

Antibióticos e infección biliar

Josep M. Badia^a y Robin C.N. Williamson^b

^aServicio de Cirugía General. Hospital de Granollers. Granollers, Barcelona, España. ^bDepartment of Gastrointestinal Surgery, Division of Surgery, Anaesthetics and Intensive Care. Imperial College of Medicine. The Hammersmith Hospital. Londres. Reino Unido.

Resumen

La principal característica de la infección quirúrgica es que se puede eliminar mediante una operación. La infección biliar no es una excepción, ya que la extirpación de la vesícula biliar infectada y el completo drenaje de la vía biliar o el absceso hepático son las principales armas del cirujano para combatirla. Los antibióticos tienen un papel importante, aunque secundario, en el tratamiento de esta infección.

Las infecciones de origen biliar son frecuentes y potencialmente graves, suelen ser polimicrobianas, se asocian a un alto porcentaje de bacteriemias y requieren un abordaje multidisciplinar. El uso juicioso de la endoscopia, la radiología intervencionista y la cirugía para conseguir el control del foco infeccioso o el drenaje de la vía biliar es el primer paso del tratamiento. Éste debe completarse con la administración empírica de antibióticos con el espectro antibacteriano adecuado.

El uso más racional de los antibióticos en la infección biliar, especialmente en lo que respecta a la duración óptima del tratamiento, la posibilidad de desescalada terapéutica o el tratamiento secuencial con antibióticos orales aún está sujeto a un amplio debate y deberá ser objeto de futuros ensayos clínicos.

Palabras clave: *Vía biliar. Colangitis. Coledocolitiasis.*

ANTIBIOTICS AND BILIARY INFECTION

The main characteristic of surgical infection is the possibility of eliminating the focus of infection through a surgical intervention. Biliary infection is no exception and the main weapons at the surgeon's disposal for combatting it are removal of the infected gallbladder and complete drainage of the biliary tract or hepatic abscess. Antibiotics play an important although secondary role in the treatment of this infection.

Biliary infections are common and potentially serious. They are usually polymicrobial, are associated with a high percentage of bacteremias and require a multidisciplinary approach. The first steps in treatment are the judicious use of endoscopy, interventional radiology and surgery to achieve control of the focus of infection or drainage of the biliary tract. Treatment should be completed by empirical administration of antibiotics with a sufficiently broad spectrum.

The most rational use of antibiotics in biliary infection, especially optimal treatment duration, and the possibility of de-escalation or sequential therapy with oral antibiotics are still widely debated and should be the object of future clinical trials.

Key words: *Bile duct. Cholangitis. Bile duct stones.*

Introducción

Las infecciones biliares tienen una alta incidencia debido a la elevada prevalencia de la coledocolitiasis y al importante incremento de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en la vía biliar. El 10% de la población de países occidentales¹ y el 17% de la de los países asiáti-

cos es portadora de coledocolitiasis². La incidencia de bacteriemia puede llegar al 0,8% en los pacientes sometidos a intervenciones sobre el tracto biliar³. Las maniobras diagnósticas sobre el árbol biliar, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o la colangiografía transhepática percutánea (CTPH), se asocian a un riesgo similar de sepsis⁴.

Bacteriología de la infección biliar

La presencia de litiasis y su relación con la bacteriemia, o contenido de bacterias en la bilis, es el factor más importante para la aparición de infección biliar. La bilis humana es generalmente estéril. El árbol biliar se coloniza en presencia de litiasis, obstrucción o una anastomosis bilioen-

Correspondencia: Dr. Josep M. Badia.
Unidad Servicio de Cirugía General. Hospital de Granollers.
Avda. Francesc Ribas, s/n. 08400 Granollers. Barcelona. España.
Correo electrónico: 15278jbp@comb.es

Manuscrito recibido el 12-3-2004 y aceptado el 24-5-2004.

térica. El cultivo de la bilis obtenida en una colecistectomía por litiasis es positivo en el 10-20% de pacientes⁵, mientras que la coledocolitiasis se asocia a colonización biliar en el 70% de los casos⁶.

Otros factores que aumentan la posibilidad de bacteriemia son: edad avanzada, colecistitis aguda, ictericia obstructiva, estenosis biliar, obstrucción de causa maligna, manipulación de la vía biliar y cirugía biliar previa⁷⁻⁹. Se aíslan bacterias en el 36% de los pacientes con coledocolitiasis sin colangitis y en el 84% de los pacientes con colangitis aguda¹⁰.

