mayor sea el valor de bilirrubina más probable es el diagnóstico de

coledocolitiasis. También se pueden elevar las transaminasas y las enzimas de colestasis.

Es posible evidenciar la coledocolitiasis mediante ecografía abdominal, si bien es cierto que con frecuencia la porción intrapancreática del colédoco no es visualizable por interposición de asas intestinales. Aun así, generalmente se puede observar dilatación de la vía biliar si la litiasis condiciona obstrucción de la vía biliar. En casos donde la ecografía abdominal no es concluyente y permanece la sospecha clínica (por alteración de las enzimas hepáticas y/o dilatación de la vía biliar) se puede realizar colangio-RM o ecoendoscopia (49). Ambas han demostrado sensibilidad y especificidad mayor del 90% para la detección de coledocolitiasis (50).

Cuando se detectan coledocolitiasis, sean sintomáticas o no, es preciso extraerlas, siempre y cuando el paciente pueda tolerar el procedimiento. Esto es debido al riesgo de desarrollar obstrucción biliar, colangitis o pancreatitis. Dicho riesgo se evaluó en el estudio GallRisk: de 3869 pacientes con coledocolitiasis en colangiografía intraoperatoria, en 594 no se extrajeron. Durante un seguimiento de 0 a 4 años se observó que los pacientes con coledocolitiasis desarrollaron un 25.3% de complicaciones, frente al 12.7% de los pacientes a los que se les extrajeron (odds ratio [OR] 0.44, 95% CI 0.35-0.55) (51).

Para el tratamiento de las coledocolitiasis el mejor abordaje es la CPRE, que permite canular selectivamente la vía biliar y extraer las litiasis.

4.2. Pancreatitis aguda.

Es un proceso inflamatorio agudo del páncreas que se diagnostica cumpliendo dos de los siguientes criterios: dolor intenso de características pancreáticas (en epigastrio irradiado en cinturón hacia la espalda), elevación de amilasa y/o lipasa más de 3 veces el límite superior de la normalidad y hallazgos compatibles en pruebas de imagen: bien sea ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

Tiene una incidencia anual de 13-45 casos/100.000 habitantes, lo que la convierte en una de las causas más frecuentes de hospitalización por causa digestiva (52). En el 80% de los casos la evolución es leve y se resuelve tras unos días de ingreso hospitalario con tratamiento de soporte, sin suponer grandes secuelas (53). Sin embargo, en el 20 % restante, fruto del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena y las complicaciones como la necrosis infectada, se produce una gran morbilidad e incluso mortalidad, que puede alcanzar en los casos graves un 30% (54). En estos casos el manejo es complejo y precisa de un equipo multidisciplinar.

La litiasis biliar es la causa más frecuente de pancreatitis aguda a nivel mundial, por delante del consumo de alcohol (55). El mecanismo mediante el cual se produce la inflamación del páncreas tras el paso de litiasis biliares no está claramente establecido. Inicialmente se pensaba que era fruto del reflujo biliar en el conducto pancreático producido por obstrucciones papilares transitorias. Pero estudios posteriores evidenciaron que la causa más probable es la obstrucción transitoria del conducto pancreático producida por el paso de la litiasis a nivel papilar o del edema secundario al paso, sin que el reflujo biliar tenga un papel significativo (56). Esta obstrucción lleva a un aumento de la presión dentro del conducto pancreático, que

desencadena una activación no regulada de la tripsina en las células acinares, lo cual produce autodigestión del tejido pancreático e inflamación local (53). Las piedras menores de 8 mm tienen mayor tendencia a migrar de la vesícula y producir pancreatitis (48).

Tras un primer episodio de pancreatitis aguda litiásica el riesgo de recidiva es muy alto, por lo que en estos pacientes se ha de extirpar la vesícula lo antes posible. Se recomienda durante el mismo ingreso en los casos leves. En pacientes con colecciones pancreáticas es preferible diferir la colecistectomía hasta que se resuelvan, o hasta las 6 semanas tras el proceso agudo (54).

4.3. Colangitis aguda.

Se trata del cuadro clínico producido por la infección de la bilis en la vía biliar. Esta infección es consecuencia del estasis biliar desencadenado por una obstrucción biliar. Su causa más frecuente son las coledocolitiasis, pero también puede ser producida por tumores, estenosis biliares benignas o infecciones parasitarias. Los tumores pueden ser de la vía biliar, la vesícula, el páncreas o la segunda porción duodenal. Mientras que las estenosis benignas pueden ser de origen congénito, inflamatorio como en la colangitis esclerosante primaria, secundarias a cirugía biliar o de origen isquémico como en pacientes con trasplante hepático y alteraciones en la arteria hepática. También puede ser secundario a procedimientos en la vía biliar como la CPRE, especialmente si se acompaña de colangioscopia, o por la obstrucción de prótesis biliares.

En la mayoría de los casos son infecciones bacterianas producidas por gram negativos. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *Escherichia coli*, *Klebsiella* y las enterobacterias. También pueden estar involucradas bacterias gram positivas que suelen ser enterococos y anaerobios como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*.

El cuadro clínico típico consiste en la tríada de Charcot: fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia. Los tres hallazgos están presentes en el 50-75% de los pacientes (57). La obstrucción biliar condiciona un aumento de presión en el sistema biliar. Lo cual favorece una propagación rápida de las bacterias y las endotoxinas al torrente sanguíneo a través del hígado. Esto conlleva que, en ocasiones, se pueden producir cuadros graves de sepsis asociando alteración del nivel de conciencia e hipotensión. Lo cual, junto a la triada de Charcot, es clásicamente conocido como la péntada de Reynolds. En pacientes ancianos o inmunodeprimidos la hipotensión y/o la alteración del nivel de conciencia pueden ser el único síntoma. Para el diagnóstico es necesaria la sospecha clínica apoyada en las pruebas complementarias.

A nivel analítico fruto de la obstrucción biliar se suele observar elevación de la bilirrubina (> 2 mg/dl) a expensas de su fracción directa y de la fosfatasa alcalina. También es frecuente la presencia de leucocitosis o leucopenia, neutrofilia y aumento de los valores de proteína C reactiva a raíz de la infección bacteriana. En ocasiones, dada la obstrucción biliar y la sepsis asociada, se producen alteraciones de la coagulación que puede condicionar la terapéutica. Los hemocultivos suelen ser positivos para las bacterias descritas previamente, especialmente si se recogen durante un pico febril.

Con la ecografía abdominal se puede evidenciar dilatación de la vía biliar como consecuencia de la obstrucción y en ocasiones la propia causa de la obstrucción (ver

apartado 4.1.). La TC abdominal permite diagnosticar complicaciones como los abscesos hepáticos o procesos concurrentes como la pancreatitis aguda. La colangio-RM y la USE también son herramientas útiles cuando el diagnóstico de la causa es dudoso.

La CPRE constituye la prueba más precisa y también la mejor herramienta terapéutica de la colangitis aguda. Permite la descompresión y drenaje de la vía biliar y la toma de muestras para cultivo. Es preferible frente al drenaje percutáneo y se recomienda realizarla en las primeras 48 horas del inicio del cuadro. Esto último ha demostrado disminuir la mortalidad y reducir la estancia hospitalaria. Es controvertido si es mejor el drenaje de la vía biliar mediante prótesis, o realizar esfinterotomía y extracción de las litiasis. Evitar la esfinterotomía inicialmente disminuye el riesgo de hemorragia, pero aumenta la estancia hospitalaria y puede requerir un segundo procedimiento para la resolución definitiva de la causa de la colangitis (58). En casos donde la CPRE no es técnicamente posible, el drenaje de la vía biliar mediante USE es una alternativa.

Además de la CPRE, es necesario el tratamiento de soporte con sueroterapia y antibioterapia empírica frente a las bacterias descritas previamente.

4.4. Colecistitis aguda.

Es un cuadro inflamatorio de la pared de la vesícula biliar. Aproximadamente el 90% de los casos se producen por la obstrucción mantenida de la vesícula biliar, como consecuencia de la impactación de una litiasis en el conducto cístico, el cuello

vesicular o el saco de Hartmann. Se cree que la obstrucción por sí sola no es capaz de desencadenar la inflamación y que tiene que haber otros factores implicados (59). En condiciones normales la lecitina forma parte de la bilis. Fruto del efecto catalizador de la fosfolipasa A sobre la lecitina, esta se transforma en lisolecitina. La cual tiene un papel irritante que puede contribuir al proceso inflamatorio. La activación de la fosfolipasa A podría ser desencadenada por el trauma que supone la litiasis impactada (60). Las prostaglandinas probablemente también son un factor importante en la propagación de esa respuesta inflamatoria (61). El peso de la infección bacteriana no está claramente definido: un estudio con 467 pacientes comparando cultivos bacterianos de bilis en distintos escenarios clínicos no observó diferencias en la tasa de positivos entre el cólico biliar, la colecistitis aguda y el hidrops vesicular (22-46%), siendo inferiores a la coledocolitiasis (58.2%) y la colangitis (93-100%). No se observaron bacterias en pacientes asintomáticos (62).

Menos frecuentemente (5-10%) se producen colecistitis alitiásicas, que son más habituales en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos o con edad avanzada e inmunodeprimidos. Alteraciones en la microcirculación y la isquemia probablemente tengan un papel importante en su desarrollo.

4.4.1. Diagnóstico.

El diagnóstico se realiza en base a la clínica, estudios de laboratorio y pruebas de imagen. El síntoma principal de la colecistitis aguda es el dolor en el hipocondrio derecho. Este dolor suele condicionar interrupción de la inspiración cuando se acompaña de palpación profunda a nivel subcostal derecho. Lo cual se conoce como

signo de Murphy: la inspiración profunda produce el descenso de la vesícula que se comprime contra los dedos del examinador desencadenando el aumento del dolor. También es posible la palpación de una masa dolorosa en el hipocondrio derecho. Generalmente se acompaña de signos de inflamación sistémica como la fiebre, la leucocitosis con neutrofilia y la elevación de la proteína C reactiva. En pacientes de edad avanzada la clínica puede ser mucho menos manifiesta, incluso en cuadros graves. También se puede producir elevación de las transaminasas, la fosfatasa alcalina e incluso la bilirrubina total (generalmente < 4 mg/dl). Valores superiores de bilirrubina obligan a sospechar una coledocolitiasis concomitante.

