

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE CIRUGÍA GENERAL Y LAPAROSCÓPICA**

**IMPORTANCIA DEL CULTIVO DE BILIS EN EL
MANEJO ANTIBIÓTICO DE PACIENTES SOMETIDOS A
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN HOSPITAL
VOZANDES QUITO DESDE ENERO 2016 HASTA
DICIEMBRE 2018.**

**Disertación previa la obtención del título de médico especialista en
Cirugía General y Laparoscopia**

AUTORA:

**WENDY VANESSA VACA VEGA
Médica Cirujana**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. CARLOS ANTONIO VELA BENALCÁZAR
Cirujano General - Jefe de Servicio de Cirugía Hospital Vozandes Quito**

DIRECTOR METODOLÓGICO:

**DR. JORGE ANÍBAL REYES CHACÓN
Docente Pontificia Universidad Católica del Ecuador**

Quito, 2020

AGRADECIMIENTO

Son muchas las personas que han contribuido en el proceso y culminación de este trabajo. En primer lugar, quiero agradecer a Dios quien guía mi camino y me brinda salud para mantenerme firme en mis sueños y objetivos.

En segundo lugar a mis padres, Ivor y Carmita que son la luz de mis días, mi bendición y la fortaleza en mi vida, por ellos y para ellos cada acción de mis manos y anhelo de mi corazón, además de Tommy, Toño y Sammy mi alegría y cariño infinito de alma.

A mi familia, en especial a mis abuelitos y Pame quienes siempre me apoyan en cada paso y decisión, al igual que personas muy importantes Maritza, José Luis y Miguel.

A mi universidad, por brindarme la oportunidad de alcanzar metas profesionales y a mis directores de este trabajo quienes me han guiado en el proceso, en especial al Dr. Edgar León quien me ha brindado su apoyo desinteresado para alcanzar esta meta.

Les agradezco y hago presente mi afecto hacia ustedes.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, Ivor y Carmita, por haberme forjado como la persona que soy ahora, apoyan mis planes, siempre creen en mí y son a quienes debo todos mis logros, sueños, anhelos y metas, es por y para ustedes todos mis esfuerzos.

Los amo.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO II.....	6
2. MARCO TEÓRICO	6
CAPÍTULO III	26
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
3.1. JUSTIFICACIÓN	26
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	28
3.3. OBJETIVOS	29
3.3.1. General	29
3.3.2 Específicos	29
3.4. HIPÓTESIS	30
3.5.1 Operacionalización de las variables del estudio.....	30
3.6. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	32
3.7. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	32
CAPÍTULO IV	36
4. RESULTADOS	36
CAPÍTULO V	54
5. DISCUSION.....	54
CAPÍTULO VI.....	61
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	61
CAPÍTULO VII.....	63
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Egresos hospitalarios – CIE 10 año 2016.....	6
Tabla 2. Causas principales de morbilidad según egresos hospitalarios	7
Tabla 3. Causas principales de morbilidad femenina según lista internacional detallada – CIE-10	7
Tabla 4. Causas principales de morbilidad masculina, lista internacional detallada – CIE-10	8
Tabla 5. Microorganismos encontrados en cultivos de bilis	11
Tabla 6. Diagnóstico de Colecistitis aguda	13
Tabla 7. Criterios ecográficos para diagnóstico de Colecistitis aguda.....	14
Tabla 8. Grados de severidad de colecistitis aguda	17
Tabla 9. Duración de estadía hospitalaria.....	18
Tabla 10. Penetración antibiótica en líquido biliar.....	19
Tabla 11. Microorganismos de cultivos de bilis (TG13, TG18)	23
Tabla 12. Recomendación Antimicrobiana para infección biliar aguda.....	24
Tabla 13. Respuesta terapéutica a los pacientes con patología litiásica biliar.....	44
Tabla 14. Distribución del perfil de antibiograma según antibiótico para bacterias gram negativas en pacientes con patología litiásica biliar.....	45
Tabla 15. Relación entre presencia de complicaciones y bacterias por grupo de edad en pacientes con patología litiásica biliar.....	46
Tabla 16. Relación entre presencia de bacterias por patología litiasica	47
Tabla 17. Relación entre presencia de complicaciones y bacterias por severidad de colecistitis aguda	48
Tabla 18. Relación entre complicaciones y bacteria	48
Tabla 19. Relación entre perfil de sensibilidad/resistencia de la ampicilina por bacterias	49
Tabla 20. Relación entre perfil de antibiograma sensibilidad/resistencia y las bacterias	50
Tabla 21. Perfil de antibiograma con 100% de sensibilidad por bacterias.....	51

ÍNDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1. Imágenes ecográficas típicas de patología vesicular aguda	14
Gráfico 2. Cultivos tomados durante colecistectomía (porcentaje).....	36
Gráfico 3. Características clínicas de los pacientes con patología litiásica biliar	37
Gráfico 4. Cultivos de bilis tomados según edad del paciente	38
Gráfico 5. Cultivos de bilis tomados en Colelitiasis y Colecistitis	38
Gráfico 6. Diagnóstico, severidad y complicaciones en cultivos de bilis en patología biliar.....	39
Gráfico 7. Pacientes que tuvieron reintervención quirúrgica	40
Gráfico 8. Estancia hospitalaria en días.....	41
Gráfico 9. Distribución de las bacterias observadas en pacientes con patología litiásica biliar.....	42
Gráfico 10. Distribución de las bacterias en cultivos polimicrobianos observadas en pacientes con patología litiásica biliar.....	43
Gráfico 11. Comparación de la estancia por ingreso o no a UCI	51
Gráfico 12. Caracterización de los pacientes con patología litiásica biliar	53

RESUMEN

Contexto: La importancia del estudio del cultivo de bilis en pacientes con cuadro biliar litiásico agudo, recomendado por Tokio Guidelines 2018 (TG18) en el tratamiento antibiótico de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica; inicia como consecuencia de la alta prevalencia de patología biliar en el Ecuador, el creciente diagnóstico y la necesidad de establecer el manejo adecuado de acuerdo a la sensibilidad bacteriana local con la finalidad de evitar complicaciones y minimizar resistencia antibiótica.

Metodología: Es un estudio retrospectivo analítico, observacional de casos y controles de los cultivos de bilis obtenidos durante colecistectomías en 1175 pacientes con patología biliar aguda litiásica en el Hospital Vozandes Quito desde enero del 2016 a diciembre del 2018; un total de 39 muestras de bilis que valorará la morbilidad, mortalidad, necesidad de cuidados intensivos, cambio de antibiótico y complicaciones.

Resultados: Los cultivos de bilis fueron realizados en el 3% de los pacientes sometidos a colecistectomía por patología biliar litiásica, un 90% (35 casos) por patología inflamatoria, grado I en un 54,29%, grado II un 40% y en un 5.71% en grado III.

La presentación más frecuente fue en la sexta década de vida en un 43.3% con mayor prevalencia en hombres en un 66.67%. Entre las complicaciones se han valorado la necesidad de reintervención en un 5% y la necesidad de cuidados intensivos en un 12,8% que han aumentado la estancia hospitalaria hasta 13 días y no se ha presentado casos de infección órgano espacio ni mortalidad por patología biliar.

Las bacterias más frecuentes encontradas en bilis fueron Echerichia Coli en un 35.9%, Enterococcus faecalis y Klebsiella pneumoniae en un 23% cada una y Citrobacter freundii en un 10.26% en nuestra población. Según el perfil de antibiograma se presento sensibilidad del 100% para amikacina, cefazolina y amoxicilina/ácido clavulánico, 96% para imipenem y meropenem, 91,67% PIP-TAZ, 87% vancomicina, 84% ceftriaxona, 78,13% ciprofloxacina, 37,50% ampicilina sulbactam con una resistencia de 58% para ampicilina sulbactam.

No se observó relación en la presencia de bacterias por tipo de patología litiásica, sin embargo, se presenta *E. Coli* en 40% de las colecistitis agudas y no en colelitiasis. Se relacionó un cultivo positivo y la presencia de complicaciones con la edad donde los pacientes >65 años tienen 5,50 veces más probabilidad de presentar *E. Coli* mientras los pacientes ≤65 años tienen 6,05 veces más probabilidad de presentar *Klebsiella spp.* Los pacientes con severidad de grado II y III presentaron 2,73 veces más probabilidad de ingresar a UCI que los pacientes con grado I.

Se evaluó el perfil de sensibilidad/resistencia de la ampicilina siendo la sensibilidad del 25% para *Escherichia coli* vs 100% para *Enterococcus spp.*, mientras que la resistencia fue 75% para *Escherichia coli* vs 0% para *Enterococcus spp.*

Conclusión: En este estudio las bacterias prevalentes aisladas son *E. coli* (35,9%), *Klebsiella spp* (23,8%), *Enterococcus spp* (23,8%) y *Citrobacter spp* (10,26%), entre otras las cuales no se generó una correlación significativa entre el germen aislado y el perfil de sensibilidad/resistencia al antibiótico, ni entre el cultivo de bilis positivo con patología litiásica biliar encontrada, ni con la necesidad de ingreso en UCI o reintervenciones. Existe asociación entre el grado de colecistitis II y III; la presencia de *Enterococo spp* en el cultivo de bilis y la necesidad de ingreso en UCI mediante el análisis multivariado.

La antibiótico terapia empírica utilizada se basa en ampicilina sulbactam, el cual no es recomendación en guías de Tokio 2018 y presenta alto grado de resistencia que requiere cambio de terapia antibiótica en 28% de casos. Por el contrario, al ser una muestra pequeña y poco heterogénea no es posible extrapolar los resultados a la realidad nacional.

Palabras clave: cultivo de bilis, colecistitis, colelitiasis, sensibilidad antibiótica.

ABSTRACT

Context: The importance of the study of bile culture in acute gallstone patients, a Tokyo Guidelines 2018 (TG18) recommendation, about antibiotic treatment of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: starts from the high prevalence of biliary pathology in Ecuador, the increasing diagnosis and the need to provide adequate management according to the local bacterial sensitivity to avoid complications and minimize antibiotic resistance.

Methodology: It is a retrospective analytical, observational case-control study of bile cultures got from 1175 patients under cholecystectomy for gallstone disease at Vozandes Quito Hospital from January 2016 to December 2018, a total of 39 samples, that will assess morbidity, mortality, need for intensive care, change of antibiotic and complications.

Results: Bile samples were taken in 3% of patients undergoing cholecystectomy in gallstone pathology, 90 % (35 cases) due to inflammatory pathology, grade I in 54.29%, grade II 40% and 5.71% in grade III.

The most frequent presentation was in the sixth decade of life in 46% and more prevalent in men 67%. Among the complications the need for reintervention was assessed at 5%, the need for intensive care at 12.8% which increase hospital stay 13 days and no organ space infection or mortality due to biliary pathology.

The most frequent bacteria found in bile were *Echerichia Coli* in 35.9%, *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae* in 23% each one and *Citrobacter freundii* in 10.26% in our population. According to the antibiogram profile, sensitivity was 100% for amikacin, cefazolin and amoxicillin / clavulanic acid, 96% for imipenem and meropenem, 91.67% PIP-TAZ, 87% vancomycin, 84% ceftriaxone, 78.13% ciprofloxacin, 37.50% ampicillin sulbactam with a resistance of 58% for this last one.

No relationship was observed in the presence of bacteria by type of gallstone disease; however, *E. Coli* is present in 40% of acute cholecystitis and not in cholelithiasis. A positive culture and the presence of complications were related to age where patients > 65 years are 5.50 times more likely to present *E. Coli* while patients \leq 65 years are 6.05

times more likely to present *Klebsiella* spp. Patients with grade II and III of severity had 2.73 more possibilities of needing of the ICU than patients with grade I.