Los organismos entéricos constituyen la mayor parte de la flora bacteriana de la infección biliar. Los aerobios gramnegativos *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. agrupan el 50% de los cultivos. El enterococo es el tercero en frecuencia, y como media representa el 13% de los aislamientos^{5,11}. En trabajos antiguos, los anaerobios *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* representaban cerca del 5% cada uno^{5,11}. No obstante, este bajo índice de aislamiento anaerobio era probablemente debido a dificultades técnicas. La correcta recogida de muestras y un cultivo adecuado permiten la detección de anaerobios hasta en el 40% de los pacientes con colecistitis aguda¹², en el 50% con colangitis aguda^{8,13} y en el 72% con colecistitis gangrenosa⁸.

Antibióticos

Se ha tratado ampliamente la relevancia de la concentración antibiótica en la bilis. Sin embargo, el factor más importante para el éxito terapéutico es la cobertura correcta de los organismos causantes de las infecciones biliares^{14,15}. La terapia antimicrobiana inicial es generalmente empírica, por lo que el tratamiento debe cubrir las enterobacterias, los enterococos y, en casos graves, los anaerobios.

La combinación antibiótica tradicional ha sido durante muchos años un aminoglucósido y una penicilina con actividad contra el enterococo, con o sin un anaeróbico. Aunque dichas pautas siguen siendo válidas, las nuevas penicilinas, como mezlocilina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam e imipenem, tienen una buena cobertura frente a los organismos hallados en las infecciones biliares, permiten en muchos casos la monoterapia y evitan los riesgos potenciales de los aminoglucósidos en los pacientes críticos. Las fluoroquinolonas, como ciprofloxacino y ofloxacino, han sido una buena opción hasta fechas recientes. Los actuales niveles de resistencia de *E. coli* a las quinolonas, que llega hasta cerca del 20% de las bacteremias comunitarias en España, desaconsejan su uso como monoterapia en la infección biliar grave.

Las ureidopenicilinas tienen un amplio espectro de actividad que abarca los cocos grampositivos (incluyendo enterococos), bacilos gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*) y muchos anaerobios. La monoterapia con mezlocilina ha demostrado clínicamente ser más efectiva que la combinación de ampicilina más gentamicina para el tratamiento de la colecistitis y la colan-

gitis agudas^{16,17}. Con el uso de piperacilina se obtuvo una eficacia comparable a la de la ampicilina más tobramicina en 2 estudios aleatorizados de infección biliar^{18,19}. Sin embargo, durante la última década se ha desarrollado un alto nivel de resistencia de *E. coli* a piperacilina²⁰. Los patrones actuales de resistencias requieren la administración de piperacilina con un inhibidor de las betalactamasas, lo que convierte a la piperacilina-tazobactam en una excelente alternativa terapéutica. En la colangitis aguda relacionada con exploraciones invasivas endoscópicas o percutáneas del árbol biliar, se recomienda una ureidopenicilina con cobertura para *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp., con la posible combinación con un aminoglucósido¹⁵. En un estudio aleatorizado en el que se analizaron las infecciones biliares graves, la cefoperazona fue más efectiva que la ampicilina más tobramicina²¹. Con ciprofloxacino se obtuvieron resultados comparables a la combinación ceftazidima, ampicilina y metronidazol en la colangitis aguda en un estudio oriental, pero en España presenta el inconveniente de las resistencias comentado con anterioridad²². En otro estudio, el ofloxacino fue tan efectivo como la ceftriaxona en pacientes con colecistitis y colangitis²³. Debe recomendarse una combinación con un aminoglucósido cuando se usa ciprofloxacino en la sepsis biliar grave con sospecha de infección por *P. aeruginosa*. Cuando se utilizan betalactámicos en la colecistitis enfisematosa y la colangitis aguda grave se debe añadir cobertura adecuada frente a *B. fragilis*.

Un tratamiento empírico aconsejable para la colecistitis aguda, la colecistitis enfisematosa y la colangitis aguda es la piperacilina-tazobactam, a la que se debe añadir un aminoglucósido cuando hay una infección grave por *P. aeruginosa*.

Colecistitis aguda

La intervención quirúrgica es la principal maniobra en el tratamiento de la colecistitis aguda. La duda sobre el momento más apropiado para dicha operación ha sido desvelada en diversos estudios controlados²⁴. Cinco estudios aleatorizados con cirugía abierta y 2 con cirugía laparoscópica demuestran un menor índice de complicaciones y mortalidad con la intervención realizada dentro de las primeras 72 h desde el inicio de los síntomas de infección. La cirugía laparoscópica en la colecistitis es segura y efectiva, con un riesgo de lesión de la vía biliar similar al de la cirugía fría en manos expertas²⁵⁻³⁶.

