

# Colangite aguda: da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio

## Acute cholangitis: from Charcot's triad to Tokyo guidelines

Ludmila Rodrigues Oliveira Costa<sup>1</sup>, Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto<sup>2</sup>

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi revisar as ferramentas diagnósticas e de manejo da colangite aguda, da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio. Foi realizada revisão da literatura no PubMed® utilizando a combinação dos descritores “Tokyo Guideline”, “Charcot's triad” e “Acute cholangitis”. A tríade de Charcot foi a primeira ferramenta diagnóstica da colangite aguda. Apesar de sua contribuição, foram os critérios de Tóquio a primeira diretriz com evidência clínica para diagnóstico, classificação de severidade e estratégia para o manejo da colangite aguda. A literatura atual busca identificar marcadores de mau prognóstico do paciente, como a procalcitonina, assim como o tempo ideal para a terapia antibiótica e a drenagem biliar. É bem estabelecido o quanto a tríade de Charcot, juntamente dos critérios de Tóquios, contribuiu para o melhor diagnóstico e manejo da colangite aguda. Todavia, mais estudos são necessários para validação científica dessas diretrizes na prática clínica-cirúrgica.

**Descritores:** Colangite; Colestase extra-hepática; Guias de prática clínica como assunto

### ABSTRACT

The objective of this study was to review acute cholangitis diagnostic and management tools, from Charcot's triad to Tokyo guidelines. The keywords “Tokyo guideline”, “Charcot's triad”, and “Acute cholangitis” were searched in PUBMED® and used to review the literature. Charcot's triad was the first diagnostic tool in acute cholangitis. Despite its contribution, Tokyo guidelines were the first evidence-based parameters for diagnosis, severity assessment, and strategy for acute cholangitis management. The current literature searches for biomarkers of patient's bad prognostic, such as procalcitonin, as well the optimal timing of antibiotic therapy and biliary drainage. The good contribution Charcot's triad and Tokyo guidelines has made to improved diagnosis and management of acute cholangitis is well-established. However, further studies are required for scientific validation of these guidelines in clinical-surgical practice.

**Keywords:** Cholangitis; Cholestasis, extrahepatic; Practice guidelines as topic

### INTRODUÇÃO

A colangite aguda é uma séria condição causada pela obstrução da árvore biliar e infecção da bile, que pode evoluir prontamente para sepse e óbito.<sup>1</sup> A identificação precoce dessa condição, a apropriada avaliação da severidade e o momento correto de intervenção são cruciais para solucionar a obstrução biliar e a resposta infecciosa.<sup>2</sup> A utilização de ferramentas de diagnóstico da

colangite aguda tem contribuído para redução da mortalidade, a qual já foi referida na literatura em 50%, e reduzida para aproximadamente 10% após os anos 2000.<sup>3</sup>

Historicamente, a tríade de Charcot vem sendo utilizada como ferramenta diagnóstica, caracterizada pela dor no hipocôndrio direito, febre e/ou calafrios, além de icterícia. Contudo, apesar da tríade ser bem reconhecida e não precisar de dados laboratoriais para uso clínico, ela mostrou-se insuficiente para o diagnóstico

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.

**Data de submissão:** 29/07/2021. **Data de aceite:** 01/08/2021.

**Autor correspondente:** Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto. Rua Jacobina, 45, apto. 1.002 – Graças – CEP: 52011-180 – Recife, PE, Brasil – Tel.: 55 (81) 99989-0208 – E-mail: olivallucena@gmail.com

**Fonte de auxílio à pesquisa:** nenhuma.

**Conflitos de interesse:** nenhum.

**Contribuição dos autores:**

Concepção e delineamento do projeto: LROCe OCLFN.

Coleta, análise e interpretação de dados: LROC e OCLFN.

Redação e revisão crítica do manuscrito: LROCe OCLFN.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: OCLFN.

precoce.<sup>4,5</sup> Posteriormente, Reynolds et al.<sup>6</sup> atentaram a mais dois sinais (hipotensão e redução do nível de consciência), os quais poderiam estar relacionados a um estado de choque séptico e pior prognóstico; nesse momento, a intervenção cirúrgica para descompressão biliar é urgente.