The sensitivity / resistance profile of ampicillin was evaluated, the sensitivity being 25% for *Escherichia coli* vs 100% for *Enterococcus* spp, while the resistance was 75% for *Escherichia coli* vs 0% for *Enterococcus* spp.

Conclusion: In this study, the prevalence bacteria isolated are *E. coli* (35.9%), *Klebsiella* spp (23.8%), *Enterococcus* spp (23.8%) and *Citrobacter* spp (10.26%), and others, which are not a statistically significant correlation was established between the isolated germ and the antibiotic resistance / sensitivity profile, neither between the positive bile culture with gallstone disease found, nor with the need for admission to the ICU or reoperations.

There is an association between cholecystitis grade II and III; the presence of *Enterococcus* spp in bile culture and the need for admission to the ICU by multivariate analysis. The empirical antibiotic therapy used is based on ampicillin sulbactam, which is not recommended in Tokyo guidelines 2018 and presents high resistance that requires change of antibiotic therapy in 28% of cases. On contrary, as it is a small and not very heterogeneous sample, it is not probable to generalize the results to the national reality.

Keywords: bile culture, cholecystitis, cholelithiasis, antibiotic sensitivity.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La litiasis vesicular o colelitiasis es una de las patologías con mayor interés en su estudio debido a su creciente prevalencia a nivel mundial. En Estados Unidos la padecen aproximadamente 20.5 millones de personas, mientras que en Ecuador se presenta en 44056 (3,90%) de la población, con mayor frecuencia en mujeres con un 3,55% y en varones en un 2.60% en el 2016 (Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017).

La colecistitis aguda litiásica se define como la inflamación de la vesícula biliar ocasionada por la obstrucción del conducto cístico por cálculos biliares (Cheng et al., 2014), que conlleva a distensión y proliferación bacteriana. Esta se presenta en Ecuador con 7822 casos por año en el 2016 (último censo) 0,69% de los ingresos hospitalarios y 17,75% de los casos de litiasis vesicular según reporte nacional (Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017).

En condiciones normales la bilis es estéril y a pesar de tener inflamación vesicular no siempre se presentan bacterias en bilis (bactobilia). En estudios en población mexicana (71 cultivos de bilis de 183 pacientes estudiados) indican un 13,9% de cultivos positivos con enterobacterias como microorganismo con mayor prevalencia en un 43% (Cueto-Ramos et al., 2017), en España hasta un 4,2% de cultivos son positivos (47% cultivos positivos de 196 pacientes) (Granel-Villach et al., 2020), en Barcelona – España el 28,7% cultivos son positivos (103 cultivos de 368 pacientes) con presencia de E. Coli como bacteria más frecuente (Troyano Escribano et al., 2015), en Japón según TG18 los cultivos positivos se presentan en un 29-54% en colecistitis aguda con E. Coli como microorganismo más frecuente seguido de Enterococcus (Gomi H et al, 2018) mientras que en Israel se presenta (721 casos de colecistitis con 124 cultivos de bilis en 10 años) un 60,3% de cultivos de bilis positivos con Echerichia Coli como microorganismo con mayor prevalencia (Nitzan et al., 2017); sin embargo, no se cuenta con estudios de microbiología, espectro de sensibilidad antibiótica y resistencia en Ecuador necesarios para un manejo adecuado.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definiciones

La litiasis vesicular se estima que ocurre en aproximadamente 10-15% de población general (Knab et al., 2014), 6.3 millones de hombres y 14.2 millones de mujeres presentan colelitiasis en USA, en Europa según el Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL) presentan 33000 personas entre 30 y 69 años en 10 regiones italianas, siendo un 18.8% en mujeres y 9.5% en hombres (Ansaloni et al., 2016) y una relación general de 1.6 : 1 mujer : hombre.

En Ecuador se presenta en 3,90% de la población con una tasa de 21,92 por cada 10000 habitantes (Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017), lo que está en relación a la estadística internacional.

Tabla 1. Egresos hospitalarios – CIE 10 año 2016

Egresos según causa de morbilidad por condición al egreso, sexo y tasa de letalidad hospitalaria

Grupos de morbilidad	Total egresos	Sexo paciente		Condición egreso					
		Hombres	Mujeres	Altos (Vivos)			Fallecidos		
				Total	Sexo paciente		Total	Sexo paciente	
Diagnósticos				Hombres	Mujeres			Hombres	Mujeres
195 Colelitiasis y colecistitis	44.056	13.151	30.905	43.905	13.091	30.814	151	60	91

(Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017)

Es la segunda patología con mayor incidencia en nuestra población, la relación mujer: hombre es de 2,35:1, siendo la causa de morbilidad más frecuente en mujeres y quinta en varones (Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017).

Tabla 2. Causas principales de morbilidad según egresos hospitalarios

Diez principales causas de morbilidad año 2016

		Total de egresos hospitalarios		1.128.004	
		Población estimada Año 2016 ^{1/}		16.528.730	
Nº Orden	Código CIE-10	Causas	Número de egresos	%	Tasa ^{2/}
1º	K35	Apendicitis aguda	39.576	3,51%	23,94
2º	K80	Colelitis	36.234	3,21%	21,92
3º	J18	Neumonía, organismo no especificado	32.041	2,84%	19,39
4º	A09	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	30.078	2,67%	18,20
5º	N39	Otros trastornos del sistema urinario	18.736	1,66%	11,34
6º	K40	Hernia inguinal	14.208	1,26%	8,60
7º	O23	Infección de las vías genitourinarias en el embarazo	13.223	1,17%	8,00
8º	O47	Falso trabajo de parto	11.392	1,01%	6,89
9º	S82	Fractura de la pierna, inclusive del tobillo	11.036	0,98%	6,68
10º	O06	Aborto no especificado	10.532	0,93%	6,37

(Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017)

Tabla 3. Causas principales de morbilidad femenina según lista internacional detallada – CIE-10

Diez principales causas de morbilidad femenina año 2016

		Total de egresos hospitalarios mujeres		725.681	
		Población estimada mujeres. Año 2016 ^{1/}		8.343.760	
Nº Orden	código CIE-10	Causas	Número de egresos	%	Tasa ^{2/}
1º	K80	Colelitis	25.781	3,55%	30,90
2º	K35	Apendicitis aguda	18.431	2,54%	22,09
3º	J18	Neumonía, organismo no especificado	15.701	2,16%	18,82
4º	A09	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	15.088	2,08%	18,08
5º	N39	Otros trastornos del sistema urinario	14.307	1,97%	17,15
6º	O23	Infección de las vías genitourinarias en el embarazo	13.223	1,82%	15,85
7º	O47	Falso trabajo de parto	11.392	1,57%	13,65
8º	O06	Aborto no especificado	10.532	1,45%	12,62
9º	O34	Atención materna por anomalías conocidas o presuntas de los órganos pélvicos de la madre	9.224	1,27%	11,05
10º	D25	Leiomioma del útero	9.084	1,25%	10,89

(Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017)

Tabla 4. Causas principales de morbilidad masculina, lista internacional detallada – CIE-10

Diez principales causas de morbilidad masculina año 2016

		Total de egresos hospitalarios hombres	402.323		
		Población estimada hombres. Año 2016 ^{1/}	8.184.970		
N° Orden	Código CIE-10	Causas	Número de egresos	%	Tasa ^{2/}
1°	K35	Apendicitis aguda	21.145	5,26%	25,83
2°	J18	Neumonía, organismo no especificado	16.340	4,06%	19,96
3°	A09	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	14.990	3,73%	18,31
4°	K40	Hernia inguinal	10.651	2,65%	13,01
5°	K80	Colelitiasis	10.453	2,60%	12,77
6°	S82	Fractura de la pierna, inclusive del tobillo	7.531	1,87%	9,20
7°	N40	Hiperplasia de la próstata	6.698	1,66%	8,18
8°	S52	Fractura del antebrazo	6.615	1,64%	8,08
9°	S06	Traumatismo intracraneal	5.861	1,46%	7,16
10°	J34	Otros trastornos de la nariz y de los senos paranasales	5.397	1,34%	6,59

(Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017)

Un 20 a 40% de esta población presenta sintomatología como cólicos biliares en un 1-4% anualmente y un 10 -20% presentan colecistitis aguda, de ellos un 94% la colecistitis es leve – grado I o II y un 6% es grave o severa (Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015), (Ansaloni et al., 2016).

La incidencia de formación de litos vesiculares aumenta con la edad y los factores de riesgo para la aparición son: obesidad, diabetes, embarazo, enfermedades hemolíticas y cirrosis. (De Oliveira et al., 2018)

Colelitiasis asintomática

Se define como la presencia de litos que se encuentran incidentalmente en estudio de imagen no relacionadas con la patología biliar en personas que han estado completamente libres de síntomas durante al menos 12 meses antes del diagnóstico

(*Gallstone Disease: Diagnosis and Gallstone Disease: Diagnosis and Management CG188 Clinical Guideline*, 2014).

El 85% de los pacientes con colecistolitiasis se mantienen asintomáticos durante al menos 10 años. (De Oliveira et al., 2018)

Colelitiasis sintomática

Se define como la presencia de litos encontradas en estudios de imagen de vesícula biliar, independientemente de si los síntomas se están experimentando actualmente o si ocurrieron en algún momento en los 12 meses anteriores al diagnóstico (*Gallstone Disease: Diagnosis and Gallstone Disease: Diagnosis and Management CG188 Clinical Guideline*, 2014).

Si el paciente ha presentado colelitiasis sintomática y es tratado conservadoramente, mantiene la incidencia de aparición de un nuevo episodio de: (Ansaloni et al., 2016)

- 14% a las 6 semanas
- 19% a las 12 semanas
- 29% al año

Mantiene un riesgo de presentar síntomas recurrentes como:

- cólico biliar en un 70%
- obstrucción de vía biliar en 24%
- pancreatitis aguda biliar en 6%

(Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015) (Ansaloni et al., 2016)

Colecistitis aguda litiásica

Se determina como inflamación de la vesícula biliar ocasionada por la obstrucción del conducto cístico debido a cálculos biliares (Cheng et al., 2014). En un 90 – 95% tiene como causa la litiasis y en menor porcentaje isquemia, lesión química, infecciones por microorganismos, parásitos o enfermedades de colágeno que conllevan a distensión y proliferación bacteriana. Si no se trata a tiempo, puede iniciar infección secundaria a colestasis y complicaciones como empiema de la vesícula biliar, colecistitis gangrenosa, absceso abdominal o hepático, perforación de la vesícula biliar con peritonitis e incluso sepsis. (Villach et al., 2019).

Según últimos reportes se presenta en 7822 casos en Ecuador en el 2016, correspondientes a 3,9% con una mortalidad de 0,34% y 3,25 días como promedio de estancia hospitalaria (Instituto Nacional de Estadística y Censo, INEC, 2017).

Bactobilia

La presencia de bacterias en la bilis o bactobilia se define como la colonización de bacterias en la bilis, no necesariamente seguido de manifestaciones clínicas o de laboratorio. La flora bacteriana en el tracto biliar se considera inexistente, en condiciones normales y puede estar presente en menos del 5% de los pacientes sanos (Armiñanzas, Tigera, Ferrer, Calvo, Herrera, Pajarón, & Gómez-fleitas, 2016) (Granel-Villach et al., 2020).

La protección de las vías biliares contra la colonización de microorganismos e infecciones esta dado por varios mecanismos como son: barreras anatómicas (esfínter de Oddi, unión hepatocitaria, células de Kupffer), mecanismos físicos (moco, flujo y composición biliar), factores químicos (sales biliares que son bacteriostáticas y limitan la translocación de endotoxinas bacterianas) e inmunológicos.

Los microorganismos pueden acceder ascendentemente al árbol biliar desde duodeno, a través del sistema venoso portal, vía linfática periductal o a través de secreción hepática.