La ecografía abdominal es la prueba de elección inicial ante la sospecha clínica: es barata, no invasiva y ha demostrado una sensibilidad del 81% (95% IC: 0.75-0.87) y una especificidad del 83% (95% IC: 0.74-0.89) para el diagnóstico de colecistitis aguda (63). En la ecografía generalmente se observa engrosamiento de la pared vesicular (> 4 mm), distensión de la vesícula (>8 cm en eje largo y/o > 4 cm en eje corto), litiasis o barro biliar, líquido libre perivesicular, sombras lineales en el tejido adiposo adyacente y signo de Murphy ecográfico (64). La TC abdominal permite detectar complicaciones como la colecistitis gangrenosa o la perforación. Además, permite el diagnóstico diferencial con otras entidades que en ocasiones pueden presentar clínica similar, como la apendicitis, la perforación, la obstrucción intestinal o la pancreatitis aguda. También es la prueba de elección para el diagnóstico de la colecistitis enfisematosa, que está producida por gérmenes productores de gas y se caracteriza por la presencia de aire en el espesor de la pared vesicular. Es más frecuente en pacientes de edad avanzada, inmunodeprimidos o con diabetes mellitus. Tiene una alta tasa de perforación por lo que se asocia a gran morbilidad. La colangio-RM permite el diagnóstico en casos donde la ecografía no es concluyente.

Hasta un 13% de los pacientes con colecistitis aguda presentan también coledocolitiasis (65). Identificar a estos pacientes es importante, ya que precisarán extracción de la coledocolitiasis antes de la colecistectomía, bien sea mediante CPRE o colangiografía intraoperatoria. Para su detección nos servimos de parámetros analíticos y radiológicos. Las enzimas hepáticas (transaminasas, GGT, FA y bilirrubina) tienen un valor predictivo negativo mayor del 90% cuando tienen valores normales, pero son poco específicas (66). Por lo que, en caso de estar alteradas, y si la ecografía no es concluyente, es preciso realizar pruebas adicionales. En este caso, tal y como se especifica en el apartado 4.1., la colangio-RM y la ecoendoscopia tienen una sensibilidad y una especificidad mayor del 90% para la detección de coledocolitiasis.

4.4.2. Pronóstico.

La gravedad de la colecistitis aguda se valora en base a la guía de Tokio de 2018, tal y como se detalla en la tabla 1 (64).

La mortalidad de la colecistitis aguda viene determinada por la edad del paciente, sus comorbilidades y la gravedad de cuadro. En un estudio realizado en Japón y Taiwán con 5.459 pacientes con una mediana de edad de 68 años se observó una mortalidad de la colecistitis aguda de en torno al 1% en casos leves y moderados, subiendo al 5.4% en los casos graves (67,68). La edad también ha demostrado estar relacionada con el riesgo de muerte. En un estudio danés que analizó 14.417 pacientes colecistectomizados se registró una mortalidad del 6.3% en mayores de 80 años, frente al 0.8% de los pacientes entre 65-79 años y del 0.1% en los pacientes de 50-

64 años (69). En nuestro medio, un trabajo retrospectivo realizado en el Hospital de Fuenlabrada observó una mortalidad de la colecistitis aguda del 6.8% en pacientes mayores de 65 años (70). Comorbilidades como la diabetes mellitus también han demostrado asociarse a mayor mortalidad (71).

Tabla 1. Clasificación de gravedad. Guía de Tokio de 2018.

Colecistitis aguda grado III (grave): cuando asocia cualquiera de las siguientes disfunciones orgánicas:
• Disfunción cardiovascular: hipotensión que requiere dosis $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ de dopamina o cualquier dosis de noradrenalina • Disfunción neurológica: disminución del nivel de conciencia • Disfunción respiratoria: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ • Disfunción renal: oliguria o creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$ • Disfunción hepática: $\text{INR} > 1.5$ • Disfunción hematológica: plaquetas $< 100000/\mu\text{L}$
Colecistitis aguda grado II (moderada): cuando asocia cualquiera de los siguientes sin cumplir ningún criterio del grado III
• Leucocitos $> 18000/\mu\text{L}$ • Masa dolorosa palpable en hipocondrio derecho • Duración de los síntomas > 72 horas • Marcada inflamación local (colecistitis gangrenosa o enfisematosa, absceso perivesicular o hepático, peritonitis biliar)
Colecistitis aguda grado I (leve): cuando no se cumple ningún criterio del grado II ni III

PaO_2 : presión parcial de oxígeno; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; INR: razón internacional normaliza

4.4.3. Tratamiento.

Es preciso el tratamiento de soporte con sueroterapia para mantener el balance hidroelectrolítico y la estabilidad hemodinámica, empleando vasoactivos si es necesario. Se recomienda dieta absoluta los primeros días y analgesia para adecuado control del dolor. Hay que tener precaución con el uso de opioides, ya que pueden

contraer del esfínter de Oddi con el consiguiente aumento de la presión en la vía biliar (72).

También se ha de iniciar tratamiento antibiótico: en la primera hora si hay datos de shock y en las primeras 6 horas en el resto de los casos. En los casos leves, la antibioterapia tiene fundamentalmente un papel profiláctico, por lo que se debe administrar solamente antes y en el momento de la cirugía. En casos graves y moderados la antibioterapia ayuda a controlar la respuesta inflamatoria local y sistémica, así como prevenir la formación de abscesos hepáticos y perivesiculares. En casos moderados se puede suspender el antibiótico tras la cirugía. En casos graves se ha de mantener 4-7 días tras el control de la infección. No está claramente establecido el tiempo de tratamiento necesario en los pacientes que no son operados. Al igual que en la colangitis aguda los gérmenes más frecuentemente implicados son *E. coli*, *Klebsiella* y las enterobacterias. También pueden estar implicadas bacterias gram positivas que suelen ser enterococos y anaerobios como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*. En base a esto, regímenes basados en cefalosporinas o quinolonas (en alérgicos a betalactámicos) con metronidazol son de elección en pacientes con cuadros leves. En estos casos, también se puede optar por ertapenem o piperacilina-tazobactam si se desea usar un único antibiótico. En procesos graves es preciso asegurarse la cobertura de *Pseudomona aeruginosa* con antibióticos de amplio espectro: piperacilina-tazobactam, imipenem, doripenem, carbapenem o combinaciones de cefepima o ceftazidima con metronidazol. En estos pacientes también es necesario la cobertura del enterococos utilizando vancomicina, linezolid o daptomicina (73).

4.4.3.1. Tratamiento quirúrgico.

Actualmente la colecistectomía es una de las cirugías abdominales que más se realizan en el mundo, teniendo un papel muy importante en el manejo de la colecistitis aguda. La primera colecistectomía abierta la realizó en 1882 el cirujano alemán Karl Langenbuch. La técnica abierta no ha variado sustancialmente desde entonces. Se considera un procedimiento seguro: en una de las últimas series publicadas con 42474 pacientes se estima una mortalidad asociada del 0.17%. La cual era sustancialmente mayor en pacientes mayores de 65 años: 0.5% frente al 0.03% en menores de esa edad. En este grupo también se observó mayor morbilidad y estancia hospitalaria (74).

A finales de los años 80 se desarrolló la colecistectomía laparoscópica. Se ha establecido como el procedimiento de elección por asociarse a menor morbilidad y mortalidad, recuperación más rápida, estancia hospitalaria más corta y menor coste (75,76). No obstante, en pacientes con colecistitis aguda, la complejidad de la colecistectomía laparoscópica es mayor que por otras indicaciones debido a la fibrosis y la inflamación. Lo cual lleva a que el riesgo de lesión vascular o de la vía biliar aumente, guardando relación directa con la gravedad de la colecistitis aguda (77,78). Por tanto, en casos graves, la necesidad de estrategias de rescate como la colecistectomía subtotal o la conversión a cirugía abierta es más frecuente.

En casos leves y moderados se recomienda realizar la colecistectomía en la primera semana de ingreso, e idealmente en las primeras 72 horas desde el inicio de los síntomas. Siempre y cuando las comorbilidades y el riesgo anestésico permitan al paciente tolerar el procedimiento: clasificación de ASA I o II y Charlson Comorbidity index menor de 6. Este timing se asocia a menor mortalidad, complicaciones y

conversión a cirugía abierta que la colecistectomía diferida. En pacientes en que por su riesgo anestésico y/o comorbilidad no se pueda llevar a cabo la colecistectomía precoz, se ha de llevar a cabo tratamiento conservador y volver a plantear la colecistectomía de forma diferida. Si con tratamiento conservador la evolución no es favorable, habría que llevar a cabo el drenaje de la vesícula de forma urgente/precoz mediante métodos alternativos, que se detallarán en apartados posteriores.

En casos graves, la estrategia puede ser similar en manos de cirujanos expertos, teniendo especial precaución con el riesgo de complicaciones en la cirugía llevando a cabo estrategias de rescate si fuese necesario. No obstante, la selección de pacientes candidatos a cirugía en este contexto es muy importante, ya que la colecistectomía en pacientes de edad avanzada y/o críticos se asocia a mortalidad perioperatoria de hasta el 19% (79). Se consideran fallos orgánicos de pronóstico favorable los renal y cardiovascular que mejoren antes de la cirugía, mientras que los fallos neurológico, respiratorio y la bilirrubina > 2mg/ml se consideran desfavorables. Para ser operables los pacientes han de tener: ASA mayor de 2, Charlson Comorbidity index menor de 5 y fallos orgánicos favorables. Si el paciente no estuviese en condiciones de soportar la cirugía, habría que llevar a cabo el drenaje de la vesícula mediante métodos alternativos, que se detallarán en apartados posteriores. Tras el drenaje se podría evaluar colecistectomía electiva si el paciente fuese operable (80). En los casos que tras la resolución del cuadro agudo no son sometidos a colecistectomía por mantener un alto riesgo quirúrgico, la probabilidad de complicaciones biliares a medio plazo es alta: 14, 19 y 29% a las 6, 12 y 52 semanas (81).

En pacientes con colecistitis aguda la presencia de coledocolitiasis concomitante ocurre en un 12-13% de los pacientes (82,83). En estos casos lo habitual es realizar

antes de la colecistectomía una CPRE para extraer los cálculos. También es posible extraer las litiasis durante la cirugía mediante colangiografía intraoperatoria. Esto último requiere más instrumental, mayor experiencia de los cirujanos y más tiempo que una colecistectomía laparoscópica convencional. Ambas estrategias parecen comparables, por lo que la elección de una u otra dependerá de la experiencia de cada centro en las diversas técnicas (84).

4.4.2.2. Drenaje percutáneo de la vesícula biliar.

El drenaje percutáneo transhepático de la vesícula biliar (DPTVB) es el tratamiento que se utiliza con más frecuencia para la colecistitis aguda en pacientes con alto riesgo quirúrgico que no mejoran con tratamiento conservador. Permite drenar la bilis infectada y/o el pus acumulado en la vesícula, contribuyendo a mejorar la inflamación local y sistémica. En una revisión sistemática de 2007 con 1918 pacientes consiguió resolver la colecistitis aguda en un 85.6% de los casos (79). Estudios posteriores de menor tamaño mostraron cifras superiores al 90-95% (85–87).