En pacientes con alto riesgo quirúrgico, situación frecuente en las unidades de cuidados intensivos, debe valorarse la práctica de un drenaje percutáneo transhepático bajo control ecográfico³⁷.

La colecistitis enfisematosa se caracteriza por la presencia de gas en la vesícula o su pared, causada por organismos productores de gas, generalmente *E. coli* y *C. perfringens*. Se asocia a coledocolitiasis en el 50% de los pacientes y es más frecuente en diabéticos. Debe administrarse tratamiento contra bacterias gramnegativas y clostridios, además de indicarse cirugía urgente.

Colangitis aguda

La colangitis está causada por la combinación de bacteriemia y obstrucción biliar. Tiene un amplio espectro de gravedad, desde casos leves que responden con facilidad al tratamiento antibiótico hasta las formas más graves, que se han denominado colangitis tóxicas o supuradas. La base del tratamiento es el drenaje urgente de la vía biliar. Las técnicas mínimamente invasivas (endoscópicas o percutáneas) han desplazado al tratamiento quirúrgico en los centros en que se hallan disponibles.

Los cultivos obtenidos en la colangitis aguda durante dichos procedimientos de drenaje son positivos en el 82-100% de los casos^{10,38,39}. *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. y *Enterococcus faecalis* son los gérmenes más frecuentes⁴⁰. Los cultivos son polimicrobianos hasta en el 80% de casos y se detecta bacteriemia en el 25-75% de los pacientes^{38,41-43}. Se pueden aislar anaerobios en el 50% de casos^{8,13}. Algunos autores sugieren un cambio en el perfil bacteriológico de esta enfermedad durante las 2 últimas décadas, con un aumento significativo de infección por *Enterobacter* y *Pseudomonas* spp.¹⁴. Dicho cambio se puede deber a diferencias en la población de enfermos, con intervenciones quirúrgicas y endoscópicas más complejas practicadas en pacientes más graves.

Clásicamente, la etiología más frecuente es la coledocolitiasis^{14,44}, pero en la actualidad se observa un aumento de la frecuencia de otras causas, como las estenosis malignas, la colangitis esclerosante, las endoprótesis, las manipulaciones endoscópicas, las anastomosis biliares y el trasplante hepático^{14,45}.

El tratamiento antibiótico debe proporcionar una cobertura adecuada frente a cocos grampositivos (incluyendo enterococo), bacilos gramnegativos y anaerobios. Las pautas clásicas basadas en la asociación ampicilina-aminoglicósido-metronidazol se pueden sustituir con ventaja por piperacilina-tazobactam o ampicilina-sulbactam.

Absceso hepático

El absceso hepático es una grave enfermedad poco frecuente en los países occidentales pero bastante común en zonas tropicales. Históricamente, la mayoría de abscesos piógenos hepáticos se originaban en un foco intraabdominal diseminado por vía hematógena, que a menudo se trataba de una pyleflebitis secundaria a una apendicitis aguda. En la actualidad, la causa más frecuente es la colangitis aguda, por hepatolitis en los países asiáticos y secundaria a enfermedad maligna en occidente⁴⁶⁻⁴⁹. Los hemocultivos son positivos en el 70% de casos. Los cultivos del pus del absceso lo son en el 76% y son polimicrobianos en el 55%. Los organismos más frecuentes son *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus milleri*, anaerobios y enterococos^{47,49}.

Las opciones de tratamiento son: a) antibióticos solos; b) antibióticos con drenaje/aspiración percutáneos, y c) antibióticos con drenaje quirúrgico abierto o laparoscópico. Debe tratarse asimismo la causa etiológica. Son signos de mal pronóstico la etiología maligna, la hiperbilirrubinemia y la elevación del tiempo de protrombina⁴⁷.

Profilaxis de la infección biliar

La infección postoperatoria tras una cirugía biliar se correlaciona con la presencia de bacteriemia. Entre los factores que aumentan la bacteriemia se encuentran la edad superior a 60 años, la coledocolitiasis, la diabetes, la ictericia y la obesidad mórbida⁵⁰. En la mayoría de casos es suficiente el uso de un antibiótico que cubra frente a las bacterias entéricas gramnegativas. La cobertura sistemática frente a bacterias anaerobias es controvertida. El único factor que se asocia significativamente a infección biliar anaerobia es la historia de cirugía biliar previa, en particular la anastomosis biliodigestiva⁷. Meijer et al⁵¹ recomiendan, tras un metaanálisis, administrar una monodosis preoperatoria de una cefalosporina de primera generación en la profilaxis de todo tipo de cirugía del árbol biliar⁵¹. Cuando se sospecha una colangitis o en presencia de una anastomosis bilioentérica, debe realizarse profilaxis frente a clostridios y enterococos⁵². Un metaanálisis reciente sugiere que no es necesaria la profilaxis antibiótica en la colecistectomía laparoscópica en pacientes de bajo riesgo⁵³.