(Granel-Villach et al., 2020). Al fallar alguno de estos mecanismos la colonización bacteriana y/o la infección pueden asentarse. (De Oliveira et al., 2018)

La presencia de bacterias en bilis es variable y depende de varios aspectos clínicos, se presenta en la literatura entre un 8 – 42% en colecistectomías electivas por colelitiasis sintomática no complicada, 29 – 54% en colecistitis aguda, 60% si coledocolitiasis está presente y 80% si hay presencia de obstrucción biliar maligna. Son factores de riesgo la litiasis, obstrucción biliar preoperatoria y técnicas invasivas de diagnóstico, aunque con menos impacto son el género y la edad. De estos factores, los que se asocian significativamente con bactobilia son la edad mayor a 65 años e instrumentación biliar previa (Troyano Escribano et al., 2015) (Asai et al., 2012) (Ansaloni et al., 2016).

Su composición microbiológica es distinta, no obstante; se encuentran comúnmente bacterias Gram negativas, Gram positivas, anaerobias y levaduras (Troyano Escribano et al., 2015) y están presentes en el 29 – 54% de los cultivos de bilis en colecistitis aguda (Gomi H et al, 2018).

Tabla 5. Microorganismos encontrados en cultivos de bilis

Bacterias aisladas en cultivos de bilis y su proporción

Microorganismos aislados en cultivos de bilis	Proporción de organismos aislados (%)
Organismos Gram negativos	
<i>Echerichia Coli</i>	31 - 44
<i>Klebsiella spp.</i>	9 - 20
<i>Pseudomonas spp.</i>	0.5 - 19
<i>Enterobacter spp.</i>	5 - 9
<i>Acinetobacter spp.</i>	-
<i>Citrobacter spp.</i>	-
Organismos Gram positivos	
<i>Enterococcus spp.</i>	3 - 34
<i>Streptococcus spp.</i>	2 - 10
<i>Stafilococcus spp.</i>	0
Anaerobios	4 - 20
Otros	-

(Gomi H et al, 2018)

Ha aumentado la presencia de bacterias Enterobacteriaceae productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) las que se asocian a más riesgo de complicaciones y mala evolución.

Sin embargo, dado el riesgo de efectos secundarios y microorganismos resistentes a múltiples fármacos, se debe restringir el abuso de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos. (Armiñanzas, Tigera, Ferrer, Calvo, Herrera, Pajarón, & Gómez-fleitas, 2016)

2.2. Fisiopatología

Fisiopatológicamente la colecistitis se produce por la obstrucción mecánica del infundíbulo vesicular, lo cual impide la salida de bilis (super saturada con colesterol) acumulada al existir paso de bolo alimenticio provocando cólico biliar relacionado con ingesta alimentaria en un 40%.

Mientras el epitelio vesicular continúa secretando moco por glándulas túbulo alveolares infundibulares, se aumenta la presión intravesicular con el inicio subsecuente de afectación micro y posteriormente macro vascular de pared vesicular, provocando lesión mural, contaminación bacteriana en un 15-30% e incluso perforación de pared vesicular (Yokoe et al., 2013), (Ansaloni et al., 2016) (Asai et al., 2012) y (Kimura et al., 2013).

2.3. Diagnóstico

Esta patología se define según los criterios diagnósticos que han sido establecidos tras varios estudios realizados, en la actualidad son un referente para la definición las Tokio Guidelines 2013 / 2018 (TG13 – TG18) realizados por la Sociedad Japonesa de Cirugía Hepato – pancreato – biliar, quienes establecen las pautas para un diagnóstico definitivo de esta patología.

Los criterios diagnósticos recomendados por TG18 tienen una sensibilidad del 91.2% y especificidad de 96.9% para diagnóstico de colecistitis aguda (Yokoe et al., 2013).

Para el diagnóstico definitivo debe presentar signos locales, sistémicos y de imagen y al menos 2 signos de los nombrados para una sospecha diagnóstica (Yokoe et al., 2013).

Tabla 6. Diagnóstico de Colecistitis aguda

Criterios diagnósticos colecistitis aguda (TG18)

A. signos locales de inflamación
<i>(1) El signo de Murphy</i>
<i>(2) la masa en cuadrante superior derecho / dolor / sensibilidad</i>
B. Signos sistémicos de inflamación
<i>(1) Fiebre</i>
<i>(2) PCR elevada</i>
<i>(3) recuento de glóbulos blancos elevado</i>
C. Hallazgos de imágenes
<i>Los hallazgos de imagen característicos de la colecistitis aguda</i>
Sospecha de diagnóstico: un elemento en A + un elemento en B
Diagnóstico definitivo: un elemento en A + un elemento en B + C

(Yokoe et al., 2013)

Uno de los signos locales de inflamación como lo es el dolor localizado en el cuadrante superior derecho se presentó en 72 - 93% de los pacientes (Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015).

El signo de Murphy descrito en 1903, presenta sensibilidad de 50-65% y especificidad del 79-96%, (Yamashita et al., 2013).

En cuanto a los signos sistémicos son pilares importantes el aumento de glóbulos blancos sobre 10000 mm³/dl y PCR mayor a 3 mg/dl; mientras que en los hallazgos de imagen dados por la ecografía que es el método estándar con bajo coste se han instaurado hallazgos que nos indican inflamación vesicular con una sensibilidad del 81% y especificidad del 83% (Yokoe et al., 2013).

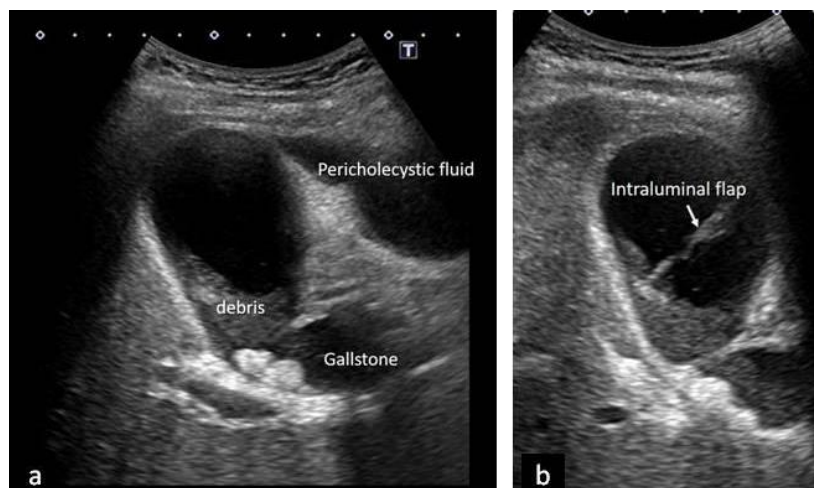
Tabla 7. Criterios ecográficos para diagnóstico de Colecistitis aguda

Hallazgos de imagen en patología vesicular aguda (TG13, TG18)

Engrosamiento de la pared vesicular mayor de 5 mm (> 4 mm TG18)
Líquido pericolecístico
Murphy ecográfico positivo
Distensión vesicular
Barro o material ecogénico biliar
Gas en la pared

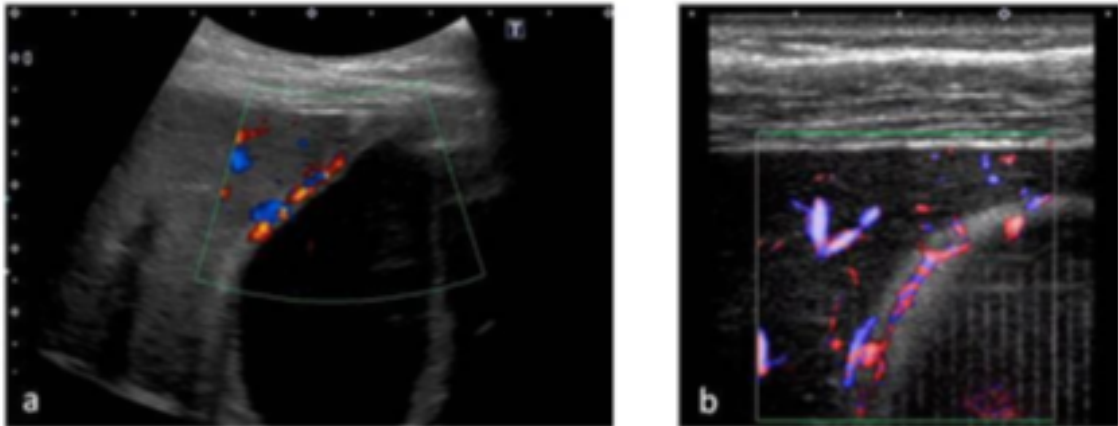
(Yokoe et al., 2013)

Gráfico 1. Imágenes ecográficas típicas de patología vesicular aguda



A: líquido pericolecístico. El líquido peri colecisto se muestra al lado izquierdo de la vesícula biliar. También se observan cálculos biliares y barro en la vesícula biliar.

b: colgajo intraluminal visto en una colecistitis gangrenosa. Se demuestra una línea ecogénica lineal que representa el colgajo intraluminal.



a: imágenes Doppler a color de colecistitis aguda. Se demuestra un aumento del flujo sanguíneo intraluminal. Sin embargo, no siempre es fácil estimar el flujo intraluminal ya que la sensibilidad de la imagen Doppler en color está influenciada por varios factores, como la configuración del filtro, el rango de velocidad, la frecuencia del haz de ultrasonido, las constituciones de los pacientes y las limitaciones de equipo.

b: Imágenes microvasculares Superb de colecistitis aguda. La imagen microvascular Superb, que es más sensible que el Doppler color convencional en la detección del flujo sanguíneo, muestra el aumento del flujo intraluminal de la vesícula biliar en un paciente con colecistitis aguda.

(Yokoe et al., 2013)

A pesar de la recomendación de medición de grosor de pared de 5 mm, tiene una sensibilidad y especificidad mayor si se reduce esta medida a 4 mm (Yokoe et al., 2013).

Otros métodos de diagnóstico de colecistitis por imagen incluyen la tomografía computarizada que evalúa: (Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015), (Essenhigh, 1966)

- vesícula biliar distendida (41%)
- pared de la vesícula biliar engrosada (59%)
- grasa peri-vesicular aumentada en densidad (52%)
- presencia de líquido peri - vesicular (31%)
- edema de la subserosa (31%)
- vesícula biliar con elevada atenuación de la bilis (24%)

La resonancia magnética nuclear exhibe sensibilidad de 66 al 95% y especificidad de 69 al 90% (Yokoe et al., 2013), mientras que la gammagrafía con ácido iminodiacético hepatobiliar (HIDA scan) presenta como un estudio de radioisótopos marcados que evalúa la obstrucción del infundíbulo vesicular se muestra como un estudio en la colecistitis aguda con alta sensibilidad y especificidad que van de 96% (94 a 97%) y 90% (86 a 93%), respectivamente (Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015).

No obstante estos estudios presentan limitaciones para el diagnóstico como la exposición a radiaciones ionizantes de la tomografía, con baja sensibilidad para diagnóstico de colecistitis e imposibilidad de realizar movimientos para efectuarla; en caso de la resonancia presenta las mismas limitaciones excepto la radiación, pero tiene mayor costo y menos accesibilidad.

El HIDA scan tiene mayor sensibilidad y especificidad con menor disponibilidad y mayor costo (Yokoe et al., 2013), (Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015), (Yamashita et al., 2013).

2.4. Clasificación de colecistitis aguda

Tras realizado el diagnóstico de patología vesicular aguda se requiere clasificar según su grado de severidad y así determinar su tratamiento. La categorización según el grado de severidad va en función de la presencia o no de fallo multiorgánico, complicaciones locales y el tiempo de evolución de la patología, determinando en 3 grados.