Os critérios de Tóquio, propostos inicialmente em 2007, permitiram a uniformização dos parâmetros diagnósticos, sendo o primeiro protocolo internacional com evidência clínica para diagnóstico, classificação de severidade e estratégia para o manejo da colangite aguda.<sup>7,8</sup> A introdução dessas diretrizes, baseada no quadro clínico, nos resultados laboratoriais e em exames de imagem, permitiu um diagnóstico mais precoce, sendo crucial para redução da mortalidade da doença.<sup>1</sup>

É bem estabelecido que as diretrizes clínicas precisam ser periodicamente revisadas; apesar da grande contribuição da primeira versão da diretriz, ela apresentou sensibilidade diagnóstica insuficiente para o diagnóstico precoce.<sup>9</sup> Desde então, foram realizadas mais duas atualizações, em 2013 e 2018, as quais representaram um aumento em mais de 30% da sensibilidade diagnóstica da colangite aguda quando comparadas com a tríade de Charcot.<sup>2</sup> O presente estudo objetivou revisar as ferramentas diagnósticas e de manejo da colangite aguda, da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio.

## MÉTODOS

Para o presente estudo, foi revisada a literatura no PubMed® do período de 2007, lançamento da primeira diretriz de Tóquio, até julho de 2019. Foi utilizada a combinação dos descritores “*Acute cholangitis*” OR “*Tokyo guideline*” OR “*Charcot’s triad*”. Estudos adicionais de relevância para a discussão foram incluídos.

## RESULTADOS

### Tríade de Charcot

A análise de 1.432 casos de doença do trato biliar mostrou que a tríade de Charcot apresenta baixa sensibilidade diagnóstica (26,4%), mas alta especificidade (95,9%) para colangite aguda.<sup>9</sup> A presença da tríade dor abdominal, febre e/ou calafrios e icterícia é forte indicativo de colangite aguda, porém nem todo caso da condição se configura com a presença desses três sinais.<sup>10</sup> Prova disso foi um estudo em que apenas 12,2% dos diagnosticados com colangite aguda apresentaram a tríade.<sup>11</sup> Em uma revisão sistemática, concluiu-se que a localização da dor abdominal é variável conforme o artigo,<sup>5</sup> não necessariamente se apresentando no hipocôndrio direito.<sup>4</sup> Outro aspecto apontado é a ausência de definição do momento de aparecimento da tríade no hospital,<sup>5</sup> tendendo a se manifestar com o agravo da severidade do paciente.<sup>12</sup>

### Critérios de Tóquio

#### Diagnóstico versus classificação de severidade

As diretrizes de Tóquio surgiram pela ausência de bases científicas de alta qualidade que pudessem ser utilizadas como referência para diagnóstico e manejo de doenças do trato biliar, em especial a colangite aguda (Tabelas 1 e 2).<sup>13</sup>

O diagnóstico dos Critérios de Tóquio de 2007 é realizado a partir da presença da tríade de Charcot ou pela pontuação nos tópicos de manifestação clínica, exames laboratoriais e exames de imagem.<sup>14</sup> A problemática diagnóstica inicial da diretriz de 2007 é a grande dependência da tríade, visto que três dos quatro itens especificados em manifestação clínica são os mesmos da tríade de Charcot.<sup>11</sup>

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos de colangite aguda pelas Diretrizes de Tóquio de 2007 e de 2013/2018

Classificação de gravidade	Diagnóstico	Manifestação clínica (A)	Exame laboratorial (B)	Exame de imagem (C)
Critérios de Tóquio de 2007 <sup>13</sup>	Diagnóstico definitivo: Tríade de Charcot OU 2 ou mais itens da coluna A +	Histórico de doença biliar Febre ou calafrio Dor abdominal Icterícia	Evidência de resposta inflamatória Enzimas de função renal alteradas	Dilatação biliar ou evidência de alguma etiologia biliar (cálculo, prótese, tumor etc.)
	Todos os itens das colunas B e C. Diagnóstico duvidoso: 2 ou mais critérios da coluna A			
Critérios de Tóquio de 2013/2018 <sup>9</sup>	Diagnóstico definitivo: Pelo menos 1 item da coluna A +	Inflamação sistêmica (A) Febre ou calafrios Evidência laboratorial de resposta inflamatória (PCR, leucócitos, Procalcitonina*)	Colestase (B) Icterícia Laboratório com função hepática anormal	Exame de imagem (C) Dilatação biliar Evidência de etiologia da obstrução na imagem (cálculo, prótese, tumor etc.)
	Pelo menos 1 item da coluna B +			
	Pelo menos 1 item da coluna C			