Lo realizan radiólogos intervencionistas con anestesia local en condiciones de asepsia. El abordaje puede ser por vía transhepática (preferentemente) o por vía transperitoneal. En primer lugar, se punciona la vesícula con una aguja de 18 G con guía ecográfica. Para, posteriormente, usando una guía con imagen fluoroscópica, insertar un catéter doble pigtail de 6-10 Fr que drena a una bolsa externa (88).

No obstante, tiene sus inconvenientes:

- Es incómodo para el paciente y puede ser doloroso.
- El drenaje se puede desalojar hasta en un 20% de los casos (70).

- No se puede realizar si hay coagulopatía o ascitis masiva.
- El riesgo de recurrencia en pacientes que no se someten posteriormente a colecistectomía oscila entre el 22 y el 47% (89).

4.4.2.3. Drenaje transpapilar de la vesícula biliar.

El drenaje endoscópico de la vesícula biliar, bien sea por vía transpapilar o transmural, es una alternativa muy prometedora al DPTVB en pacientes de alto riesgo quirúrgico. El drenaje transpapilar se lleva a cabo mediante CPRE: tras canular la vía biliar, hay que introducir una guía por el conducto cístico hasta la vesícula biliar. Posteriormente, sobre esa guía se puede insertar una prótesis tipo pigtail en la vesícula. Esa prótesis puede drenar directamente al duodeno o conectarse a un drenaje nasobiliar que permite realizar lavados de la vesícula a su través.

No precisa esfinterotomía, por lo que se puede realizar en pacientes con coagulopatía. También tiene los beneficios de poder realizarse en pacientes con ascitis y de ser un drenaje interno, por lo que es más cómodo para el paciente que el DPTVB y se puede mantener a largo plazo. Logra resolver la colecistitis aguda en un 90% de los casos cuando hay éxito técnico (90).

Su principal inconveniente es la dificultad que supone en muchas ocasiones hacer progresar una guía por el conducto cístico, que puede ser estrecho, largo y tortuoso e incluso estar obstruido por una litiasis. Todo esto lleva a que el éxito técnico pueda ser menor del 90% en algunas series, aun en manos de endoscopistas expertos (91). Además, el conducto cístico solo puede alojar prótesis de pequeño calibre (5-7 Fr), por lo que son más propensas a obstruirse.

4.4.2.4. Drenaje transmural de la vesícula biliar.

La última alternativa al DPTVB que se ha desarrollado es el drenaje por ecoendoscopia de la vesícula biliar (DVB-USE). Estudios iniciales en centros expertos han mostrado tasas de éxito técnico y clínico mayores del 95%, con eventos adversos en un 4.8-7.6% de los pacientes (92–94). Posteriormente, un metaanálisis con 233 pacientes observó cifras superiores: tasa de complicaciones global del 18.31% (95% CI = 13.49–23.68). Los principales eventos adversos son la perforación, el sangrado y la recurrencia de colecistitis aguda. Siendo menos frecuente la fuga biliar, la neumonía por broncoaspiración y la oclusión del stent. Respecto al DPTVB, DVB-USE tiene el beneficio de ser más accesible en pacientes con ascitis y presenta menos riesgo en pacientes con coagulopatía. Además, al ser un drenaje interno, es más cómodo y menos doloroso para el paciente. Está contraindicado si hay evidencia o sospecha de perforación de la vesícula biliar, en casos de colecistitis enfisematosa grave y en la colecistitis gangrenosa.

Las prótesis metálicas autoexpandibles (PMA) fueron las primeras que se utilizaron para el DVB-USE. Se diseñaron inicialmente para inserciones intraluminales, como puede ser el tratamiento de estenosis. Por lo que pueden ser propensas a la migración y la fuga biliar si se utilizan para comunicar dos vísceras huecas, al no contar con sistemas de anclado específicos. Para salvar estos inconvenientes, se desarrollaron las prótesis de aposición luminal (PAL), especialmente diseñadas para anclar y comunicar dos cavidades separadas tal y como detallamos en el punto 2.2 (11). La primera PAL que se desarrolló y la que más se utiliza para este tipo de procedimientos es la prótesis Axios (Boston Scientific).

La técnica se realiza con un ecoendoscopio lineal que permite visualizar ecográficamente la vesícula biliar desde el antro gástrico o el bulbo duodenal. En los primeros años los sistemas de liberación de las prótesis Axios no contaban con electrocauterio, por lo que requerían varios pasos secuenciales para su inserción. Desde una posición estable se punciona la vesícula con un aguja de 19 G evitando la interposición de vasos mediante ecografía Doppler. Tras la punción se retira el estilete y se puede aspirar bilis para cultivo microbiológico e inyectar contraste para realizar colecistografía. Posteriormente se pasa una guía a través de la aguja, y sobre esa guía se introduce un cistotomo de 6 Fr seguido de un balón biliar de 4 mm que permiten dilatar el trayecto. A continuación, se inserta la prótesis con guía endosonográfica, fluoroscópica y endoscópica. Con el desarrollo de sistemas de inserción con electrocauterio, las prótesis Axios se pueden introducir directamente sobre la guía; e incluso sin punción previa: lo que se conoce como técnica “freehand”, que es la más utilizada actualmente. Las prótesis Axios que se utilizan para el DVB-USE son de 10x15 mm y 10x10 mm. Tras la liberación, se puede insertar prótesis plásticas tipo pigtail coaxiales o dilatar la Axios con un balón hidrostático para acceder a la vesícula (93).

Sobre el manejo de los pacientes con DVB-USE a largo plazo aún hay varias incógnitas. No está claro si la prótesis ha de ser retirada, y si es así en qué momento hacerlo. Tampoco se sabe si puede interferir con una hipotética futura colecistectomía u otras cirugías abdominales.

En la figura 1 se pueden ver ejemplos de drenajes endoscópicos transpapilar y transmural de la vesícula biliar.

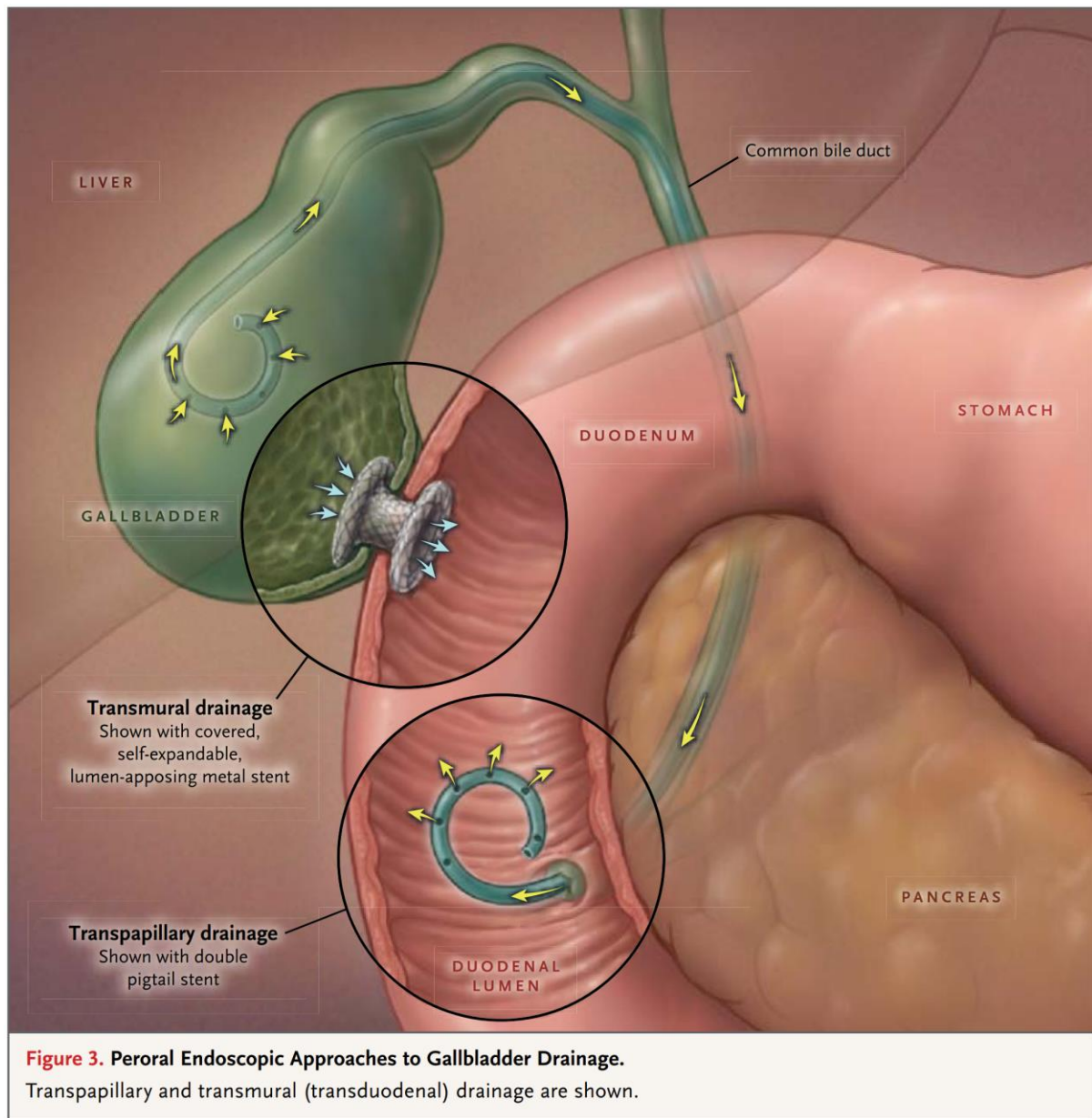


Fig 1: Tomado de: Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. New England Journal of Medicine. 2015 Jul 23;373(4):357–65.

4.4.4. Manejo de la colecistitis en pacientes de edad avanzada.

En estos pacientes, el manejo a medio y largo plazo de las complicaciones de la colelitiasis aún no está claramente establecido. La presencia de colelitiasis aumenta

en relación directa con la edad, estando presente en más del 15% de las personas mayores de 60 años (15). En mayores de 90 años, la prevalencia asciende al 24% en hombres y 35% en mujeres (95). En estos pacientes, además aumenta el riesgo de complicaciones, siendo especialmente frecuente la colecistitis aguda (96). La mortalidad de la colecistitis aguda también es mayor por encima de los 65 años, alcanzando el 6.8% en algunos estudios (70).