Tabla 8. Grados de severidad de colecistitis aguda

Grados de severidad de colecistitis aguda (TG13, TG18)

Grado III	Grado II	Grado I
<p>Asociado con cualquiera de las siguientes disfunciones orgánicas:</p> <p>Cardiovascular: necesidad de dopamina > 5 mg / kg o norepinefrina;</p> <p>Neurológico: disminución de la conciencia;</p> <p>Respiratorio: PaO₂ / FiO₂ < 300;</p> <p>Renal: oliguria, creatinina > 2.0 mg / dl;</p> <p>Hepático: PT-INR > 1.5;</p> <p>Hematológico: plaquetas < 100000 / mm³</p>	<p>Asociado con alguna de las siguientes condiciones:</p> <p>recuento de glóbulos blancos > 18000 / mm³;</p> <p>masa sensible palpable;</p> <p>síntomas > 72 h;</p> <p>inflamación local marcada: colecistitis gangrenosa, absceso pericolecístico, absceso hepático, peritonitis biliar o colecistitis enfisematosa</p>	<p>No cumple con los criterios de colecistitis aguda de grado III o grado II; colecistitis aguda en un paciente sano; ninguna disfunción del órgano; cambios inflamatorios leves en la vesícula biliar, y hace de la colecistectomía un procedimiento operatorio bien tolerado y de bajo riesgo</p>

(Yokoe et al., 2013)

Así mismo se ha evaluado la estadía hospitalaria según varios estudios y la mortalidad a los 30 días que pueden presentar de acuerdo con el grado de colecistitis: (Yokoe et al., 2013), (Gomi, H. et al., 2017)

- 1,1% para el grado I
- 0,8% para el grado II
- 5,4% para el grado III

Tabla 9. Duración de estadía hospitalaria

Referencias	Año	n	Grado I	Grado II	Grado III	
Cheng	2014	103	7.3±3.5	9.2±3.9	15.2±8.5	p<0.05
Kamalapurkar*	2014	84		5(4-8)	12(8-16)	p<0.001
Wright*	2015	445	3(1-16)	4(1-33)	7(1-60)	p<0.001
Ambe §	2015	138	6.0±2.7	7.8±3.3	10.4±6.1	p=0.02
Amirthalingam**	2016	149	4.46(2-14)	6.24(1-41)	9.31(3-21)	p<0.001
Hayasaki	2016	171	4.3±2.5	11.0±11.6	20.8±13.5	p<0.001

Datos son presentados como media de días ± DE, *: mediana (rango), **: mediana (rango intercuartil), § : duración de la estancia hospitalaria postoperatoria

(Yokoe et al., 2013)

2.5. Tratamiento

2.5.1. Tratamiento Clínico de colecistitis

En cuanto a la evaluación de posibilidades terapéuticas existe: Una forma clínica, mediante la disolución de cálculos biliares en las siguientes condiciones: lito <5 mm, lito único, cálculos biliares de colesterol, vesícula biliar funcional y la integridad de la pared de la vesícula biliar al aplicar onda externa de choque, presentando tasas de recurrencia del 30 al 50% en hasta 5 años (Portincasa,

2012). Debido a su alta recurrencia y necesidad de mantenerse con administración diaria de agentes de disolución de cálculos biliares para obtener su efecto a largo plazo, no se puede aplicar en patología aguda (Zha et al., 2013).

En el manejo integral de colecistitis aguda es un factor crucial el evaluar la terapéutica antibiótica empírica según los espectros locales que pueden afectar el postoperatorio, aumento en complicaciones y en tasas de mortalidad, especialmente en casos críticos.

Aunque no hay clínica o datos experimentales para apoyar el uso de antibióticos con penetración biliar, la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de infecciones biliares puede depender de las concentraciones efectivas de antibióticos en la bilis; pese a que en pacientes con conductos biliares obstruidos la penetración de antibióticos puede ser pobre también puede ser efectiva (Ansaloni et al., 2016).

Antibióticos comúnmente utilizados para tratar infecciones del tracto biliar y su capacidad de penetración biliar

Tabla 10. Penetración antibiótica en líquido biliar

Medicamentos antibióticos y su penetrancia en líquido biliar

Elevada penetración (ABSCR \geq 1)	Baja penetración (ABSCR $<$ 1)
Piperacilina/tazobactam (4,8)	Ceftriaxona (0,75)
Tigeciclina ($>$ 10)	Cefotaxima (0,23)
Amoxicilina/clavulánico (1,1)	Meropenem (0,38)
Ciprofloxacino ($>$ 5)	Ceftazidima (0,18)
Ampicilina/Sulbactam (2,4)	Vancomicina (0,41)
Cefepima (2,04)	Amikacina (0,54)
Levofloxacino (1,6)	Gentamicina (0,30)
Penicilina G($>$ 5)	
Imipenem (1,01)	

(ABSCR Antibiotics Bile/Serum Concentration Ratio).

(Ansaloni et al., 2016) (Villach et al., 2019)

Con respecto al manejo no quirúrgico para la extracción de litos con conservación de vesícula biliar - colecistotomía, ha sido evaluada con la finalidad de evitar el riesgo de lesión de vía biliar como prioridad y evitar el síndrome postcolecistectomía con una recidiva alta de 30-40% a los 5 años, evaluado en el contexto de cuadros asintomáticos y cuadros leves; uno de los criterios de aplicabilidad de dicha modalidad terapéutica es la ausencia de cuadro agudo. Sin embargo la extracción de la vesícula biliar en conjunto con los cálculos biliares sigue siendo el estándar de manejo (Zha et al., 2013).

2.5.2. Tratamiento Quirúrgico por grado de colecistitis aguda

El manejo quirúrgico mediante colecistectomía se define como la extracción quirúrgica de la vesícula biliar y su contenido (Kimura et al., 2013) que se la puede realizar mediante vía laparoscópica y vía abierta. Para situaciones de emergencia en la cual la opción quirúrgica no es posible, los métodos percutáneos para descompresión de la vesícula biliar son una opción (Brunicardi, C. et al, Schwartz, Principios de Cirugía, 2015), (Yamashita et al., 2013).

En el estudio del abordaje laparoscópico frente al abordaje abierto, se denotan claras ventajas que el abordaje laparoscópico ofrece ya que en varios estudios se ha valorado dicha comparación y no se ha visto una diferencia estadísticamente significativa en lo que corresponde a tiempo quirúrgico, infección de sitio quirúrgico, estancia postquirúrgica y lesión de vía biliar, pero una reducción favorable estadísticamente significativa con respecto a la tasa de mortalidad, morbilidad general, neumonía y pérdida de sangre > 500 ml en el transquirúrgico (Coccolini et al., 2015). Por lo que la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el método estándar ya que ha demostrado ser un procedimiento seguro con complicaciones que ocurren en 35 a 6% de los casos, principalmente lesiones de vía biliar e infección de sitio quirúrgico.

Con respecto a las nuevas guías de tratamiento quirúrgico para la colecistectomía, el índice complicaciones de Charlson (ICC) y el sistema de clasificación utilizado por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) son los pilares para la elección de la conducta quirúrgica o manejo clínico en los pacientes con colecistitis aguda según los

grados de severidad, lo cual tiene justificación en varios metaanálisis con respecto al resultado mortalidad en los pacientes sometidos a colecistectomía (Okamoto et al., 2018).

Grado I de colecistitis

La recomendación en estos casos es la realización de los scores de Charlson y ASA, un paciente con un ICC: ≤ 5 y un ASA: $\leq \text{II}$, se considera de bajo riesgo y por lo tanto la colecistectomía es segura. Si el paciente presenta un ICC: ≥ 6 o un ASA: $\geq \text{III}$, se considera un paciente de alto riesgo y en este caso de debe administrar antibióticos y estabilizar al paciente previo a la realización de la cirugía (Okamoto et al., 2018).

La recomendación quirúrgica de colecistectomía es laparoscópica debido a los diversos beneficios de este método electivo que incluyen menor dolor operatorio, hospitalización más corta, reanudación más rápida de la ingesta de alimentos y actividades laborales y una reducción significativa en complicaciones infecciosas perioperatorias. (Harandi et al., 2017)

Grado II de colecistitis

El manejo en este grado de severidad corresponde en un inicio al manejo de antibióticos y soporte vital en primera instancia si este es satisfactorio se realiza el ICC y el ASA donde se valora si tiene un ICC: ≤ 5 y un ASA: $\leq \text{II}$ se realiza una colecistectomía laparoscópica, si el tratamiento inicial es exitoso y presenta un ICC: ≥ 6 y un ASA: $\geq \text{III}$, la colecistectomía diferida es la opción. En cambio, si el tratamiento antibiótico falla el drenaje vesicular urgente es el tratamiento de elección (Okamoto et al., 2018).

Grado III de colecistitis

En este grupo de pacientes tenemos presente falla orgánica múltiple y la posible necesidad de unidad de cuidados intensivos. En estos casos se valora los factores predictivos negativos que son: ictericia ($BT \geq 2$), disfunción neurológica y disfunción respiratoria.

Después de iniciar el antibiótico y el soporte vital necesario se evalúa, la presencia o no de los factores predictivos negativos, si no están presentes se debe valorar el estatus del paciente y si este se encuentra en un centro avanzado de manejo. Si no hay factores predictivos negativos, hay una reversión favorable de sus fallos, se encuentra en un centro avanzado y el estado del paciente es favorable pues se opta por la realización de una colecistectomía laparoscópica.

Si no hay factores predictivos negativos, hay una reversión favorable de sus fallos, pero no se encuentra en un centro avanzado o el estado del paciente es no es favorable pues se opta por la realización de un drenaje urgente de la vesícula biliar.

Si hay factores predictivos negativos, y/o no hay una reversión favorable de sus fallos se opta por la realización de un drenaje urgente de la vesícula biliar.

En estos dos últimos grupos posterior al drenaje de la vesícula biliar se evalúa el estado del paciente, si este es bueno una colecistectomía laparoscópica retrasada se puede realizar, en cambio si no hay un adecuado estado del paciente se opta por la observación del mismo (Okamoto et al., 2018).

Al ser una patología con un componente infeccioso, las pautas de manejo también están basadas en el uso de antibióticos, además del tratamiento quirúrgico, este último siendo el de primera línea (Gomi, H. et al., 2017).

Múltiples recomendaciones de antibióticos se han dado en el pasar del tiempo, en 2007 la sociedad Japonesa de Cirugía Hepato – pancreato – biliar introdujo guías de manejo de colecistitis aguda (TG07), revisadas en el año del 2013 (TG13) y en el 2017 (TG18).

Las bacterias presentes en las infecciones del tracto biliar predominan los bacilos Gram negativos de los cuales las especies de Echerichia Coli es la predominante, la elección de antibiótico se debe basar en la prevalencia local, aun sin embargo las guías nos dictan recomendaciones en ausencia de dichas cifras estadísticas.

Con respecto a las recomendaciones se pondera que los pacientes con colecistitis aguda sean tratados con diferentes esquemas según los grados de severidad, los cuales determinaran el tipo de antibiótico utilizado como primera línea, además de sus alternativas y recomendaciones de la duración del tiempo de administración (Gomi, H. et al., 2017).

Tabla 11. Microorganismos de cultivos de bilis (TG13, TG18)

Aislamientos de cultivos de bilis en patologías de vías biliares (TG13, TG18)

Microorganismo aislado	%
Gram negativos	
Escherichia coli	31–44
Klebsiella spp.	9–20
Pseudomonas spp.	0.5–19
Enterobacter spp.	5–9
Acinetobacter spp.	-
Citrobacter spp.	-
Gram positivos	
Enterococcus spp.	3–34
Streptococcus spp.	2–10
Staphylococcus spp.	-
Anaerobios	4–20

(Gomi, H. et al., 2017)

Previamente la recomendación de retirar el antibiótico después de la colecistectomía en colecistitis grado I cambio mucho la perspectiva del manejo, pero con el advenimiento de la revisión de las guías TG18, dicha recomendación se extiende a las colecistitis agudas grado II, mientras que se mantiene la recomendación del manejo antibiótico terapéutico en colecistitis grado III (Gomi, H. et al., 2017).