\*Procalcitonina foi adicionada na atualização da diretriz de 2018 como marcador de severidade da colangite aguda.  
PCR: proteína C-reativa.

**Tabela 2.** Classificações de gravidade de colangite aguda pelas Diretrizes de Tóquio de 2007 e de 2013/2018

Classificação de gravidade	Grau leve	Grau moderado	Grau severo
Critérios de Tóquio de 2007 <sup>13</sup>	Resposta ao tratamento inicial	Não há resposta ao tratamento inicial, mas também não se classifica como disfunção orgânica	Está associado com pelo menos 2 critérios de disfunção orgânica dentre: - Disfunção Cardiovascular - Disfunção nervosa - Disfunção respiratória - Disfunção renal - Disfunção hepática - Disfunção hematológica
Critérios de Tóquio de 2013/2018 <sup>9</sup>	Não se encaixa no critério de grau moderado ou severo	Pontuação de pelo menos 2 critérios dentre: - Leucitose ou leucopenia - Febre alta (39°C) - Idade (>75 anos) - Hiperbilirrubinemia - Hipoalbuminemia	Disfunção orgânica em pelo menos 1 dos sistemas: - Disfunção cardiovascular - Disfunção nervosa - Disfunção respiratória - Disfunção renal - Disfunção hepática - Disfunção hematológica

Segundo a diretriz de 2007, a colangite aguda pode ser classificada em três graus de gravidade, sendo o grau moderado e severo indicativos de drenagem biliar urgente. Contudo, no atendimento inicial ao paciente, os critérios de Tóquio de 2007 só permitem determinar a presença da colangite de grau severo, sendo necessária a resposta ao tratamento inicial por antibióticos para individualizar o grau leve do moderado.<sup>14</sup> Diante da insuficiência na avaliação inicial da severidade, a qual é requisito para a escolha da drenagem biliar precoce, os critérios de Tóquio de 2007 tornaram-se “impraticáveis” para o uso clínico.<sup>10</sup> As pesquisas posteriores buscaram encontrar preditores que indicassem a necessidade de uma descompressão biliar precoce/urgente. Foram encontrados quatro fatores da admissão hospitalar, os quais eram preditores da subsequente falha do tratamento inicial, além da necessidade de drenagem biliar de emergência: albumina sérica menor que 3g/dL, nível de nitrogênio uréico sanguíneo >20mg/dL, contagem de plaqueta <120.000/uL e presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica.<sup>12,15</sup>

A atualização dos critérios de Tóquio de 2013 buscou garantir melhor estratégia diagnóstica para selecionar os pacientes que precisassem de um controle imediato da infecção. Na primeira versão de 2013, a presença de dor abdominal e o histórico de doença do ducto biliar permaneciam como critérios para o diagnóstico da condição. Contudo, esses dois sinais são comuns à colecistite aguda e, até mesmo, à hepatite aguda. Dessa maneira, 38,8% dos pacientes que preenchem os critérios de diagnóstico de colangite aguda não apresentavam essa condição. Apesar da alta sensibilidade (95,1%), a especificidade era baixa (66,3%). Na versão atualizada

de 2013, dor abdominal e histórico de doença do ducto biliar foram retirados, aumentando a especificidade e reduzindo os falsos-positivos.<sup>9</sup>

Para o diagnóstico definitivo de colangite aguda nos critérios de Tóquio de 2013, é necessário atender a pelo menos um critério de cada grupo: inflamação sistêmica, colestase e exame de imagem. Não há achados diretos em exames de imagem que evidenciem a colangite aguda; na prática clínica, são observações indiretas, como presença de tumor, cálculos, ou próteses que induzam à dilatação do ducto biliar, visualizados a partir de ultrasonografia de abdome, tomografia computadorizada do abdome e colangiografia por ressonância. A tomografia computadorizada do abdome com contraste é sugerida como o exame de imagem mais efetivo para diagnóstico da etiologia e de complicações dessa condição.<sup>10</sup>