Fruto de la disminución de la reserva funcional y la presencia de comorbilidades, la morbilidad y mortalidad de la colecistectomía aumenta con la edad. Siendo el riesgo de muerte 7 veces mayor en pacientes de edad avanzada, y hasta 10 veces mayor en pacientes mayores de 80 años (97). Este riesgo está presente especialmente en el momento agudo, pero también en cirugías programadas (98).

Por otro lado, el manejo conservador sin cirugía en esta población también implica riesgos, ya que la probabilidad de recidiva tras una complicación litiásica es alta si no se lleva a cabo la colecistectomía. Se ha observado un riesgo de recidiva del 38% a los 2 años en pacientes de edad avanzada que no son colecistectomizados (96).

Todos estos datos, unidos al envejecimiento progresivo de la población, recalcan la necesidad de encontrar herramientas que permitan el manejo de esta patología a medio y largo plazo. Ya que, en muchas ocasiones, la colecistectomía no será posible y la actitud expectante implicará demasiado riesgo.

Una alternativa de manejo en estos pacientes podría ser el DPTVB, pero como hemos visto en apartados anteriores mantenerlo a medio plazo es incómodo para el paciente y presenta riesgo de desalojo. El riesgo de recidiva tras la retirada es del 22-47% (89).

El drenaje transpapilar mediante CPRE ha mostrado resultados prometedores a largo plazo en pacientes no candidatos a cirugía. Como muestra el estudio de Maekawa et al: 31 pacientes con una media de edad de 82.19 años que mantuvieron el stent

durante un periodo de entre 1 mes y 5 años sin recurrencia en el 96.5% (99). El principal inconveniente de este procedimiento es la dificultad técnica aún en manos expertas, con tasas de éxito técnico en torno al 80% (100). El DVB-USE presenta mejores tasas de éxito técnico, y además datos prometedores a medio plazo (94). Pero la evidencia es escasa más allá del año de seguimiento.

4.5. Otras complicaciones.

Otras complicaciones menos frecuentes de las litiasis biliares son (101):

- Fístula colecisto-entérica: es más habitual fruto de la erosión progresiva de la pared vesicular por piedras de gran tamaño que en el contexto de una colecistitis aguda. Lo más frecuente es la formación de la fístula a la segunda porción duodenal, seguida del ángulo hepático del colon, el estómago y el yeyuno. Generalmente se diagnostican mediante TC y el tratamiento es quirúrgico.
- Íleo biliar: cuando se produce una fístula colecisto-entérica por una piedra de gran tamaño (>25 mm) se puede producir una obstrucción intestinal. Lo más frecuente es que ocurra a nivel de la válvula ileocecal. Es una complicación rara (0.3-0.5% de los pacientes con colelitiasis), que suele ocurrir en pacientes de edad avanzada. El tratamiento es quirúrgico. Cuando la impactación de la litiasis es a nivel duodenal y condiciona obstrucción al vaciamiento gástrico se conoce como síndrome de Bouveret. En estos casos el tratamiento puede ser endoscópico.

- Síndrome de Mirizzi: piedras impactadas en el infundíbulo vesicular o el conducto cístico pueden comprimir extrínsecamente al colédoco produciendo obstrucción biliar. Esta compresión con el tiempo puede llevar incluso a la formación de una fístula entre la vesícula y el colédoco. Clínicamente se suele manifestar con ictericia, dolor en hipocondrio derecho e incluso fiebre si asocia colangitis. Es complejo de diagnosticar mediante ecografía abdominal o TC, siendo generalmente necesario realizar una colangio-RM. El tratamiento tradicionalmente ha sido quirúrgico, pero en centros especializados el abordaje endoscópico es una posibilidad.

Hipótesis de trabajo

Las hipótesis de trabajo que planteamos en la presente investigación son:

1. El DVB-USE es seguro a largo plazo y disminuye la recurrencia de la patología litiásica en pacientes no subsidiarios de colecistectomía.
2. Combinar DVB-USE y CPRE en una sola sesión no perjudica las tasas de éxito técnico y clínico ni aumenta la proporción de eventos adversos.
3. DVB-USE se asocia a menos eventos adversos que DPTVB.

Objetivos

Se realizaron tres estudios con los siguientes objetivos:

Estudio 1: Seguimiento a largo plazo de pacientes con DVB-USE con PAL.

El objetivo principal del primer estudio es:

1. Analizar los resultados a largo plazo (más allá del año de seguimiento) en pacientes sometidos a DVB-USE con PAL con intención definitiva incluyendo recidiva de patología litiásica y eventos adversos secundarios a las prótesis.

Los objetivos secundarios del primer estudio son:

1. Analizar las visitas a Urgencias, los ingresos hospitalarios y las causas de muerte en pacientes portadores de DVB-USE como tratamiento definitivo por alto riesgo quirúrgico.
2. Analizar la presencia de las prótesis in situ a largo plazo.

Estudio 2: Evaluación de eficacia y seguridad de la combinación de DVB-USE con CPRE en una sola sesión.

Los objetivos principales del segundo estudio son:

1. Evaluar las diferencias de éxito técnico y clínico al combinar DVB-USE con CPRE en una sola sesión.
2. Evaluar las diferencias en eventos adversos al combinar DVB-USE con CPRE en una sola sesión.

El objetivo secundario del segundo estudio es:

1. Evaluar las diferencias en eventos del procedimiento no planeados al combinar DVB-USE con CPRE en una sola sesión.

Estudio 3: Drenaje de la vesícula biliar guiado por ecoendoscopia vs colecistostomía percutánea para el tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

El objetivo principal del tercer estudio es:

1. Comparar la tasa de eventos adversos durante el primer año de DVB-USE vs DPTVB en el tratamiento de colecistitis aguda litiásica en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

Los objetivos secundarios del tercer estudio son:

1. Evaluar el éxito técnico y clínico de DVB-USE vs DPTVB.
2. Evaluar los eventos adversos en los primeros 30 días, escalas de dolor, ingresos no programados, reintervenciones y mortalidad de DVB-USE vs DPTVB.

Material y métodos

Estudio 1: Seguimiento a largo plazo de pacientes con DVB-USE con PAL.

Diseño:

Serie de casos retrospectiva unicéntrica.

Pacientes incluidos:

En una base de datos prospectiva sobre pacientes con PAL en el Hospital Río Hortega de Valladolid, se identificaron aquellos con DVB-USE realizado entre mayo de 2011 y noviembre de 2015. De los cuales analizamos lo que permanecen con la prótesis in situ durante más de 12 meses. De un total de 47 pacientes se excluyen 25 por portar la PAL durante menos de un año, quedando por tanto 22 pacientes. Los motivos de exclusión se detallan en el artículo publicado.

Descripción del procedimiento:

Los procedimientos se llevaron a cabo por 2 endoscopistas expertos en la sala de endoscopia. La sedación fue mediante la administración intravenosa de midazolam y propofol. La técnica se realiza con un ecoendoscopio lineal que permite visualizar endosonográficamente la vesícula biliar desde el antro gástrico o el bulbo duodenal. Desde una posición estable se punciona la vesícula con un aguja de 19 G (Expect; Boston Scientific) evitando la interposición de vasos mediante ecografía Doppler. Tras la punción se pasa una guía de 0.035 pulgadas (Hydra Jagwire; Boston Scientific) a través de la aguja. Dependiendo del tipo de PAL utilizada varía la técnica de inserción. Si se utiliza una PAL convencional (Axios, Boston Scientific), sobre la guía se introduce un cistotomo de 6 Fr (Cysto-Gastro-Set, Endo-flex) seguido de un balón biliar de 4 mm (Hurricane, Boston Scientific) que permiten dilatar el trayecto. A

continuación, se inserta la prótesis con guía endosonográfica, fluoroscópica y endoscópica. Si se emplea una PAL con electrocauterio (Hot Axios, Boston Scientific), la prótesis se puede insertar directamente sobre la guía; e incluso sin punción previa: lo que se conoce como técnica “freehand”. Las prótesis Axios que se utilizaron fueron de 10x15 mm y 10x10 mm. La inserción de prótesis plásticas tipo pigtail coaxiales (Boston Scientific) o la dilatación de la PAL con un balón hidrostático (Controlled Radial Expansion balloon dilator; Boston Scientific) fueron realizadas a criterio del endoscopista.

Aspectos éticos:

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega.

Estudio 2: Evaluación de eficacia y seguridad de la combinación de DVB-USE con CPRE en una sola sesión.

Diseño:

Estudio de cohortes retrospectiva unicéntrica.

Pacientes incluidos:

En una base de datos prospectiva sobre pacientes con PAL en el Hospital Río Hortega de Valladolid, se identificaron aquellos con DVB-USE realizado entre junio de 2011 y agosto de 2018. Dividimos a los pacientes en dos grupos:

- Grupo A: pacientes con únicamente DVB-USE.
- Grupo B: pacientes que requerían drenaje de la vesícula y la vía biliar, por lo que se realizó DVB-USE y CPRE en la misma sesión.

Los criterios de exclusión fueron:

- CPRE o DVB-USE realizados como rescate del otro: por ejemplo, drenaje transcístico como rescate de DVB-USE fallido o viceversa.
- Drenaje biliar por ecoendoscopia realizado en la misma sesión.
- CPRE realizada 5 días antes o después del DVB-USE.
- Pacientes incluidos en ensayos clínicos.

En total se realizó DVB-USE a 109 pacientes en el periodo de estudio. De los cuales 37 presentaban al menos un criterio de exclusión. Quedando, por tanto, 71 pacientes: 34 en el grupo A y 37 en el grupo B.

Descripción del procedimiento:

Los procedimientos se llevaron a cabo por 2 endoscopistas expertos en la sala de endoscopia. La sedación fue mediante la administración intravenosa de midazolam y propofol. Cuando los pacientes presentaban indicación de CPRE y DVB-USE se realizaron las dos técnicas: primero la CPRE seguida del DVB-USE. La colangiopancreatografía retrograda endoscópica se llevó a cabo con un endoscopio de visión lateral (TJF-Q180V; Olympus Europa, Hamburg, Germany) siguiendo la técnica estándar. Cuando fue necesario se realizó esfinterotomía, extracción de litiasis y/o colocación de prótesis. Cuando hubo alto riesgo de pancreatitis post-CPRE se insertó prótesis pancreática y/o se administró indometacina rectal. Tras el procedimiento, en caso de síntomas o signos sugestivos de pancreatitis post-CPRE se solicitaron amilasa y lipasa séricas.