Tabla 12. Recomendación Antimicrobiana para infección biliar aguda

Recomendación Antimicrobiana para infección biliar aguda				
Severidad	Grado I	Grado II	Grado III	Asociado al cuidado de salud
<i>Agentes Antibióticos</i>	Colangitis y colecistitis	Colangitis y colecistitis	Colangitis y colecistitis	Colangitis y colecistitis
<i>Terapia basada en Penicilina</i>	Ampicilina/sulbactam no es recomendado si > 20% resistencia	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam
<i>Terapia basada en Cefalosporina</i>	Cefazolina, * Cefotiam, * Cefuroxima, * Ceftriaxona, Cefotaxima + Metronidazol Cefmetazol, * Cefoxitina, * Flomoxef, *Cefoperazona/sulbactam	Ceftriaxona Cefotaxima Cefepima Cefozopran Ceftazidima + Metronidazol Cefoperazon/sulbactam	Cefepime Ceftazidima Cefozopran + Metronidazol	Cefepime Ceftazidima Cefozopran + Metronidazol
<i>Terapia en Carbapenémicos</i>	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/cilastatina, Meropenem, Doripenem, Ertapenem	Imipenem/cilastatina, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
<i>Monobactámicos</i>	-	-	Aztreonam + Metronidazol	Aztreonam + Metronidazol
<i>Fluoroquinolonas</i>	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Pazufloxacina + Metronidazol Moxifloxacina	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Pazufloxacina + Metronidazol Moxifloxacina	-	-

(Gomi H et al, 2018)

Por lo expuesto diversas pautas de tratamiento con respecto a la flora bacteriana se han establecido en los últimos años, siendo tan importante la determinación de que antibiótico y el tiempo que este se debe administrar, de lo contrario se podría presentar complicaciones que prolongarían los tiempos de hospitalización, costos de tratamiento y nuevas intervenciones terapéuticas, el impacto de estas es de importancia en el cuidado del paciente, y mejoramiento del sistema de salud en general.

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. JUSTIFICACIÓN

Este es un estudio observacional correlacional que tiene como finalidad la determinación de la importancia de los cultivos de bilis en la patología litiásica con la necesidad de realizarlos para identificar microbiología biliar, sensibilidad, necesidad de tratamiento antibiótico y si el mismo influye en complicaciones, gravedad y morbimortalidad de la población.

La presencia de bacterias en bilis o bactobilia es variable y depende de varios aspectos clínicos. Se presenta en la literatura entre un 8 – 42% en colecistectomías electivas por colelitiasis sintomática no complicada, 60% si coledocolitiasis está presente y 80% si hay presencia de obstrucción biliar maligna (Troyano Escribano et al., 2015), siendo un factor de riesgo la litiasis y la instrumentación previa de vía biliar, resultando imprescindible adecuar un tratamiento antibiótico empírico suministrado por el espectro poblacional local.

Asimismo se ha indicado que el cultivo positivo de bilis es el único factor significativo que tiene efecto sobre el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias que requiere ser analizada en nuestra población (S. P. Yun & Seo, 2018) (Darkahi et al., 2014).

A pesar de que se ha demostrado que no todos los casos cursen con bactobilia y que los microorganismos obtenidos en bilis son diferentes de reportes mundiales versus Latinoamérica, la necesidad de conocer su prevalencia y perfil de sensibilidad es fundamental en la patología biliar en nuestro país ya que no contamos con información estadística local y la patología biliar ha crecido su incidencia. En Ecuador se han presentado 44056 pacientes con patología biliar según último censo (2017) siendo la patología quirúrgica más frecuente que requiere mayor estudio para un óptimo manejo.

Si bien la presencia de microorganismos en bilis no es determinante en la evolución, pronóstico o tipo de cirugía, si representa un alto costo hospitalario, mayor estancia, el uso indiscriminado o inadecuado de antibiótico profilaxis y terapia, además de aumentar resistencia bacteriana (Cueto-Ramos et al., 2017), de tal forma se debe tomar como norma el hacer un uso adecuado y racional de los antibióticos.

Mantenemos como pilar diagnóstico y terapéutico el resultado histopatológico y las guías de manejo de colecistitis aguda determinadas por la sociedad Japonesa de Cirugía HepatoBilio pancreática determinadas en el 2007 (TG07), las mismas fueron revisadas en el año del 2013 (TG13) y con la actualización Tokio Guidelines 2018 (TG18), en donde la recomendación de toma de muestra de cultivo biliar indica el realizarla en infección severa cuando será mandatorio el cambio de antibiótico, perforación, cambios enfisematosos de pared de vesicular, necrosis o en cada oportunidad que se pueda con el fin de identificar los microorganismos, su susceptibilidad y evitar resistencias antibióticas (Gomi, H. et al., 2017); ya que en distintos estudios no se ha definido la prevalencia microbiológica ni resistencia antibiótica en nuestra población.

Por consiguiente, nos vemos en la obligación de realizar el estudio de cultivos para identificación de patógenos en bilis ante la necesidad de la determinación de complicaciones y un manejo antibiótico dirigido según prevalencia y sensibilidad de los microorganismos que tengan la mejor relación costo efectividad aplicada a las características de nuestra población.

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En el Ecuador, la patología biliar litiásica, es la principal morbilidad que requiere resolución quirúrgica (Chung & Duke, 2018). Como parte del manejo integral de colecistitis se instaura un tratamiento antibiótico que ha seguido recomendaciones internacionales con buenos resultados; sin embargo, son pocos los países en Latinoamérica que tienen datos sustentados en el uso de antibiótico basados en la resistencia y sensibilidad de los microorganismos aislados en líquido biliar.

El uso de antibióticos en países de primer mundo para tratamiento de colecistitis, no se adaptan a la realidad del país en cuanto disponibilidad, costos y perfil de resistencia.

Los antibióticos de primera línea para dicha patología resultan ser eficaces para la resolución de la enfermedad y no es necesario emplear un escalamiento terapéutico.

Actualmente tenemos la necesidad de obtener información nacional sobre el microbiota presente en líquido biliar y su perfil de sensibilidad y resistencia, puesto que hasta el momento no existe ningún dato o estudio que reflejen los mismos. Se conoce información de pocos países que nos pueden generar elementos de comparación; sin embargo, el tipo de población y factores biosociales no son los mismos, por este motivo no es factible extrapolar esos datos a nuestra realidad. En consecuencia, es indispensable y apremiante empezar investigaciones en este campo, ya que el tener conocimiento nos permitirá realizar protocolos de manejo adecuados y apegados a nuestra realidad como país.

Considerando que cada procedimiento o intervención médica que se realiza debe ser fundamentada en estudios o datos apegados a la realidad del país, es necesario realizar la presente investigación, para que al momento de tomar la decisión terapéutica antibiótica tenga el sustento necesario microbiológico, además de determinar la necesidad de la toma protocolaria de cultivo de líquido biliar como parte del manejo adecuado de la patología biliar litiásica.

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. General

Determinar la asociación de las bacterias encontradas en el cultivo biliar con complicaciones postquirúrgicas y la terapéutica antibiótica administrada en pacientes con patología litiásica biliar.

3.3.2 Específicos

- I. Determinar la prevalencia de bacterias aisladas en cultivos de bilis en cuadros de colelitiasis y colecistitis aguda y su sensibilidad antibiótica.
- II. Establecer la relación entre el cultivo de bilis positivo con patología litiásica biliar encontrada y las complicaciones postquirúrgicas.
- III. Comparar la terapéutica antibiótica administrada antes y después de la colecistectomía con el perfil de sensibilidad/resistencia encontrado.

3.4. HIPÓTESIS

Hi

Existe relación entre las bacterias encontradas en el cultivo biliar con las complicaciones postquirúrgicas y la terapéutica antibiótica administrada en pacientes con patología litiásica biliar.

Ho

No existe relación entre las bacterias encontradas en el cultivo biliar con las complicaciones postquirúrgicas y la terapéutica antibiótica administrada en pacientes con patología litiásica biliar.

3.5. METODOLOGIA

3.5.1 Operacionalización de las variables del estudio

Variable	Definición operacional	Dimensión	Tipo de variables	Indicador	Unidad Medida	Técnica de medición	Instrumento
1. Edad	Años de vida, según fecha de nacimiento en la cédula	Simple	Cuantitativa Intervalo	No. Años cumplidos	Número	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
2. Sexo	Sexo declarado	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal	Sexo	Masculino Femenino	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
3. Colelitiasis	Presencia de litos en vesícula sin criterios de inflamación.	Simple	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia	Si / No	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
4. Colecistitis Aguda	Inflamación vesicular por litos según criterios TG18.	Simple	Cualitativa nominal	Grado I, II, III	Si / No	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos

5. Uso de Antibiótico	Antibiótico usado pre y postoperatorio	Simple	Cualitativa nominal	Si / No	Nombre de Antibiótico	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
6. Cambio de Antibiótico	Nombre de antibiótico rotado en hospitalización	Simple	Cualitativa nominal	Si / No	Nombre de Antibiótico	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
7. Duración de Antibiótico	Tiempo de uso de antibiótico	Simple	Cuantitativo	No. Días de uso	Número	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
8. Cultivo Microbiológico	Presencia de bacterias en bilis tomada por cultivo	Simple	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia	Nombre de Microorganismo	Revisión de cultivos de bilis	Hoja de recolección de datos
9. Sensibilidad antibiótica	Según perfil de antibiograma determinar sensibilidad.	Simple	Cualitativa	Sensible / resistente	Nombre de antibiótico	Revisión de cultivos de bilis	Hoja de recolección de datos
10. Estancia hospitalaria	Tiempo de hospitalización	Simple	Cuantitativa	No. Días hospitalización	Número	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
11. Reintervención	Paciente necesitó nueva intervención quirúrgica	Simple	Cualitativa nominal	Si / No	Segunda Cirugía o No	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
12. Infección órgano espacio	Presencia de infección de sitio quirúrgico órgano espacio	Simple	Cualitativa nominal	Si / No	Colección intra abdominal	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
13. Necesidad de UCI	Necesidad de soporte postquirúrgico en unidad de cuidados intensivos	Simple	Cualitativa nominal	Si / No	Necesidad de UCI	Revisión de historia clínica	Hoja de recolección de datos
14. Fallecimiento	Muerte hospitalaria	Simple	Cualitativa nominal	Si / No	Muerte o No	Revisión del protocolo operatorio	Hoja de recolección de datos

Elaborado por Md. Wendy Vaca

3.6. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Conformada por 1174 pacientes adultos que fueron atendidos en el Hospital Vozandes Quito con cuadro de litiasis vesicular que fueron sometidos a colecistectomía para los casos con cultivo de bilis y para los controles sin cultivo de bilis en el periodo desde enero del 2016 a diciembre del 2018.

Muestra

No probabilística

Se toma la totalidad de muestra de cultivos de bilis

3.7. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con patología biliar litiásica que requieran colecistectomía en el Hospital Vozandes Quito en el periodo entre enero 2016 a diciembre 2018 (36 meses).
- Pacientes con seguimiento por mortalidad e infección de sitio quirúrgico órgano-espacio hasta 1 mes tras alta.
- Pacientes con registros médicos completos y disponibles.

Criterios de Exclusión

- Pacientes transferidos a otra institución para manejo
- Imposibilidad de seguimiento postquirúrgico
- Pacientes menores de 18 años
- Manejo Clínico (no quirúrgico) de colelitiasis / colecistitis
- Patología biliar maligna
- Muerte pre o transoperatoria por otras causas.