No primeiro estudo a comparar os critérios de Tóquio de 2007 e de 2013, não foi visualizada diferença da sensibilidade diagnóstica entre os dois tratados. Contudo, os critérios de 2013 mostraram-se com maior valor prático, visto que a decisão de tratamento é realizada no momento da admissão hospitalar, não necessitando esperar resposta ao tratamento inicial, como nos critérios de 2007.<sup>2</sup> Em um segundo estudo, concluiu-se que a diretriz de 2013 apresenta diagnóstico mais confiável do que a de 2007. Porém, foi identificada uma falha diagnóstica em pacientes com gravidade leve, em especial os com fraca resposta inflamatória; de 609 pacientes, os quais não apresentaram diagnóstico inicial de colangite, 83,9% foram devidos à ausência de uma resposta inflamatória. Isso mostra uma limitação do diagnóstico baseado apenas em sinais clínicos e rotina de exame de sangue.<sup>16</sup>

Na atualização dos critérios de Tóquio de 2018, mantiveram-se os parâmetros diagnósticos de 2013, por sua sensibilidade diagnóstica maior que 90% e sua possibilidade de utilizar ferramentas acessíveis, como sinais clínicos e exames laboratoriais e de imagem. Os critérios de 2018 ressaltam as limitações dos critérios de 2013, principalmente aquelas atribuídas a casos leves, quando não há aumento da temperatura corporal maior que 38°C ou quando não há resposta inflamatória visualizada nos exames laboratoriais. Ademais, sugere a utilização da procalcitonina como marcador de severidade da colangite.<sup>17</sup> Estudos recentes procuram identificar biomarcadores que reconheçam precocemente a necessidade de drenagem biliar urgente. Foi verificado em um trabalho retrospectivo que, nos vários casos que pacientes em graus I ou II evoluíram para sepse ou choque séptico antes da drenagem biliar eletiva, a procalcitonina foi o único marcador inflamatório a se alterar significativamente. Possivelmente, quando a bile infectada atinge o refluxo biliovenoso, a resposta inflamatória gerada pode mobilizar a produção de calcitonina, marcador de sepse.<sup>18</sup> Em um outro estudo, constatou-se redução da interleucina 7 (IL-7) em pacientes em grau severo comparados àqueles ao moderado, e moderado comparado ao leve. Apesar do mecanismo não ser bem compreendido, sugere-se que a resposta inflamatória crie uma ação imunossupressora no organismo.<sup>19</sup>

Os critérios de Tóquio de 2018 ressaltam que essa diretriz foi criada a partir da discussão de especialistas da área, sendo necessários estudos de validação científica do que foi sugerido.<sup>17</sup>

### Drenagem biliar

A possibilidade de drenagem biliar foi de fundamental importância para redução da taxa de mortalidade na colangite aguda, nos casos em que o manejo conservador não era suficiente. Os critérios de Tóquio de 2007 buscaram apresentar os principais métodos de drenagem biliar e o momento adequado para realizá-lo.<sup>20</sup> Sugeriu-se, em primeira opção, a drenagem endoscópica transpapilar, pelo método nasobiliar ou tubo stent, por ser menos invasivo e apresentar melhor prognóstico ao paciente. Em segunda opção, indicou-se a drenagem percutânea trans-hepática, devido às possíveis complicações, como hemorragia intraperitoneal, peritonite biliar e necessidade de maior tempo de recuperação no hospital. Em último caso, indica-se a drenagem aberta, sendo ela sugerida nos casos em que as primeiras opções forem contraindicadas, como obstrução duodenal e anatomia alterada devido a cirurgias com anastomose de Y de Roux,<sup>21</sup> e nas neoplasias obstrutivas não ressecáveis, como tumor de cabeça de pâncreas, desde que não

seja uma colangite em grau severo. Independentemente da técnica, é necessária a presença de endoscopistas experientes; procedimentos longos e com insucesso são responsáveis por graves complicações.<sup>22</sup>