DVB-USE se realizó según la descripción en el estudio 1. La técnica varió durante el periodo de estudio al ir cambiando las prótesis disponibles. Hasta agosto de 2015, se utilizaron las PAL convencionales. A partir de septiembre de 2015 se comenzaron a emplear las prótesis Axios con electrocauterio (Hot Axios). La técnica “free hand” se empleó con más frecuencia a partir de junio de 2016.

Aspectos éticos:

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega.

Estudio 3: Drenaje de la vesícula biliar guiado por ecoendoscopia vs colecistostomía percutánea para el tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

Diseño:

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico.

Pacientes incluidos:

En 5 centros de alto volumen, se reclutan de forma consecutiva aquellos pacientes $\geq$ 18 años con colecistitis aguda litiásica moderada o grave con alto riesgo quirúrgico. Los pacientes fueron aleatorizados a la realización de DVB-USE o DPTVB 4-6 horas tras el diagnóstico. De un total de 665 pacientes: 545 fueron candidatos a colecistectomía, 40 cumplían al menos un criterio de exclusión y 80 fueron aleatorizados. Cuarenta pacientes se incluyeron en el grupo de DVB-USE, siendo uno excluido posteriormente por la presencia de cáncer de vesícula biliar. Los otros 40 pacientes fueron asignados al grupo de DPTVB. Los pacientes fueron incluidos entre agosto de 2014 y febrero de 2018.

Descripción del procedimiento:

La técnica de DVB-USE se realizó según lo descrito en el estudio 1. El DPTVB fue realizado por radiólogos expertos, con al menos 50 procedimientos de experiencia. Con anestesia local, el abordaje preferido fue transhepático para minimizar el riesgo de fuga biliar. Entre el octavo y el noveno espacio intercostal se insertó un catéter doble pigtail de 8.5 Fr (Cook Medical, EE. UU.), con guía ecográfica y fluoroscópica. Tras ello, el catéter se conecta a una bolsa externa.

Aquellos pacientes con DVB-USE fueron programados para una colecistoscopia un mes tras el procedimiento. Bajo sedación, con un gastroscopio se accedió por la prótesis con el fin de valorar la presencia de litiasis en la vesícula. En caso de observarse alguna piedra fueron extraídas. Si tras ello la vesícula quedó limpia, se retiró la PAL con pinza de diente de ratón (FG-42-1, Olympus, Tokio, Japón), para posteriormente insertar una prótesis doble pigtail de 7 Fr con intención definitiva. En caso de no quedar limpia la vesícula se programó una nueva colecistoscopia un mes después. Este proceso se repitió hasta que la vesícula hubiese quedado sin litiasis y se hubiese podido retirar la PAL. En caso de que el paciente fuese demasiado frágil o mayor para endoscopias adicionales, las prótesis se dejaron de forma definitiva. En los pacientes con DPTVB se realizó un colecistograma un mes después del procedimiento inicial. En caso de que el conducto cístico estuviese permeable, se cerró el drenaje de colecistectomía para posteriormente retirarlo o dejarlo in situ. En caso de que el cístico no estuviese permeable, se mantuvo el drenaje de colecistostomía de forma definitiva.

Aspectos éticos:

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega.

Estudios publicados

Estudio 1.

Yuste RT, García-Alonso FJ, Sánchez-Ocana R, Cimavilla M, Herrero IP, Carbajo AY, Sanz MB, Higuera CS, Pérez-Miranda M. Safety and clinical outcomes of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage with lumen-apposing metal stents in patients with dwell time over one year. *Ann Gastroenterol*. 2019 Sep-Oct;32(5):514-521. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0395> Epub 2019 Jun 20. PMID: 31474799; PMCID: PMC6686095.

Estudio 2.

Torres Yuste R, Garcia-Alonso FJ, Sanchez-Ocana R, Cimavilla Roman M, Peñas Herrero I, Carbajo AY, De Benito Sanz M, Mora Cuadrado N, De la Serna Higuera C, Perez-Miranda M. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage combined with endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the same session. *Dig Endosc.* 2020 May;32(4):608-615. <https://doi.org/10.1111/den.13562> Epub 2019 Nov 22. PMID: 31608503.

Estudio 3.

Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, Pérez-Miranda M, Ogura T, Chan SM, Serna-Higuera C, Omoto S, Torres-Yuste R, Tsuchiya T, Wong KT, Leung CH, Chiu PWY, Ng EKW, Lau JYW. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). Gut. 2020 Jun;69(6):1085-1091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319996> Epub 2020 Mar 12. PMID: 32165407.

Conclusiones

En base a los objetivos descritos previamente las conclusiones son:

1. Analizar los resultados a largo plazo (más allá del año de seguimiento) en pacientes sometidos a DVB-USE con PAL con intención definitiva incluyendo recidiva de colecistitis, patología biliar, y eventos adversos secundarios a las prótesis.
 - De los 22 pacientes durante un seguimiento medio de 24.4 meses (IQR: 18.2-42.4; rango 12.3-62.4), uno (4.5%) presentó un nuevo ingreso hospitalario por patología litiásica: 2 episodios de colangitis con coledocolitiasis. Otro paciente fue ingresado por ictericia obstructiva con colangitis secundarias a una neoplasia pancreática. Ningún paciente sufrió nuevos episodios de colecistitis aguda durante el seguimiento.
 - No se observaron eventos adversos atribuibles a las PAL durante el seguimiento.
2. Analizar las visitas a Urgencias, los ingresos hospitalarios y las causas de muerte en pacientes portadores de DVB-USE como tratamiento definitivo por alto riesgo quirúrgico.
 - Durante el seguimiento 12 pacientes (54.5%) acudieron a Urgencias un total de 34 veces con una mediana de 1 visita/paciente (IQR: 0-3; rango 0-7). Hubo 36 ingresos hospitalarios con una mediana de 1 ingreso hospitalario/paciente (IQR 0-3; rango 0-9). De los 22 pacientes, 14 (63.6%) fallecieron durante el seguimiento: uno de ellos por progresión de un cáncer de páncreas, el resto por causas no biliares.
3. Analizar la presencia de las prótesis in situ al menos 3 meses tras la inserción.

- En 15 pacientes (68%) fue posible obtener una prueba de imagen pasados 3 meses tras la inserción de la PAL. En el 100% de los casos se demostró la presencia de la prótesis, con una mediana de 607 días desde la inserción (IQR: 463-938; rango 186-1566).
4. Evaluar las diferencias de éxito técnico y clínico al combinar DVB-USE con CPRE en una sola sesión.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito técnico (97.1% vs 97.3%, $p = 1$) ni clínico (88.2% vs 94.6%: $p = 0.42$) del DVB-USE entre el grupo A y el grupo B.
 - El éxito técnico de la CPRE en el grupo B fue del 100%.
5. Evaluar las diferencias en eventos adversos al combinar DVB-USE con CPRE en una sola sesión.
- La tasa de eventos adversos en ambos grupos fue similar ($p = 1$): 5 (14.7%) en el grupo A frente a 5 en el grupo B (13.5%). En el grupo B hubo dos eventos adversos graves (5.4%): un caso de neumonía por broncoaspiración y un caso de hemoperitoneo y neumoperitoneo que requirió intervención quirúrgica. En el grupo A no hubo eventos adversos graves.
6. Evaluar las diferencias en eventos del procedimiento no planeados al combinar DVB-USE con CPRE en una sola sesión.
- En el grupo A hubo más eventos del procedimiento no planeados (29.4% vs 8.1%; $p = 0.03$). Esta diferencia probablemente sea secundaria a la curva

de aprendizaje y la progresiva simplificación de la técnica de DVB-USE, ya que se observaron más eventos no planeados en los primeros 36 pacientes (10 casos, 27.8%) que en los 35 siguientes (3 casos; 8.6%); $p = 0.03$.

7. Comparar la tasa de eventos adversos durante el primer año de DVB-USE vs DPTVB en el tratamiento de colecistitis aguda litíásica en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

- Los eventos adversos durante el primer año fueron más frecuentes en el grupo de DPTVB que en el de DVB-USE (77.5% vs 25.6%; $p < 0.001$).
- Durante el primer año de seguimiento fue más frecuente la recurrencia de la colecistitis aguda en el grupo de DPTVB que en el DVB-USE (20% vs 2.6%; $p = 0.029$).

8. Evaluar el éxito técnico y clínico de DVB-USE vs DPTVB.

- Entre DVB-USE y DPTVB no hubo diferencias en cuanto al éxito técnico (97.4% vs 100%; $p = 0.494$) ni clínico (92.3% vs 92.5%; $p = 1$).

9. Evaluar los eventos adversos en los primeros 30 días, escalas de dolor, ingresos no programados, reintervenciones y mortalidad de DVB-USE vs DPTVB.

- Los eventos adversos durante los primeros 30 días fueron más frecuentes en el grupo de DPTVB que en el de DVB-USE (47.5% vs 12.8%; $p = 0.001$).
- En las escalas de dolor se observaron diferencias estadísticamente significativas en favor del DVB-USE en los días 0 ($p = 0.042$), 1 ($p = 0.013$) y 2 ($p = 0.023$).

- Hubo más ingresos no programados en el grupo DPTVB que en el de DVB-USE (50% vs 15.4%; $p = 0.002$).
- Hubo más reintervenciones por recurrencia de la colecistitis aguda en el grupo DPTVB que en el de DVB-USE (30% vs 2.6%; $p = 0.001$).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad en los primeros 30 días (DVB-USE 7.7% vs DPTVB 10%; $p = 1$).

Discusión

Esta tesis tiene el objetivo de investigar distintos aspectos del DVB-USE. Por un lado, el estudio 1 es el primer trabajo publicado que evalúa el seguimiento más allá del año en pacientes con este tipo de drenajes. El estudio 2 nos ha permitido evaluar por primera vez la combinación de CPRE y DVB-USE en una sola sesión. Mientras que el estudio 3 es el primer ensayo clínico que compara dos de las alternativas a la colecistectomía en pacientes de alto riesgo quirúrgico: el DVB-USE y DPTVB.

El progresivo envejecimiento de la población occidental y la alta prevalencia de complicaciones litíasicas en edades avanzadas auguran un aumento progresivo de los casos de colecistitis aguda en nuestro medio. Si a eso unimos la ausencia de claras directrices en las guías de práctica clínica de manejo a medio y largo plazo en pacientes no candidatos a colecistectomía, consideramos de especial relevancia la presente investigación.

En el estudio 1 se identificaron los pacientes con prótesis in situ durante al menos 12 meses de una base de datos prospectiva sobre pacientes con PAL. Esta base incluía datos demográficos y del procedimiento. Realizamos el seguimiento mediante revisión de historias clínicas, pruebas de imagen, endoscopia y contacto telefónico.