3.8. TIPO DE ESTUDIO

✓ **Diseño de la investigación**

El presente trabajo de investigación es de tipo analítico, observacional, casos y controles retrospectivo.

3.9. PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN

✓ **Recolección de información y análisis**

Mediante código único de paciente se ingresó en una hoja Excel todas las variables a recolectarse, se revisó las historias clínicas de cada paciente tanto como los casos y controles según criterios de inclusión y exclusión señalados.

Se utilizó un instrumento creado al efecto, luego fueron tabulados en una hoja de Excel para su posterior análisis.

El análisis de estadística descriptiva para variables cuantitativas, mediana, promedio y desviación estándar y para las variables cualitativas, frecuencia y porcentaje. Para determinar la asociación entre el cultivo positivo y perfil de sensibilidad/resistencia con las complicaciones posquirúrgicas y la terapéutica establecida se analizará odds ratio y significancia estadística con intervalos de confianza (IC) comparando los casos y controles.

Pruebas similares se utilizarán para un análisis multivariado con los factores de riesgo. Pruebas de significancia estadística acompañaran a cada uno de los análisis.

Se utilizará el programa SPSS en su versión 25.0.

✓ PLAN DE ANALISIS DE DATOS

El análisis se realizó con los paquetes estadísticos RStudio e IBM SPSS versión 25, para lo cual se empleó estadísticas descriptivas utilizando tablas y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para relacionar dos variables cualitativas empleando la prueba Chi-cuadrado, para la variable edad y severidad de colecistitis aguda se determinó el riesgo tanto de las complicaciones como de la presencia de bacterias para lo cual se calculó el Odds Ratio.

La estancia hospitalaria fue evaluada mediante la prueba de Shapiro para probar el supuesto de normalidad; al no ser una variable con distribución normal se comparó la media de la estancia por ingreso o no a la UCI de los pacientes utilizando la prueba de Mann Whitney, en este sentido se utilizó la aplicación del paquete R basada en el programa ggplot2, específicamente las funciones ggstatsplot y ggbetweenstats.

Como análisis multivariante se empleó el denominado Componentes Principales Categórico (CATPCA) para caracterizar a los pacientes en función de las variables que mostraron mejor discriminación.

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció p-valor <0,05.

3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS

Bajo ningún concepto se provocará daño a los participantes, ya sea con intención, por omisión o negligencia. Solo se revisa la historia clínica en busca de la información necesitada. Todos los datos e información recabados deberán tener el resguardo bajo el principio de confidencialidad que asiste a cada uno de los participantes y basados en código único del paciente. No se manejarán nombres, apellidos u otros datos de identificación directa del paciente. Al ser un estudio retrospectivo de revisión de datos no se requerirá consentimiento informado, sin embargo, el protocolo se sometió al criterio adicional del comité de bioética del Hospital Vozandes Quito o de la PUCE.

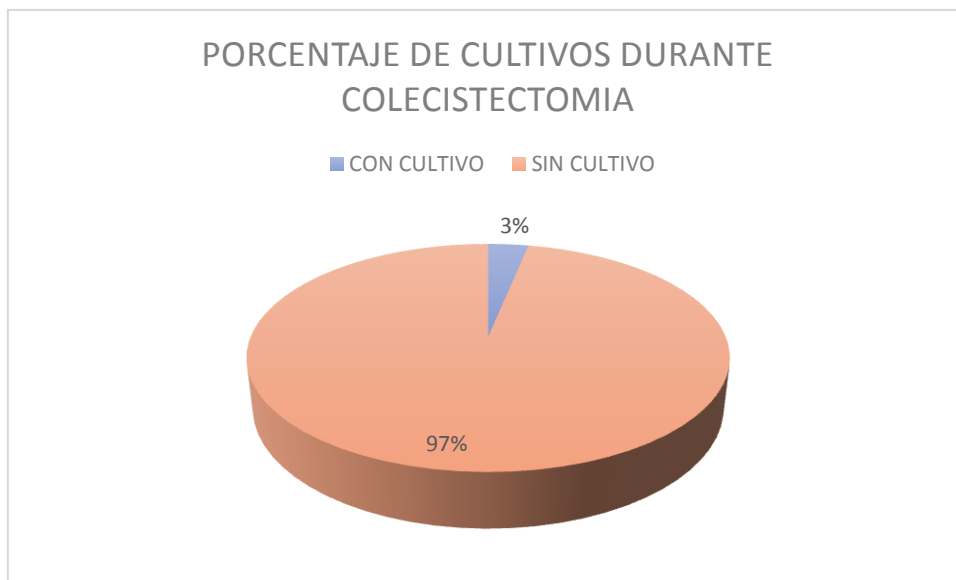
CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 1174 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía por patología biliar litiásica durante un periodo de 36 meses comprendidos entre enero 2016 y diciembre 2018 en el Hospital Vozandes Quito - Ecuador.

Mediante muestreo no probabilístico se tomaron 39 cultivos de líquido biliar durante colecistectomías según recomendación de TG18, por ser una muestra pequeña se toma la totalidad de la muestra para su análisis.

Gráfico 2. Cultivos tomados durante colecistectomía (porcentaje)



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Las muestras de cultivo de bilis tomadas corresponden a un 3% de los pacientes colecistectomizados según las condiciones del paciente, presencia de patología biliar inflamatoria, hallazgos transquirúrgicos como la recomendación TG18 lo indica.

La edad promedio fue de 62.36 años, mientras que la mediana se ubicó en 65 años.

El sexo masculino ha presentado con mayor frecuencia la necesidad de toma de cultivo de bilis 26:13 en comparación con las mujeres.

Gráfico 3. Características clínicas de los pacientes con patología litiásica biliar

Características clínicas	Valores
Edad (media (DE)) años	62,36 (17,77)
Mediana de la edad años	65
Sexo (n (%))	
Femenino	13 (33,33)
Masculino	26 (66,67)
Comorbilidades (n (%))	
Hipertensión Arterial	14 (35,90)
Diabetes Mellitus	8 (20,51)
Hipotiroidismo	7 (17,95)
Arritmia	2 (5,13)

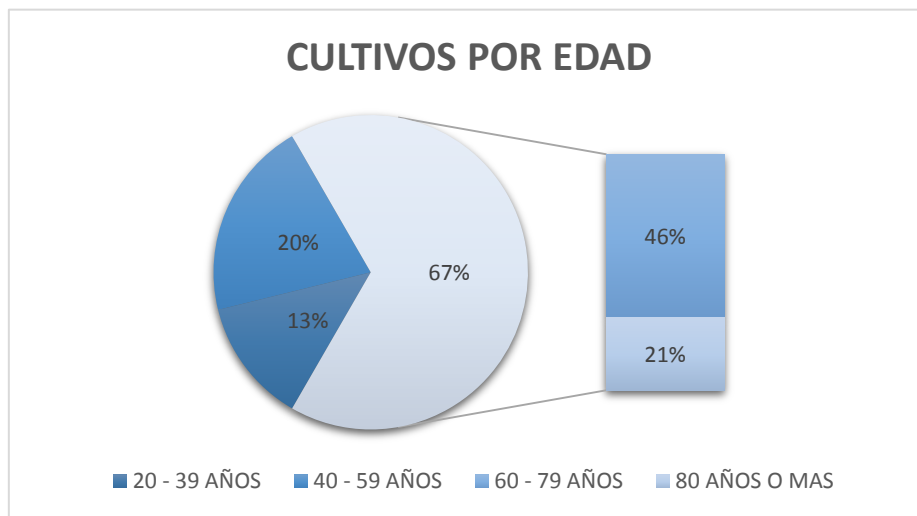
DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Entre las comorbilidades más frecuentes se observaron la hipertensión arterial 35,90%, diabetes mellitus 20,51%, hipotiroidismo 17.95%, arritmias 5,13%, entre otras.

Los cultivos fueron en un gran porcentaje tomados en pacientes de 60 a más años en un 67%, mientras que en 13% (5 casos) entre 20 a 39 años, 20% (8 casos) entre 40 y 59 años.

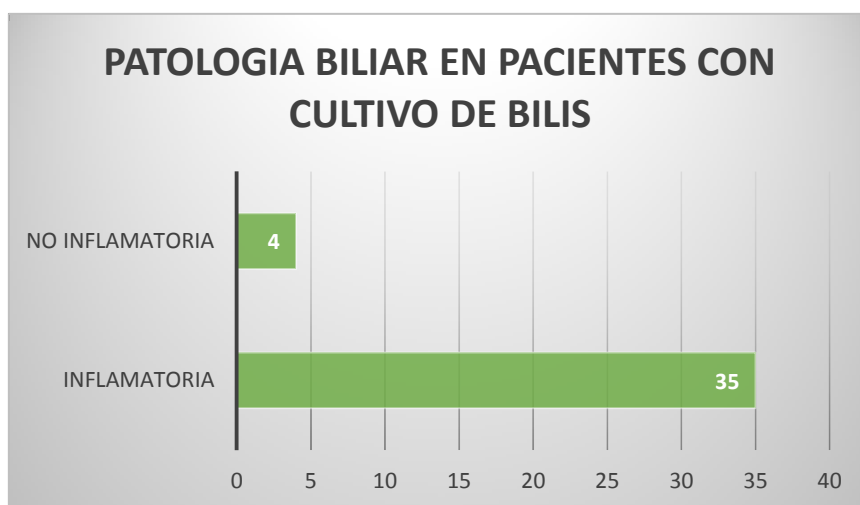
Gráfico 4. Cultivos de bilis tomados según edad del paciente



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Se han tomado los cultivos en casos de colecistitis (patología inflamatoria biliar) en un 90% y a penas en 4 casos de colelitiasis (sin inflamación) en los que las condiciones del paciente (comorbilidades) lo ameritaban.

Gráfico 5. Cultivos de bilis tomados en Colelitiasis y Colecistitis



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

De los cultivos de bilis tomados en pacientes con colecistitis se ha diferenciado el grado de inflamación según hallazgos preoperatorios e intraoperatorios, determinando que un 54,29% se realizaron en pacientes con colecistitis leve o grado I, un 40% en colecistitis moderada o grado II y un 5,71% en pacientes con colecistitis severa o grado III siendo la menos frecuente en presentación.

Gráfico 6. Diagnóstico, severidad y complicaciones en cultivos de bilis en patología biliar

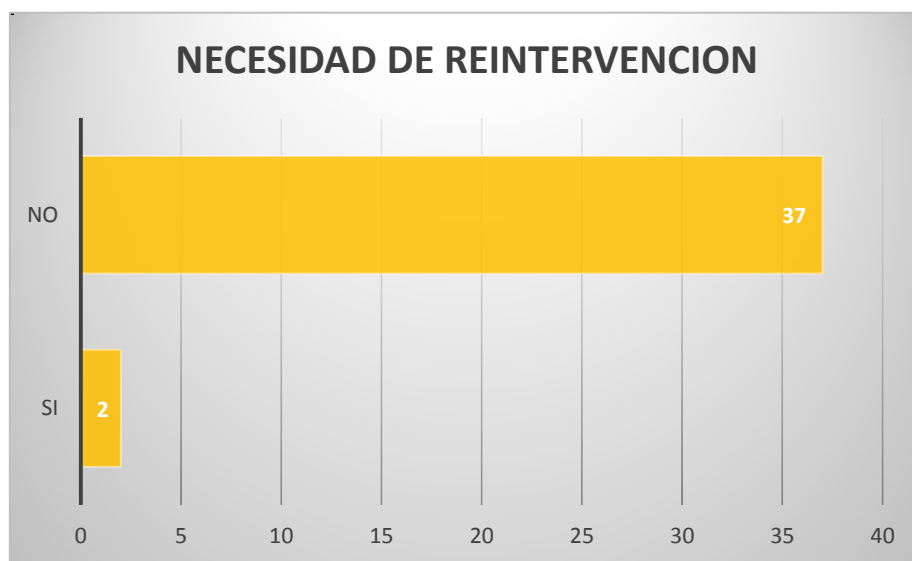
Características clínicas	Valores
Diagnostico	(n (%))
Colelitiasis	4 (10,26)
Colecistitis aguda	35 (89,74)
Severidad colecistitis aguda	(n (%))
I	19 (54,29)
II	14 (40,00)
III	2 (5,71)
Complicaciones (n (%))	
Ingreso a UCI	5 (12,82)
Reintervención	2 (5,13)
Estancia hospitalaria (media (DE))	5,23 (2,96)
DE=Desviación Estándar	

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Sobre las complicaciones 12,82% de los pacientes ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos UCI y 5,13% fueron reintervenidos, sin presentar casos de mortalidad en el estudio.