Profilaxis antibiótica antes de procedimientos radiológicos y endoscópicos

Los resultados de diversos estudios aleatorizados en los que se ha analizado la utilidad de la profilaxis antes de la CPRE son contradictorios. No obstante, parece indicada la profilaxis con antibióticos que proporcionen cobertura frente a *P. aeruginosa* y enterococos en pacientes con ictericia obstructiva, historia de colangitis, obstrucción de tipo neoplásico o CPRE previa⁵⁴. El factor más importante para prevenir la infección después de procedimientos endoscópicos o radiológicos es el correcto drenaje de la vía biliar, por lo que se debe continuar con la administración de antibióticos hasta que éste se consiga. Probablemente, la utilización de la colangiografía por resonancia magnética (c-RM) desplazará a la CPRE como prueba diagnóstica en pacientes con ictericia obstructiva, minimizando la aparición de infección biliar.

Conclusión

La infección del árbol biliar sigue siendo una de las complicaciones infecciosas intrabdominales más graves. Las claves del tratamiento son la intervención precoz (quirúrgica, endoscópica o radiológica), un correcto control del foco séptico —asegurando el drenaje de la vía biliar cuando sea necesario— y un tratamiento antibiótico empírico adecuado. Debe recomendarse la utilización inicial de pautas antibióticas de amplio espectro, en función de la flora bacteriana esperada y de las resistencias antibióticas locales, teniendo en cuenta que muchos pacientes requerirán tratamientos de corta duración y la posibilidad de una reducción terapéutica tras la recepción de los resultados microbiológicos o el paso a formulaciones orales cuando el estado clínico del paciente lo permita.