Como se mencionó previamente, es importante recalcar la complejidad de manejo de esta población. Lo cual se ve representada en el hecho de que el 25.5% de los pacientes del estudio 1 fallecieron antes de cumplir el primer año de seguimiento. Y del resto, el 63.6% perecieron posteriormente por causas no litíasicas. La colecistitis aguda presenta alta mortalidad en pacientes de edad avanzada, y el riesgo de recidiva en aquellos que no son sometidos a colecistectomía es elevado: hasta un 38% a los dos años de seguimiento (70,96). El objetivo del DVB-USE es controlar el proceso agudo y disminuir el riesgo de recidiva en pacientes no subsidiarios de colecistectomía. En nuestro estudio, aunque se trata de una cohorte pequeña, se ha

observado un efecto llamativo sobre los ingresos por patología litiásica: únicamente un paciente (4.5%) ha requerido dos hospitalizaciones por colangitis con una mediana de seguimiento de 24.4 meses. Esta proporción es parecida al 4% observado en cohortes mayores de pacientes sometidos a colecistectomía con un seguimiento de 2 años (96). Datos semejantes se han observado en otros estudios con DVB-USE: como muestra el metaanálisis publicado por Kalva *et al* con una recurrencia del 4.05% (102). Recientemente se ha publicado un trabajo similar al estudio 1 realizado por el Hospital de Alicante: 50 pacientes con una mediana de seguimiento de 25 meses tras DVB-USE con Hot Axios. Presentaron recidiva de la colecistitis aguda 2 pacientes (4%). Si bien es cierto que la proporción de eventos biliares en dicha serie fue mayor: 9 en 6 pacientes (11.1%), la mayoría durante el primer año de seguimiento (103). Estos datos sugieren que el DVB-USE podría ayudar a prevenir nuevos episodios de colecistitis aguda, e incluso otros eventos biliares, en estos pacientes.

En el estudio 2 pudimos comparar por primera vez el DVB-USE con DVB-USE combinado con CPRE en una sola sesión. Para centrarnos en el objetivo del estudio, excluimos aquellos pacientes con algún otro procedimiento biliar adicional, CPRE en los días previos o posteriores al DVB-USE y aquellos en el que el DVB-USE o la CPRE fue como consecuencia del fallo del otro. El 12-13% de los pacientes con colecistitis aguda presentan coledocolitiasis concomitante (82,83). Por ello con frecuencia es necesario tratar ambos procesos durante el mismo ingreso. Llevar a cabo el drenaje de la vía biliar y la vesícula en una misma sesión evita una segunda sedación en pacientes con comorbilidades y/o edad avanzada, como muestra la mediana de edad por encima de los 84 años en nuestra cohorte. Este abordaje no se restringe únicamente a la patología litiásica, ya que también es aplicable en otros escenarios, como son las obstrucciones biliares malignas complejas.

El éxito técnico y clínico global del DVB-USE en el estudio 2 fue del 97.2% y 91.7% respectivamente. Cifras similares a las obtenidas en el estudio 3: éxito técnico del 97.4% y clínico del 92.5%. Estos datos están en la línea de otros trabajos realizados, como recoge una revisión sistemática de 226 pacientes publicada en el año 2018 con tasas de éxito técnico y clínico del 95.1% y 96.6% (104). Siddiqui *et al* publicaron un estudio multicéntrico con 102 pacientes comparando distintas técnicas de drenaje de la vesícula biliar mostró tasas de éxito técnico y clínico del 94 % y 90% en el grupo de DVB-USE (85). En nuestra investigación no observamos que la realización de CPRE en la misma sesión que el DVB-USE perjudicase las tasas de éxito técnico ni clínico, ni que fuesen discordantes con lo publicado hasta ahora en literatura. Lo cual nos lleva a pensar que, en centros expertos, pueda ser una estrategia beneficiosa para el paciente.

En el estudio 3 se aleatorizaron los pacientes con colecistitis aguda y alto riesgo quirúrgico a la realización de DVB-USE o DPTVB, con seguimiento prospectivo posterior durante 1 año. Esta investigación nos ha permitido mostrar la alta eficacia de ambas técnicas, con tasas de éxito técnico y clínico superiores al 95% y 90% respectivamente. Con este trabajo se ha evidenciado que, tras un año, DVB-USE disminuye la tasa de eventos adversos, la recurrencia de colecistitis aguda, las reintervenciones y los ingresos no planeados. Además, hemos observado beneficios en el corto plazo como son la reducción de los eventos adversos en los primeros 30 días, el dolor tras el procedimiento y los requerimientos analgésicos. Previamente se habían publicado estudios retrospectivos que obtuvieron resultados en la misma línea. En todos se observaron tasas comparables de éxito técnico y clínico entre ambas técnicas. Pero, en favor del DVB-USE, dos de ellos mostraron menos reingresos, tres menos reintervenciones y uno menos eventos adversos al año de seguimiento (105–

108). Un metaanálisis con 495 pacientes reveló menos eventos adversos, estancia hospitalaria más corta, menos reintervenciones y menos ingresos no programados en favor de DVB-USE frente a DPTVB (109). Toda esta evidencia nos lleva a pensar que DVB-USE es preferible como alternativa a la colecistectomía en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Reservando el DPTVB con anestesia local para pacientes críticos, en los cuales la sedación para un procedimiento endoscópico puede entrañar mayores riesgos. En estos casos sería posible valorar la internalización del drenaje en un segundo tiempo, como terapia definitiva con el objetivo de evitar recidivas (110). Aunque no ha sido en la presente tesis, otras publicaciones han comparado el DVB-USE con el drenaje transcístico de la vesícula biliar mediante CPRE. Numerosos factores pueden condicionar, aún en manos expertas, la dificultad para canular el cístico de forma selectiva y avanzar una guía a su través, como son su posible inserción baja, reducido calibre, tortuosidad y/u obstrucción por litiasis. Esto supone que en los estudios realizados hasta la fecha se hayan observado beneficios en términos de éxito técnico, éxito clínico y recurrencia en favor del DVB-USE. Como muestra la revisión sistemática y metaanálisis de Rajesh Krishnamoorthi *et al* publicado en 2020: OR agrupado del 5.22 para éxito técnico (95% CI 2.03–13.44; $p = 0.0006$; $I^2 = 20\%$), 4.16 para éxito clínico (95% CI 2.00–8.66; $p = 0.0001$; $I^2 = 19\%$) y 0.33 para recurrencia (95% CI 0.14–0.79; $p = 0.01$; $I^2 = 0\%$), sin mostrar diferencias en eventos adversos (111). Otra revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2020 demostró mejores tasas de éxito técnico (95.3% vs. 83.0%, $p = 0.001$) y clínico (96.7 % vs. 88.1 %, $p = 0.001$) en favor del DVB-USE (112). Sin embargo, el drenaje transcístico tiene sus beneficios, como son el menor coste y la menor alteración anatómica que supone respecto al DVB-USE. Por lo que puede ser preferible en pacientes que vayan a ser sometidos a colecistectomía de forma diferida. También

presenta menor riesgo hemorrágico al no precisar esfinterotomía, por lo que puede ser una buena primera opción en pacientes con coagulopatía o tratamiento anticoagulante.

El drenaje por ecoendoscopia de la vesícula biliar es una técnica compleja que se realiza habitualmente en pacientes frágiles, por lo que no está exenta de eventos adversos, aún en manos expertas. En el estudio 3 se evaluaron los eventos en los primeros 30 días, que fueron más frecuentes en el grupo de DPTVB (12.8% vs 47.5%, $p = 0.001$). El objetivo principal de este trabajo fue valorar la tasa de eventos adversos durante el primer año de seguimiento, ocurriendo en un 25.6% de los pacientes. Esta cifra fue significativamente menor que la observada en el grupo de drenaje percutáneo, con un 77.5% ($p < 0.001$). De los 10 ocurridos en el grupo del DVB-USE, la mitad fueron atribuibles a las prótesis y dos llevaron al fallecimiento del paciente (2 neumonías). Tres de los eventos reportados fueron coledocolitiasis que requirieron CPRE, siendo cuestionable su atribución al DVB-USE. Por otro lado, hubo un caso de perforación, pero ninguno de migración ni sangrado. Si revisamos otros estudios evaluando la tasa de eventos adversos advertimos datos sensiblemente menores: el metaanálisis de Kalva *et al* recogió una tasa de complicaciones global del 18.31% (95% CI; 13.49-23.68) y del 8.16% (95% CI; 4.03-14.96) atribuidos a las PAL (102). En la evidencia recogida hasta ahora llama la atención lo relativamente seguro que se muestra el procedimiento en términos de sangrado. Al contrario de lo recogido en otras indicaciones de las PAL, como es el drenaje de colecciones pancreáticas (113). Una hipótesis para explicarlo sería que la vesícula biliar, al contrario que las colecciones pancreáticas, es una cavidad natural que no colapsa por completo sobre la prótesis, y en caso de hacerlo el sobrecrecimiento progresivo podría contribuir a prevenir eventos hemorrágicos. Anderloni *et al* publicaron una serie de 4 pacientes

en que hubo que realizar DVB-USE emergente con coagulopatía y/o anticoagulación activa, sin observarse sangrados significativos posteriores (114). No obstante, el riesgo existe, tal y como muestra el 5.63% de tasa de sangrado en relación con las PAL observado en el estudio 2. Por lo que es recomendable suspender los tratamientos anticoagulantes y corregir los problemas de coagulación antes del procedimiento siempre que la situación clínica lo permita.

En el estudio 1 hubo eventos adversos durante el primer año de seguimiento: 2 disfunciones, 2 migraciones y una hemorragia fatal. Sin embargo, en los 22 pacientes con seguimiento superior al año no se observó ningún evento atribuible a las PAL, con una mediana de seguimiento de 24.4 meses. Lo cual nos lleva a pensar que DVB-USE probablemente sea seguro a largo plazo, ya que los eventos adversos observados en nuestros estudios fueron únicamente durante el primer año de seguimiento. Al respecto de esto, en la publicación de Martinez-Moreno *et al* mostraron que, aunque los eventos adversos fueron aumentando a lo largo del estudio (18% el primer año, 20% a los 2 años y 26% a los 3 años), solo se observaron complicaciones sintomáticas durante el primer año, aumentando posteriormente la cifra a expensas de eventos asintomáticos (103).

En el estudio 2, un hallazgo notable fue la ausencia de diferencias en las tasas de eventos adversos entre ambos grupos. Al ser el DVB-USE y la CPRE procedimientos complejos, supusimos que la suma de los dos podría aumentar las tasas de incidencias técnicas y complicaciones. Sin embargo, se registraron eventos adversos en un 14.7% de los pacientes del grupo de DVB-USE y CPRE, frente al 13.5% del grupo de DVB-USE, sin diferencias estadísticamente significativas. Estos datos son similares a los recogidos en publicaciones previas y posteriores (85,102,104,112).