Se requirió reintervención quirúrgica en 2 casos de los pacientes con muestras de bilis tomadas, en un caso para completar colecistectomía tras colecistostomía por colecistitis severa y en el segundo debido a sangrado postquirúrgico como complicación.

Gráfico 7. Pacientes que tuvieron reintervención quirúrgica



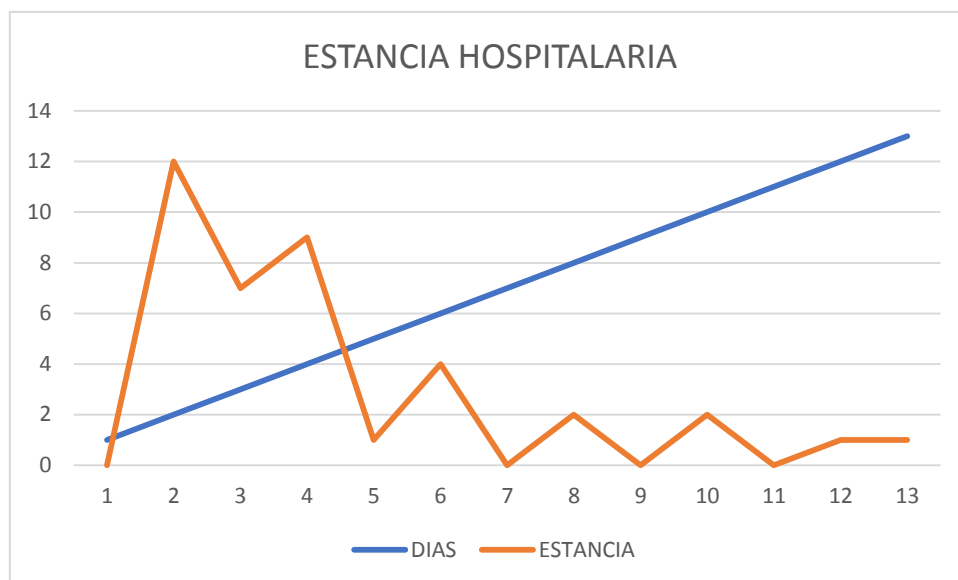
Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

En el estudio no se ha evidenciado como complicación la presencia de infección de sitio quirúrgico – organo espacio. En los pacientes que presentaron colecistitis severa, plastrón vesicular o colecciones hepáticas a su ingreso, se lograron controlar clínicamente con antibiótico empírico y posterior dirigido al germen tras su drenaje y cultivo.

La necesidad de cuidados intensivos fue en 12,8%, dada por pacientes con sepsis de origen biliar, shock séptico o descompensación por comorbilidades.

La estancia hospitalaria ha sido más frecuente de dos a 4 días en pacientes que se ha tomado cultivo de bilis, la cual se ha extendido hasta 13 días en los casos de colecistitis severa o necesidad de manejo de comorbilidades, con una media de 5,23 días y desviación estándar de 2,96.

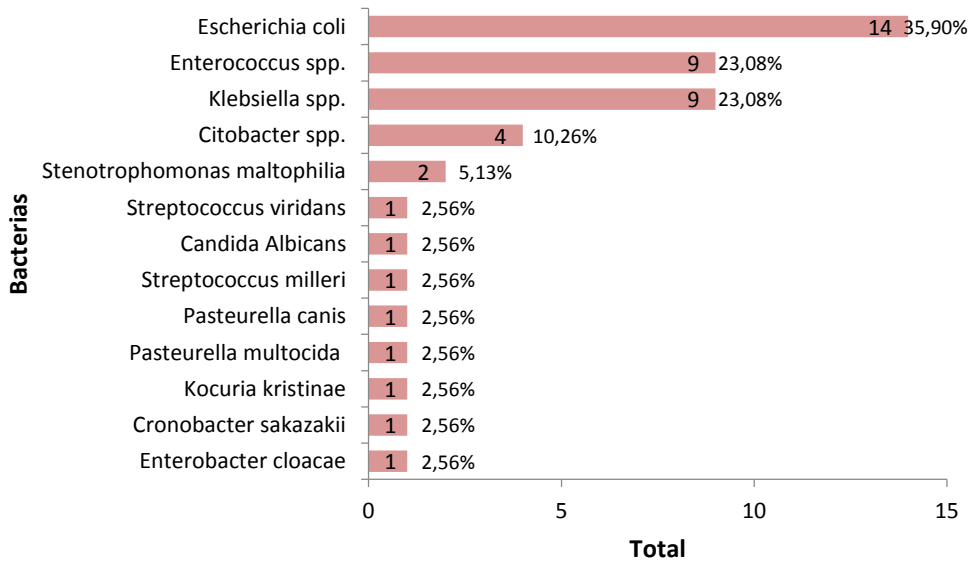
Gráfico 8. Estancia hospitalaria en días



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Se aislaron 46 bacterias en bilis tomada por cultivo, siendo la más frecuente *Escherichia coli* 35,90%, seguido de *Klebsiella spp* 23,08%, *Enterococcus spp* 23,08% y *Citrobacter spp* 10,26%, estas cuatro bacterias representaron el 92,31% de las bacterias observadas.

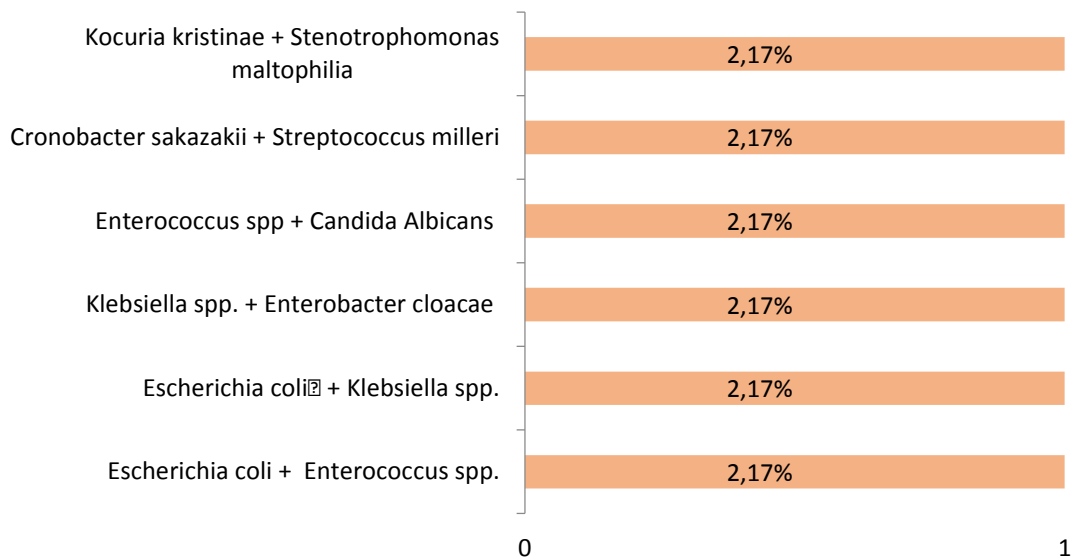
Gráfico 9. Distribución de las bacterias observadas en pacientes con patología litiásica biliar.



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca.

De las 46 bacterias aisladas se observó combinación de ellas para Escherichia coli + Enterococcus spp, Escherichia coli + Klebsiella spp, Klebsiella spp + Enterobacter cloacae, Enterococcus spp + Candida Albicans, Cronobacter sakazakii + Streptococcus milleri, y Kocuria kristinae + Stenotrophomonas maltophilia

Gráfico 10. Distribución de las bacterias en cultivos polimicrobianos observadas en pacientes con patología litiásica biliar



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

En relación a la respuesta terapéutica se observó al inicio que el 76,92% de los pacientes se les administró ampicilina sulbactam con una dosis de 1,5 a 3 gramos y media de 2,90 gr, 5,13% recibieron ceftriaxona cuya dosis promedio fue de 1 gr, igual porcentaje de pacientes recibieron metronidazol con media de dosis de 500 mg y PIP-TAZ cuya media de dosis fue de 4,5 gr, estos cuatro antibióticos representaron el 92,31% del tratamiento recibido por los pacientes.

Al tratamiento inicial se dieron cambios para algunos pacientes, sobre todo el agregar otros antibióticos de complemento, destaca el uso de metronidazol 54,55% como complemento en algunos pacientes que iniciaron con ampicilina sulbactam, también se observó el uso de ampicilina sulbactam 18,18% como complemento de Imipenem, e igual porcentaje para ceftriaxona como complemento de PIP-TAZ.

Al alta hospitalaria el 81,58% de los pacientes les fue indicado como tratamiento ampicilina sulbactam, 7,89% ciprofloxacina + metronidazol, entre otros.

Tabla 13. Respuesta terapéutica a los pacientes con patología litiasica biliar

Antibiótico	Respuesta terapéutica						
	Inicial				Alta hospitalaria		
	n (%)	Dosis	Tiempo (media) días	Cambio (n (%))	n (%)	Dosis	Tiempo (media) días
Ampicilina sulbactam ^{3, a}	30 (76,92)	1,5 a 3 gr	3	2 (18,18) ¹	31 (81,58)	750 mg	6
Ceftriaxona	2 (5,13)	1 gr	4	2 (18,18) ²			
Metronidazol	2 (5,13)	500 mg	2	6 (54,55) ³			
PIP TAZ ²	2 (5,13)	4,5 gr	3				
Levofloxacina	1 (2,56)	500 mg	3				
Ertapenem	1 (2,56)	1 gr	3	1 (9,09) ^a	1 (2,63)	1 gr	4
Imipenem ¹	1 (2,56)	250 mg	7				
Ciprofloxacina	1 (2,56)	200 mg	2		1 (2,63)	500 mg	10
Ciprofloxacina + metronidazol					3 (7,89)	500/500 mg	6
Ertapenem + Ampicilina Sulbactam					1 (2,63)	1 gr/750 mg	5
Ampicilina sulbactam + metronidazol					1 (2,63)	750 /500 mg	5

Nota: Superíndices con números iguales indican que se agregó otro antibiótico al tratamiento inicial; superíndices con letras iguales indican cambio de antibiótico

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Entre los distintos antibióticos evaluados en las bacterias, el perfil de antibiograma presento sensibilidad del 100% para amikacina, cefazolina y amoxicilina/ácido clavulánico, 96% para imipenem y meropenem, 91,67% PIP-TAZ, 87% vancomicina, 84% ceftriaxona, 78,13% ciprofloxacina y 37,50% ampicilina sulbactam.

Tabla 14. Distribución del perfil de antibiograma según antibiótico para bacterias gram negativas en pacientes con patología litiásica biliar

Antibiótico	Perfil de antibiograma		
	Sensible	Sensible-Intermedio	Resistente
	n (%)	n (%)	n (%)
Amikacina	11 (100,00)		
Cefazolina	2 (100,00)		
Amoxicilina/ácido clavulánico	4 (100,00)		
Imipenem	24 (96,00)		1 (4,00)
Meropenem	24 (96,00)		1 (4,00)
PIP-TAZ	22 (91,67)		2 (8,33)
Vancomicina	7 (87,50)	1 (12,50)	
Ceftriaxona	21 (84,00)		4 (16,00)
Ciprofloxacina	25 (78,13)		7 (21,88)
Ampicilina sulbactam	9 (37,50)	1 (4,17)	14 (58,33)

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca.