A atualização dos critérios de 2013 reafirma as indicações de 2007, acrescentando inovações sobre técnicas endoscópicas.<sup>22</sup> A diretriz de 2013 indica que, no paciente grau I, se possível, deve ser considerado o tratamento da etiologia juntamente da drenagem biliar, e, nos pacientes graus II e III, o tratamento da etiologia deve ser realizado posteriormente à estabilização do paciente.<sup>23</sup> Em um estudo realizado com múltiplos centros, verificou-se que, em casos de litíase biliar, o tratamento da etiologia era realizado no mesmo momento que a drenagem biliar em 18% para pacientes severos, 55% para pacientes moderados e 91% para casos leves. Apesar do que é sugerido da diretriz, o estudo propõe que outros manejos não devem ser excluídos, desde que estejam pautados na condição do paciente e na experiência do endoscopista.<sup>24</sup> A atualização de 2018 indica que, em caso de colangite aguda acompanhada de coledocolitíase, a retirada do cálculo pode ser realizada em uma única sessão, juntamente da drenagem, nos episódios de severidade leve ou moderada, exceto em pacientes com coagulopatia. Em caso de um cálculo grande ou na presença de inúmeros deles, indica-se mais de uma sessão.<sup>25</sup>

As pesquisas atuais sobre drenagem biliar buscam identificar o momento mais apropriado para realizar esse procedimento. As diretrizes de Tóquio de 2013 sugerem drenagem biliar urgente, em 24 horas, e, eletiva ou urgente, para casos moderados.<sup>23</sup> Tan et al.<sup>26</sup> apontaram que drenagem biliar em 24 horas está relacionada a menor mortalidade em 30 dias; 8% do grupo de pacientes com drenagem em 24 horas faleceu dentro 30 dias, e, no grupo com drenagem em mais de 24 horas, 19% faleceram. A problemática é que nem todo centro apresenta a possibilidade de endoscopistas treinados para que essa drenagem urgente seja possível.<sup>26</sup> Outro estudo realizado nas faixas etárias de 75 a 80 anos e maior que 81 apresentou que drenagem biliar urgente mostrou-se ser favorável a menor tempo de internação, independentemente da faixa etária ou da classificação de severidade dos pacientes.<sup>27</sup> Hou et al.<sup>28</sup> apontaram que o atraso de 48 horas ou mais na realização da drenagem biliar significa maior tempo de permanência hospitalar do paciente; e 72 horas ou mais significam maior uso de vasopressores ou aumento da mortalidade.

Pesquisa realizada com pacientes com colangite aguda em estado não severo concluiu que o tempo da drenagem biliar endoscópica, urgente ou eletiva, não interferiu na taxa de mortalidade, na admissão na unidade

de terapia intensiva e em complicações do procedimento. Ao mesmo tempo em que a drenagem de urgência pode impedir a evolução da colangite aguda para sepse, sua realização às pressas, sem a presença de profissional capacitado ou sem estabilização adequada da condição do paciente, pode implicar em complicações e em agravamento de uma condição até então não severa.<sup>29</sup>

### Antibioterapia

As diretrizes de Tóquio de 2007 propõem a administração empírica de antibióticos assim que o diagnóstico de colangite aguda for sugerido ou confirmado; de 5 a 7 dias em pacientes com colangite aguda severa ou moderada, e 2 a 3 dias para leve.<sup>30</sup> Diante do crescimento da resistência bacteriana e do aumento dos riscos de reações adversas pelo uso de antibióticos, estudos posteriores preocuparam-se em propor o tempo ideal de uso dessa terapia. Realizou-se um estudo retrospectivo em paciente em risco moderado e severo com colangite aguda e observou-se que, em 78% dos pacientes, seria possível finalizar o tratamento com antibiótico no quarto dia.<sup>31</sup> Em estudo que analisou o impacto de escolha empírica de antibióticos, concluiu-se que escolha inicial inadequada está relacionada com mortalidade do paciente em 30 dias.<sup>32</sup> Os critérios de 2013 sugerem 4 a 7 dias de tratamento e pelo menos 2 semanas quando houver a presença de bactéria *Gram* positiva.<sup>33</sup> Nos critérios de 2018, é fortemente discutida a necessidade de se atentar ao perfil do paciente – histórico de pré-hospitalização, função renal e hepática, epidemiologia local.<sup>34</sup> Sahu et al.<sup>35</sup> averiguaram a mudança do perfil microbiano e do padrão de sensibilidade de antibióticos na colangite e verificaram que bacilos *Gram*-negativos apresentam grande resistência à ampicilina, ao ciprofloxacino e à terceira geração de cefalosporina. Os autores destacaram a importância de estudos sobre a mudança de sensibilidade bacteriana, essencial para guiar a terapia empírica de antibiótico.