Tras las 29 esfinterotomías realizadas en el grupo B hubo 2 sangrados (6.9%): dentro del 0.3-9.6% descrito en la literatura (5).

Tal y como detallamos previamente, el procedimiento, aún en manos expertas, es complejo: presenta riesgo de migración, disfunción o incluso intervención quirúrgica. Aunque, a lo largo de los años, se han simplificado los pasos a seguir en el DVB-USE. Lo cual nos hace pensar que la expansión del procedimiento a centros de volumen medio, manteniendo adecuadas tasas de éxito técnico y clínico, pueda ser posible. Esta progresiva evolución de la técnica se pone de manifiesto en el estudio 2, donde se observó una menor tasa de eventos no planeados del procedimiento a lo largo de los años, siendo también un factor relevante la lógica curva de aprendizaje: se registraron 10 eventos en los primeros 36 casos (27.8%) frente a 3 en los siguientes 35 (8.6%), $p = 0.03$.

No hay que obviar las limitaciones que tiene la presente investigación. Por un lado, en los estudios 1 y 2 todos los procedimientos fueron llevados a cabo por dos endoscopistas expertos en ecoendoscopia terapéutica de un centro de alto volumen. Por lo que, aunque el uso de la técnica está cada vez más extendido, es difícil extrapolar los resultados a otros centros sin estas características. El estudio 3 salvó esta limitación parcialmente, al desarrollarse en 5 centros de 3 países diferentes. Pero todos los centros eran de alto volumen y tanto radiólogos como endoscopistas eran expertos en las respectivas técnicas. Otra limitación es que en los tres trabajos se usaron prótesis de aposición luminal tipo Axios, por lo que no podemos asumir que los resultados fuesen los mismos con otro tipo de PAL. Por otro lado, al ser los dos primeros estudios retrospectivos, existe riesgo de haber infraestimado las tasas de eventos adversos. Esto lo hemos intentado compensar mediante una búsqueda exhaustiva en las historias clínicas y contacto telefónico con los pacientes y/o sus

familiares. Con respecto a las migraciones, en la cohorte del estudio 1, con un seguimiento medio de 607 días se dispuso de prueba de imagen al menos 3 meses tras el procedimiento en 15 pacientes, viendo la prótesis in situ en el 100%. Existe por tanto discordancia entre el seguimiento clínico y el radiológico. Inicialmente pensamos que, fruto del propio diseño de la prótesis y el sobrecrecimiento a su alrededor, sería un evento poco probable a largo plazo. Y en caso de producirse, sería sintomático. No obstante, estudios recientes han notificado casos de migraciones tardías asintomáticas. Si bien es cierto que tampoco condicionaron recidiva de la colecistitis aguda, por lo que es cuestionable su relevancia clínica (103). Otra limitación es que en el estudio 2 el tamaño de ambos grupos puede no ser lo suficientemente grande para descartar diferencias en términos de éxito y eventos adversos. Sin embargo, la semejanza entre ambas cohortes sugiere que es poco probable que se encontrasen diferencias notables con grupos mayores. El estudio 3 tiene la limitación de no poder comparar DVB-USE y DPTVB más allá del año. No obstante, otros estudios incluyendo el estudio 1 sugieren que los principales eventos adversos de DVB-USE se producen durante el primer año de seguimiento. Además, a los 12 meses el 77.5% de los pacientes del grupo de drenaje percutáneo ya habían tenido alguna complicación incluyendo un 45% de desalojos, por lo que es probable que si se alargase el seguimiento las diferencias entre ambos grupos fuesen mayores. Esta proporción de desalojos es mayor que la descrita en estudios previos (115). Probablemente porque en nuestra investigación los pacientes, al no ser candidatos a colecistectomía tras resolución del episodio agudo, mantuvieron el drenaje a largo plazo. En el tercer estudio no hubo comparativa en términos de coste-efectividad: el procedimiento de DPTVB es más barato que DVB-USE, pero supone más coste en

términos de reingresos y reintervenciones. Por lo que en conjunto no es posible saber cuál sería más coste-efectivo.

En resumen, el drenaje por ecoendoscopia de la vesícula biliar es un procedimiento eficaz y seguro que permite el tratamiento de pacientes con colecistitis aguda no subsidiarios de colecistectomía. Se ha mostrado superior en términos de eventos adversos al drenaje percutáneo. A largo plazo, los datos apuntan a que también es seguro como drenaje definitivo y podría prevenir eventos biliares posteriores. Además, su combinación con CPRE en un mismo procedimiento es factible y segura, permitiendo así tratar a pacientes con colecistitis aguda y coledocolitiasis concomitante en un mismo acto anestésico. No obstante, son necesarios estudios prospectivos futuros para confirmar varios de los hallazgos de la presente tesis.

Bibliografía

1. Jones AL, Schmucker DL, Renston RH, Murakami T. The Architecture of Bile Secretion A Morphological Perspective of Physiology.
2. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol*. 2016 Jul 1;6(3):1549–77.
3. Frierson HF. The Gross Anatomy and Histology of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, Vaterian System, and Minor Papilla. *Am J Surg Pathol*. 1989 Feb;13(2):146–62.
4. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Vol. 48, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2016. p. 657–83.
5. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Vol. 52, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 127–49.
6. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010 Mar;71(3):446–54.
7. Tsou YK, Lin CH, Liu NJ, Tang JH, Sung KF, Cheng CL, et al. Treating delayed endoscopic sphincterotomy-induced bleeding: Epinephrine injection with or without thermotherapy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(38):4823–8.
8. Stapfer M, Rick Selby R, Stain SC, Katkhouda N, Parekh D, Jabbour N, et al. Management of Duodenal Perforation After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Sphincterotomy. Vol. 232, *ANNALS OF SURGERY*. 2000.
9. Cirocchi R, Kelly MD, Griffiths EA, Tabola R, Sartelli M, Carlini L, et al. A systematic review of the management and outcome of ERCP related duodenal perforations

- using a standardized classification system. Vol. 15, Surgeon. Elsevier Ltd; 2017. p. 379–87.
10. Behrens A, Kreuzmayr A, Manner H, Koop H, Lorenz A, Schaefer C, et al. Acute sedation-associated complications in GI endoscopy (ProSed 2 Study): Results from the prospective multicentre electronic registry of sedation-associated complications. *Gut*. 2019 Mar 1;68(3):445–52.
 11. Binmoeller KF, Shah J. A novel lumen-apposing stent for transluminal drainage of nonadherent extraintestinal fluid collections. *Endoscopy*. 2011;43(4):337–42.
 12. Lakhtakia S. Complications of diagnostic and therapeutic Endoscopic Ultrasound. Vol. 30, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. Bailliere Tindall Ltd; 2016. p. 807–23.
 13. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Hepatology*. 1997;26(4):809–18.
 14. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and Ethnic Differences in Gallbladder Disease in the United States.
 15. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and Ethnic Differences in Gallbladder Disease in the United States.
 16. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement*. Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 49–53.
 17. Jensen KH, Jø T, Røgsen). Incidence of Gallstones in a Danish Population. Vol. 100, *GASTROENTEROLOGY*. 1991.
 18. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Original Articles Factors Associated With Gallstone Disease in the MICOL Experience. 1997.
 19. Barbara L, Sama C, Maria Morselli Labate A, Taroni F, Roda E. A Population Study on the Prevalence of Gallstone Disease: The Sirmione Study ARMANDO PUCI,

- FRANCO FORMENTINI, SILVIA COLASANTI AND FRANCESCO NARDIN ANNA GIULIA RUSTICALI, DAVIDE FESTI, CARLO SAPIO. Vol. 7. 1987.
20. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, et al. Gallstones Genetics Versus Environment. 2002.
 21. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1138–43.
 22. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Becker C, Franke A, Von Eller-Eberstein H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet*. 2007 Aug;39(8):995–9.
 23. Nervi F, Miquel JF, Alvarez M, Ferreccio C, García-Zattera MJ, González R, et al. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol*. 2006 Aug;45(2):299–305.
 24. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for gallstone formation – a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis*. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Oct 2;51(10):1239–48.
 25. Stampfer MJ, Maclure M, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity 3 [Internet]. 1992. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/55/3/652/4715171>
 26. 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 Dec;58(6):2133–41.
 27. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone Formation During Weight-Reduction Dieting [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
 28. 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 Aug;86(8):1000–5.
29. Liu B, Beral V, Balkwill A. Childbearing, breastfeeding, other reproductive factors and the subsequent risk of hospitalization for gallbladder disease. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):312–8.
 30. Racine A, Bijon A, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: A prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2013 Apr 16;185(7):555–61.
 31. Ståhlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: Reduced activity of cholesterol 7 α -hydroxylase. *Hepatology*. 1995 Apr;21(4):1025–30.
 32. Dowling RH, Urphyb GMM, Wassb JAH. *Digestion* 1993;54(suppl I): 107-120
Gallstones during Octreotide Therapy.
 33. Porter R, Porter D. In sickness and in health : the British experience, 1650-1850. Fourth Estate; 1988. 324 p.
 34. Lapidus A, Bångstad M, Åström M, Muhrbeck O. The Prevalence of Gallstone Disease in a Defined Cohort of Patients With Crohn's Disease. 1999.
 35. Brink MA, Frederik J, Slors M, Keulemans YCA, Mok KS, Rudi De Waart D, et al. Enterohepatic Cycling of Bilirubin: A Putative Mechanism for Pigment Gallstone Formation in Ileal Crohn's Disease.
 36. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close Relation Between Cirrhosis and Gallstones Cross-sectional and Longitudinal Survey [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 37. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease. *JAMA Intern Med*. 2013 Jul 8;173(13):1222–8.

38. Rotter KP, Larraín CG. Gallstones in spinal cord injury (SCI): A late medical complication? *Spinal Cord*. 2003 Feb 1;41(2):105–8.
39. Pitt HA, Angeles L, Mann LL, Joel Rosiyn CJ. From the Departments of Surgery, Radiology, and Pediatrics, UCLA School of Medicine, Los Angeles, and the Surgical Service, Sepulveda Veterans Administration Medical Center.
40. Quigley EMM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin' RS. SPECIAL REPORTS AND REVIEWS Hepatobiliary Complications of Total Parenteral Nutrition. *GASTROENTEROLOGY*. 1993.
41. Simon JA, Hudes ES. Serum Ascorbic Acid and Gallbladder Disease Prevalence Among US Adults The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
42. Erichsen R, Frøslev T, Lash TL, Pedersen L, Sørensen HT. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2011 Jan 15;173(2):162–70.
43. 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 [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
44. 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 Dec 1;123(6):1823–30.
45. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results from a Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2016 Jan 1;150(1):156-167.e1.
46. Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of Gallstones [Internet]. 1993. Available from: <https://annals.org/>
47. Frossard JL, Morel PM. Detection and management of bile duct stones. Vol. 72, *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010. p. 808–16.