Bibliografía

- Motson RW, Way LW. Cholecystitis. En: Blumgart LH, editor. The biliary tract. London: Churchill Livingstone 1982; p. 121.
- Chen CY, Lu CL, Lee PC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study. *Hepatogastroenterol* 1999;46:1607-12.
- McLeish AR, Kerghley MR, Bishop HM, Burdon DW, Quoraishi AH, Dorricot NJ, et al. Selecting patients requiring antibiotics in biliary surgery by immediate Gram stains of bile at operation. *Surgery* 1977;81:473-7.
- Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976;70:314-20.
- Keighley MRB. Preventing infections in biliary surgery. *Infect Surg* 1983;2:711-9.
- Smith JAR. Gastrointestinal tract infection. En: Taylor EW, editor. Infection in surgical practice. Oxford: Oxford University Press, 1992; p. 164-76.
- Bourgault AM, England DM, Rosenblatt JE, Forgacs P, Bieger RC. Clinical characteristics of anaerobic bacteribilia. *Arch Intern Med* 1979;139:1346-9.
- Marne C, Pallarés R, Martín R, Sitges-Serra A. Gangrenous cholecystitis and acute cholangitis associated with anaerobic bacteria in bile. *Eur J Microbiol* 1986;5:35-9.
- Uluvalp K, Condon RE. Antibiotic prophylaxis for scheduled operative procedures. *Infect Dis Clin North Am* 1992;6:613-24.
- Csendes A, Mitru N, Maluenda F, Diaz JC, Burdiles P, Csendes P, et al. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepatogastroenterol* 1996;43:800-6.
- Morrow DJ, Thompson J, Wilson SE. Acute cholecystitis in the elderly. *Arch Surg* 1978;113:1149-52.
- England DM, Rosenblatt JE. Anaerobes in human biliary tracts. *J Clin Microbiol* 1977;6:494-8.
- Shimada K, Noro T, Inamatsu T, Urayama K, Adachi K. Bacteriology of acute obstructive suppurative cholangitis of the aged. *J Clin Microbiol* 1981;14:522-6.
- Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin N Am* 1990;70:1297-312.
- Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999;57:81-91.
- Brogard JM, Kopferschmitt J, Arnaud JP, Dorner M, La Villaureix J. Biliary elimination of mezlocillin: an experimental and clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:69-76.
- Gerecht WB, Henry NK, Hoffman WW, Muller SM, LaRusso NF, Rosenblatt JE, et al. Prospective randomized comparison of mezlocillin therapy alone with combined ampicillin and gentamicin therapy for patients with cholangitis. *Arch Intern Med* 1989;149:1279-84.
- Muller EL, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:285-92.
- Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty JE, Coleman J, Irving C. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:275-82.
- Chamberland S, Lécuyer J, Lessard C, Bernier M, Provencher P, Bergeron MG. Antibiotic susceptibility profiles of 941 gram-negative bacteria isolated from septicemic patients throughout Canada. *Clin Infect Dis* 1992;15:615-28.
- Bergeron MG, Mendelson J, Harding GK, Mandell L, Fong IW, Rachlis A, et al. Cefoperazone compared with ampicillin plus tobramycin for severe biliary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1231-6.
- Sung JJ, Lyon DJ, Suen R, Chung SC, Co AL, Cheng AF, et al. Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:855-64.
- Karachalios GN, Nasiopoulou DD, Bourlinou PK, Reppa A. Treatment of acute biliary tract infections with ofloxacin: a randomized, controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:555-7.
- Whright HK, Holden WD. The risks of emergency surgery for acute cholecystitis. *Arch Surg* 1960;81:341-7.
- Van der Linden W, Suzel H. Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg* 1970;120:7-13.
- McArthur P, Cuschieri A, Sells RA, Shields R. Controlled clinical trial comparing early with interval cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1975;62:850-2.
- Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute cholecystitis treated by early versus delayed surgery. A controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:673-6.
- Van der Linden W, Edlun G. Early versus delayed cholecystectomy: the effect of a change in management. *Br J Surg* 1981;68:753-7.
- Norrbj S, Herlin P, Holmin T, Sjödaahl R, Tagesson C. Early or delayed cholecystectomy in acute cholecystitis? A clinical trial. *Br J Surg* 1983;70:163-5.
- Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1998;227:461-7.
- Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1998;85:764-7.
- Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, Saunders JH, Varma JS, King PM. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;15:394-6.
- Estes NC, McElhinney C, Estes MA, Opie H, Johnson M. Acute cholecystitis treated urgently by nonselective laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1996;62:598-601.
- Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:407-14.
- Killuoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;351:321-5.
- Schwesinger WH, Sirinek KR, Strodel WE 3th. Laparoscopic cholecystectomy for biliary tract emergencies: state of the art. *World J Surg* 1999;23:334-42.
- Lee KT, Wong SR, Cheng JS, Ker CG, Sheen PC, Liu YE. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy as an initial treatment for acute cholecystitis in elderly patients. *Dig Surg* 1998;15:328-32.
- Saharia PC, Cameron JL. Clinical management of acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;142:369-72.
- Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980;191:264-70.
- Carpenter HA. Bacterial and parasitic cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:473-8.
- Phillips MJ, Latham PS, Poucell-Hatton S. Electron microscopy of human liver diseases. En: Schiff L, Schiff ER, editor. *Disease of the liver*. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1993.
- Thompson JE, Tomkins RK, Longmire WP. Factors in management of acute cholangitis. *Ann Surg* 1982;195:137-45.
- Lau WY, Chu KW, Yuen WK, Poon GP, Hwang JS, Li AK. Operative choledochoscopy in patients with acute cholangitis: a prospective, randomized study. *Br J Surg* 1991;78:1226-9.
- Saik RP, Greenburg AG, Farris JM, Peskin GW. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg* 1975;130:143-50.
- Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. *Surg Clin North Am* 1999;79:109-29.
- Pitt HA, Zuidema GD. Factors influencing mortality in the treatment of pyogenic hepatic abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1997;140:228-34.
- Chu KM, Fan ST, Lai ECS, Lo CM, Wong J. Pyogenic liver abscess: an audit of experience over the past decade. *Arch Surg* 1996;131:148-52.
- Seeto RK, Rockey DC. Pyogenic liver abscess: changes in etiology, management, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:99-113.
- Rintoul R, O'Riordan MG, Laurensen IF, Crosbie JL, Allan PL, Garden OJ. Changing management of pyogenic liver abscess. *Br J Surg* 1996;83:1215-8.
- Keighley MR, Flinn R, Alexander-Williams J. Multivariate analysis of clinical and operative findings associated with biliary sepsis. *Br J Surg* 1976;63:528-31.
- Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990;77:283-90.
- Condon RE. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal surgery. En: Davis JM, Shires GT, editors. *Principles and management of surgical infections*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1991; p. 131-48.
- Al-Ghnam R, Benjamin IS, Patel AG. Meta-analysis suggests antibiotic prophylaxis is not warranted in low-risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2003;90:365-6.
- Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991;101:1374-81.