### CONCLUSÃO

Apesar das três edições dos critérios de Tóquio serem um grande ganho em termo diagnóstico e manejo da colangite aguda, as próprias diretrizes reconhecem a escassez de validação científica de sua utilização na prática clínica. É bem estabelecido que a abrangência da drenagem biliar, juntamente da melhor escolha de antibióticos e de um diagnóstico precoce, foi de extrema importância para redução da mortalidade da colangite aguda. Atualmente, o dilema da literatura sobre essa condição é identificar precocemente marcadores que sugiram possível evolução para sepse, resistência bacteriana e o momento ideal para realizar a drenagem biliar.

### REFERÊNCIAS

1. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg.* 2017;87(7-8):554-9. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.13981>.
2. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(2):113-9. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.9>
3. Sulzer JK, Ocuin LM. Cholangitis: causes, diagnosis, and management. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):175-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.11.002>
4. Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg.* 1980;191(3):264-70. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-198003000-00002>
5. Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2017;87(4):232-8. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.13907>
6. Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg.* 1959;150(2):299-303. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-195908000-00013>
7. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, et al. Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):11-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1151-z>
8. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0566-y>
9. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 19(5):548-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0537-3>
10. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):24-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0561-3>
11. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Hasegawa H, Norimizu S, et al. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18(2):250-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-010-0338-5>
12. Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19(5):557-65. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0538-2>
13. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):114-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1163-8>
14. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):52-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1156-7>
15. Nishino T, Onizawa S, Hamano M, Shirato I, Shirato M, Hamano T, et al. Proposed new simple scoring system to identify indications for urgent ERCP in acute cholangitis based on the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(6):698-706. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0488-0>

16. Kiriya S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):329-37. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.458>
17. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17-30. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.512>
18. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(10):777-85. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.132>
19. Suwa Y, Matsuyama R, Goto K, Kadokura T, Sato M, Mori R, et al. IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(2):81-8. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.420>
20. Nagino M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yamashita Y, Tsuyuguchi T, et al. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):68-77. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1158-5>
21. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):35-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1154-9>
22. Itoi T, Tsuyuguchi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al.; Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 indications and techniques for biliary drainage in acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):71-80. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0569-8>
23. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0563-1>
24. Isayama H, Yasuda I, Tan D. Current strategies for endoscopic management of acute cholangitis. *Dig Endosc.* 2017;29 Suppl 2:70-77. doi: <https://doi.org/10.1111/den.12805>
25. 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;25(1):41-54. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>
26. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(1):185-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.009>
27. Park CS, Jeong HS, Kim KB, Han JH, Chae HB, Youn SJ, et al. Urgent ERCP for acute cholangitis reduces mortality and hospital stay in elderly and very elderly patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(6):619-25. doi: [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(16\)60130-3](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60130-3)
28. Hou LA, Laine L, Motamedi N, Sahakian A, Lane C, Buxbaum J. Optimal Timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):534-8. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000763>
29. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Kogure H, Uchino R, Takahara N, et al. No association of timing of endoscopic biliary drainage with clinical outcomes in patients with non-severe acute cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1937-1945. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5058-8>
30. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1157-6>
31. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, et al. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol.* 2011;46(12):1411-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0451-5>
32. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(10):740-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.027>
33. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al.; Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):60-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0572-0>. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(4):457-8.
34. 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;25(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.518>
35. Sahu MK, Chacko A, Dutta AK, Prakash JA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in acute bacterial cholangitis. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30(5):204-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0135-3>