48. Louis Frossard J, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty O, Giostra E, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. 2000.
49. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472–91.
50. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
51. Moller 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 Oct 1;149(10):1008–14.
52. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61.
53. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis [Internet]. Vol. 371, www.thelancet.com. 2008. Available from: www.thelancet.com
54. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 SUPPL. 2).
55. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis A Systematic Review Inclusion Criteria for Articles. Vol. 33, *Pancreas* &. 2006.
56. Lerch MM, Saluja AK, Rijnzl M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic Duct Obstruction Pancreatitis in the Opossum Triggers Acute Necrotizing. Vol. 104, *GASTROENTEROLOGY*. 1993.
57. Saik RP, Diego S, Gerson Greenburg CA, Farris JM, Gerald Peskin CW. Spectrum of Cholangitis.

58. Buxbaum JL, Buitrago C, Lee A, Elmunzer BJ, Riaz A, Ceppa EP, et al. ASGE guideline on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2021 Aug 1;94(2):207-221.e14.
59. Roslyn JJ, Thompson JE. Roles of Lithogenic Bile and Cystic Duct Occlusion in the Pathogenesis of Acute Cholecystitis.
60. Kaminski DL. Arachidonic Acid Metabolites in Hepatobiliary Physiology and Disease.
61. Kaminski D, Deshpande Y, Thomas L, Qualy J, Blank W, Kaminski DL. Effect of Oral Ibuprofen on Formation of Prostaglandins E and F by Human Gallbladder Muscle and Mucosa. Vol. 30, *Digestive Diseases and Sciences*. 1985.
62. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Juan ;, Diaz C, Csendes P, et al. Simultaneous Bacteriologic Assessment of Bile From Gallbladder and Common Bile Duct in Control Subjects and Patients With Gallstones and Common Duct Stones [Internet]. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
63. Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. From the Departments of Surgery. JJKiewiet@amc.uva.nl) q RSNA [Internet]. 2012;264(3):4–129. Available from: <http://radiology.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/radiol.12111561/-/DC1>
64. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan 1;25(1):41–54.
65. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. Vol. 92, *British Journal of Surgery*. 2005. p. 1241–7.
66. 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. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* 2008 Jul;22(7):1620–4.

67. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Descriptive review of acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative epidemiological study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jun 1;24(6):319–28.
68. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jun 1;24(6):338–45.
69. Nielsen LBJ, Harboe KM, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: No hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc.* 2014;28(1):171–7.
70. García-Alonso FJ, de Lucas Gallego M, Bonillo Cambrodón D, Algaba A, de la Poza G, Martín-Mateos RM, et al. Gallstone-Related Disease in the Elderly: Is There Room for Improvement? *Dig Dis Sci.* 2015 Jun 5;60(6):1770–7.
71. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2013 Oct;37(10):2257–64.
72. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan 1;25(1):31–40.
73. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan 1;25(1):3–16.
74. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EFX, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA. Open Cholecystectomy A Contemporary Analysis of 42,474 Patients. Vol. 218, *ANNALS OF SURGERY.* 1993.
75. 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 Jan;14(1):91–7.

76. Cocolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagiuoli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015 Jun 1;18:196–204.
77. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan 1;25(1):73–86.
78. Törnqvist B, Waage A, Zheng Z, Ye W, Nilsson M. Severity of acute cholecystitis and risk of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy, a population-based case-control study. *World J Surg*. 2016 May 1;40(5):1060–7.
79. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. Vol. 11, HPB. John Wiley and Sons Inc; 2009. p. 183–93.
80. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan 1;25(1):55–72.
81. De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013 Jan;74(1):26–31.
82. Wong HP, Chiu YL, Shiu BH, Ho LC. Preoperative MRCP to detect choledocholithiasis in acute calculous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Jul;19(4):458–64.
83. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. Vol. 92, *British Journal of Surgery*. 2005. p. 1241–7.

84. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Dec 1;21(12):896–901.
85. Siddiqui A, Kunda R, Tyberg A, Arain MA, Noor A, Mumtaz T, et al. Three-way comparative study of endoscopic ultrasound-guided transmural gallbladder drainage using lumen-apposing metal stents versus endoscopic transpapillary drainage versus percutaneous cholecystostomy for gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis: clinical outcomes and success in an International, Multicenter Study. *Surg Endosc.* 2019 Apr 15;33(4):1260–70.
86. 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(5):1343–51.
87. Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, Besselink MG, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): Multicentre randomised clinical trial. *BMJ (Online).* 2018;363.
88. Tsuyuguchi T, Itoi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al. TG13 indications and techniques for gallbladder drainage in acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):81–8.
89. Choi JH, Lee SS, Choi JH, Park DH, Seo DW, Lee SK, et al. Long-term outcomes after endoscopic ultrasonography-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Endoscopy.* 2014;46(8):656–61.
90. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. *New England Journal of Medicine.* 2015 Jul 23;373(4):357–65.
91. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, et al. Endoscopic transpapillary gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis in whom percutaneous transhepatic approach is contraindicated or anatomically impossible (with video). *Gastrointest Endosc.* 2008 Sep;68(3):455–60.

92. Jang JW, Lee SS, Song TJ, Hyun YS, Park DH, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous transhepatic gallbladder drainage are comparable for acute cholecystitis. *Gastroenterology*. 2012;142(4):805–11.
93. Peñas-Herrero I, De La Serna-Higuera C, Perez-Miranda M. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage for the management of acute cholecystitis (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jan 1;22(1):35–43.
94. Choi JH, Lee SS, Choi JH, Park DH, Seo DW, Lee SK, et al. Long-term outcomes after endoscopic ultrasonography-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Endoscopy*. 2014;46(8):656–61.
95. Principles and Practice of Geriatric Surgery. Principles and Practice of Geriatric Surgery. Springer New York; 2011.
96. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Kuo YF, Goodwin JS. Failure to Perform Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in Elderly Patients Is Associated with Increased Morbidity, Mortality, and Cost. *J Am Coll Surg*. 2010 May;210(5):668–77.
97. Kamarajah SK, Karri S, Bundred JR, Evans RPT, Lin A, Kew T, et al. Perioperative outcomes after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Surgical Endoscopy*. Springer; 2020. p. 4727–40.
98. McGillicuddy EA, Schuster KM, Barre K, Suarez L, Hall MR, Kaml GJ, et al. Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly. *British Journal of Surgery*. 2012 Sep;99(9):1254–61.
99. Maekawa S, Nomura R, Murase T, Ann Y, Oeholm M, Harada M. Endoscopic gallbladder stenting for acute cholecystitis: a retrospective study of 46 elderly patients aged 65 years or older [Internet]. 2013. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/65>
100. Sobani ZA, Ling C, Rustagi T. Endoscopic Transpapillary Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis. Vol. 66, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer; 2021. p. 1425–35.

101. Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus. Vol. 99, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 231–44.
102. Kalva NR, Vanar V, Forcione D, Bechtold ML, Puli SR. Efficacy and safety of lumen apposing self-expandable metal stents for EUS guided cholecystostomy: A meta-analysis and systematic review. Vol. 2018, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Hindawi Limited; 2018.
103. Martinez-Moreno B, López-Roldán G, Martínez-Sempere J, de-Madaria E, Jover R, Aparicio JR. Long-term results after EUS gallbladder drainage in high-surgical-risk patients with acute cholecystitis: A 3-year follow-up registry. *Endosc Int Open*. 2023 Nov;11(11):E1063–8.
104. Manta R, Mutignani M, Galloro G, Conigliaro R, Zullo A. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis with a lumen-apposing metal stent: A systematic review of case series. Vol. 30, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 695–8.
105. Irani S, Ngamruengphong S, Teoh A, Will U, Nieto J, Abu Dayyeh BK, et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound Gallbladder Drainage With a Lumen-Apposing Metal Stent Versus Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 May 1;15(5):738–45.
106. Teoh AYB, Serna C, Penas I, Chong CCN, Perez-Miranda M, Ng EKW, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage reduces adverse events compared with percutaneous cholecystostomy in patients who are unfit for cholecystectomy. *Endoscopy*. 2017 Feb 1;49(2):130–8.
107. Tyberg A, Saumoy M, Sequeiros E V., Giovannini M, Artifon E, Teoh A, et al. EUS-guided Versus Percutaneous Gallbladder Drainage. *J Clin Gastroenterol*. 2017;52(1):79–84.

108. Choi JH, Kim HW, Lee J chan, Paik K hyun, Seong NJ, Yoon CJ, et al. Percutaneous transhepatic versus EUS-guided gallbladder drainage for malignant cystic duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2017 Feb 1;85(2):357–64.
109. Luk SWY, Irani S, Krishnamoorthi R, Wong Lau JY, Wai Ng EK, Teoh AYB. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for high risk surgical patients with acute cholecystitis: A systematic review and meta-Analysis. Vol. 51, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2019. p. 722–32.
110. Minaga K, Yamashita Y, Ogura T, Takenaka M, Shimokawa Y, Hisa T, et al. Clinical efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage replacement of percutaneous drainage: A multicenter retrospective study. *Digestive Endoscopy.* 2019 Mar 1;31(2):180–7.
111. Krishnamoorthi R, Jayaraj M, Thoguluva Chandrasekar V, Singh D, Law J, Larsen M, et al. EUS-guided versus endoscopic transpapillary gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Surgical Endoscopy*. Springer; 2020. p. 1904–13.
112. Mohan BP, Khan SR, Trakroo S, Ponnada S, Jayaraj M, Asokkumar R, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage, transpapillary drainage, or percutaneous drainage in high risk acute cholecystitis patients: A systematic review and comparative meta-analysis. Vol. 52, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 96–106.
113. Bang JY, Hasan M, Navaneethan U, Hawes R, Varadarajulu S. Lumen-apposing metal stents (LAMS) for pancreatic fluid collection (PFC) drainage: May not be business as usual. *Gut.* 2017 Dec 1;66(12):2054–6.
114. Anderloni A, Attili F, Sferrazza A, Rimbaş M, Costamagna G, Repici A, et al. EUS-guided gallbladder drainage using a lumen-apposing self-expandable metal stent in patients with coagulopathy or anticoagulation therapy: a case series. *Endosc Int Open.* 2017 Nov;05(11):E1100–3.

115. 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(5):1343–51.