Se relacionó la presencia de complicaciones y bacterias con la edad de los pacientes con patología litiásica biliar; para la presencia de *Escherichia coli* se observó diferencias significativas con p-valor 0,020, siendo la proporción de *Escherichia coli* de 16,67% para ≤ 65 años vs 52,38% > 65 años, donde los pacientes > 65 años tienen 5,50 veces más probabilidad de presentar esta bacteria.

Por otra parte se observó significancia entre la presencia de *Klebsiella spp* y la edad con p-valor 0,030, siendo la proporción de *Klebsiella spp* 38,89% para ≤ 65 años vs 9,52% > 65 años, donde los pacientes ≤ 65 años tienen 6,05 veces más probabilidad de presentar *Klebsiella spp*.

En las bacterias *Enterococcus spp* y *Citrobacter spp* no se observaron relaciones, así como tampoco para las complicaciones ingreso a UCI y reintervención.

Tabla 15. Relación entre presencia de complicaciones y bacterias por grupo de edad en pacientes con patología litiásica biliar

Características	Grupo de edad		p-valor	OR (IC-95%)
	≤65 n (%)	>65 n (%)		
Complicaciones				
Ingreso a UCI	1 (5,56)	4 (19,05)	0,349	4,00 (0,40 - 39,58)
Reintervención	1 (4,76)	1 (5,56)	1,000	0,85 (0,05 - 14,64)
Bacterias				
Escherichia coli	3 (16,67)	11 (52,38)	0,020*	5,50 ** (1,22-24,81)
Klebsiella spp.	7 (38,89)	2 (9,52)	0,030*	6,05*** (1,06 - 34,38)
Enterococcus spp.	4 (22,22)	5 (23,81)	1,000	0,91 (0,20-4,09)
Citrobacter spp.	2 (11,11)	2 (9,52)	1,000	1,19 (0,15-9,41)

Nota: * diferencias significativas en la incidencia de bacterias p-valor <0,05, basada en la prueba chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher; OR= Odds Ratio, factor de riesgo ** >65 años, ***≤65 años

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Al relacionar la presencia de bacterias por tipo de patología litiásica no se observó significancia estadística, sin embargo, es importante resaltar que la presencia de Escherichia coli se observó 40% en colecistitis aguda y ningún caso para colelitiasis; el resto de las bacterias presentaron valores muy similares.

Tabla 16. Relación entre presencia de bacterias por patología litiasica

Bacteria	Patología litiasica		p-valor
	Colecistitis Aguda n (%)	Colelitiasis n (%)	
Escherichia coli	14 (40,00)	0 (0,00)	0,277
Klebsiella spp.	8 (22,86)	1 (25,00)	1,000
Enterococcus spp.	8 (22,86)	1 (25,00)	1,000
Citrobacter spp.	3 (8,57)	1 (25,00)	0,363

Nota: basada en la prueba chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Para los pacientes con colecistitis aguda se comparó la presencia de complicaciones y bacterias por severidad de la colecistitis aguda y se observó en el ingreso a UCI diferencias significativas con p-valor 0,013, donde la proporción de pacientes ingresados a UCI fue de 31,11% para severidad de grado II y III vs ningún caso para severidad de grado I, en el cual los pacientes con severidad de grado II y III presentaron 2,73 veces más probabilidad de ingresar a UCI que los pacientes con grado I.

En el analisis de las bacterias no se observaron diferencias, sin embargo, para Klebsiella spp y Enterococcus spp la proporción de presencia de estas bacterias fue de 31,25% en severidad de grado II y III, mientras para severidad de grado I la proporción fue del 15,79%.

Tabla 17. Relación entre presencia de complicaciones y bacterias por severidad de colecistitis aguda

Características	Severidad colecistitis aguda		p-valor	OR (IC-95%)
	I n (%)	II y III n (%)		
Complicaciones				
Ingreso a UCI	0 (0,00)	5 (31,21)	0,013*	2,73** (1,70 - 4,37)
Reintervención	1 (5,26)	1 (6,25)	1,000	0,83 (0,05 - 14,48)
Bacterias				
Escherichia coli	9 (47,37)	5 (31,25)	0,332	1,90 (0,49 - 7,94)
Klebsiella spp.	3 (15,79)	5 (31,25)	0,424	0,41 (0,08 - 2,09)
Enterococcus spp.	3 (15,79)	5 (31,25)	0,424	0,41 (0,08 - 2,09)
Citrobacter spp.	2 (10,53)	1 (6,25)	1,000	1,77 (0,15 - 21,47)

Nota: * diferencias significativas en la proporción de la categoría de la característica p-valor <0,05, basada en la prueba chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher; OR= Odds Ratio, factor de riesgo ** severidad II y III

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Entre las complicaciones por ingreso a UCI y reintervención con las bacterias no se observó relaciones significativas.

Tabla 18. Relación entre complicaciones y bacteria

Bacteria	Complicaciones					
	Ingreso a UCI		p-valor	Reintervención		p-valor
	Sí n (%)	No n (%)		Sí	No	
Echerichia coli	2 (40,00)	12 (35,29)	1,000	0 (0,00)	14 (37,84)	0,528
Klebsiella spp.	2 (40,00)	7 (20,59)	0,572	0 (0,00)	9 (24,32)	1,000
Enterococcus spp.	2 (40,00)	7 (20,59)	0,572	1 (50,00)	8 (21,62)	0,413
Citobacter spp.	0 (0,00)	4 (11,76)	1,000	0 (0,00)	4 (10,81)	1,000

Nota: basada en la prueba chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

El perfil de sensibilidad/resistencia de la ampicilina fue evaluado para las bacterias *Escherichia coli* y *Enterococcus spp.*, observándose diferencias significativas con p-valor 0,033, donde la sensibilidad fue del 25% para *Escherichia coli* vs 100% para *Enterococcus spp.*, mientras que la resistencia fue 75% para *Escherichia coli* vs 0% para *Enterococcus spp.*

Tabla 19. Relación entre perfil de sensibilidad/resistencia de la ampicilina por bacterias

Ampicilina	Bacteria		p-valor
	<i>Escherichia coli</i> n (%)	<i>Enterococcus spp.</i> n (%)	
Sensible	1 (25,00)	6 (100,00)	0,033*
Resistente	3 (75,00)	0 (0,00)	

Nota: * diferencias significativas en el perfil de sensibilidad/resistencia p-valor <0,05, basada en la prueba chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

La relación entre el perfil de antibiograma con las bacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* y *Citrobacter spp.* no mostró significancia, sin embargo la sensibilidad de los antibióticos por bacteria fue la siguiente:

Tabla 20. Relación entre perfil de antibiograma sensibilidad/resistencia y las bacterias

Antibiótico		Bacteria				p-valor
		Escherichia coli	Klebsiella spp.	Enterococcus spp.	Citrobacter spp.	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Imipenem	Sensible	12 (100,00)	6 (85,71)	1 (100,00)	4 (100,00)	0,469
	Resistente	0 (0,00)	1 (14,29)	0 (0,00)	1 (0,00)	
Meropenem	Sensible	11 (100,00)	7 (87,50)	1 (100,00)	4 (100,00)	0,555
	Resistente	0 (0,00)	1 (12,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	
PIP+TAZ	Sensible	10 (90,91)	7 (87,50)	1 (100,00)	3 (100,00)	0,912
	Resistente	1 (9,09)	1 (12,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	
Ceftriaxona	Sensible	10 (83,33)	6 (85,71)	1 (100,00)	3 (75,00)	0,903
	Resistente	2 (16,67)	1 (14,29)	0 (0,00)	1 (25,00)	
Ciprofloxacina	Sensible	8 (66,67)	7 (87,50)	5 (83,33)	3 (75,00)	0,717
	Resistente	4 (33,33)	1 (12,50)	1 (16,67)	1 (25,00)	
AMP + IBL	Sensible	5 (45,45)	2 (28,57)	0 (0,00)	1 (33,33)	0,767
	Resistente	6 (54,55)	5 (71,43)	1 (100,00)	2 (66,67)	

Nota: basada en la prueba chi-cuadrado

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

El perfil de antibiograma de amikacina, cefazolina, amoxicilina/ácido clavulánico y vancomicina presentaron sensibilidad del 100% para las siguientes bacterias:

Amikacina sensibilidad para Escherichia coli, Klebsiella spp y Citrobacter spp., cefazolina y amoxicilina/ácido clavulánico sensibilidad para Escherichia coli y vancomicina sensibilidad para Enterococcus spp.

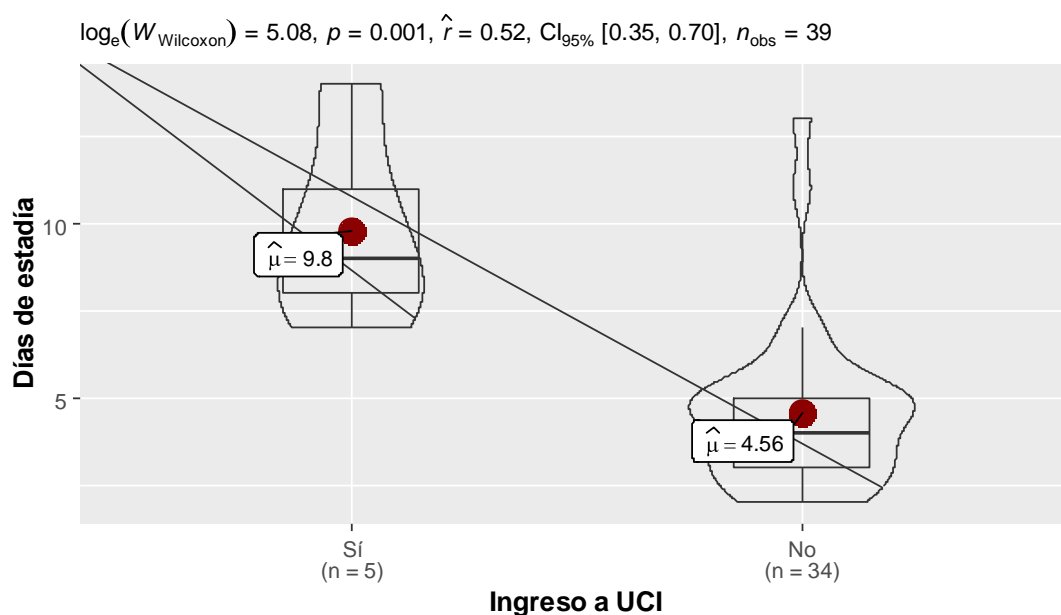
Tabla 21. Perfil de antibiograma con 100% de sensibilidad por bacterias

Antibiótico	Bacterias con sensibilidad			
	Escherichia coli n (%)	Klebsiella spp. n (%)	Enterococcus spp. n (%)	Citobacter spp. n (%)
Amikacina	6 (100,00)	1 (100,00)		3 (100,00)
Cefazolina	2 (100,00)			
Amoxicilina/ácido clavulánico	4 (100,00)			
Vancomicina			6 (100,00))	

Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

La estancia hospitalaria solo se relacionó con la necesidad de ingreso o no de los pacientes a UCI; para la estancia hospitalaria se observó diferencias con p-valor 0,001, siendo las medias de estancia de 9,8 días para pacientes ingresados a UCI vs 4,56 días para pacientes que no ingresaron a UCI.

Gráfico 11. Comparación de la estancia por ingreso o no a UCI



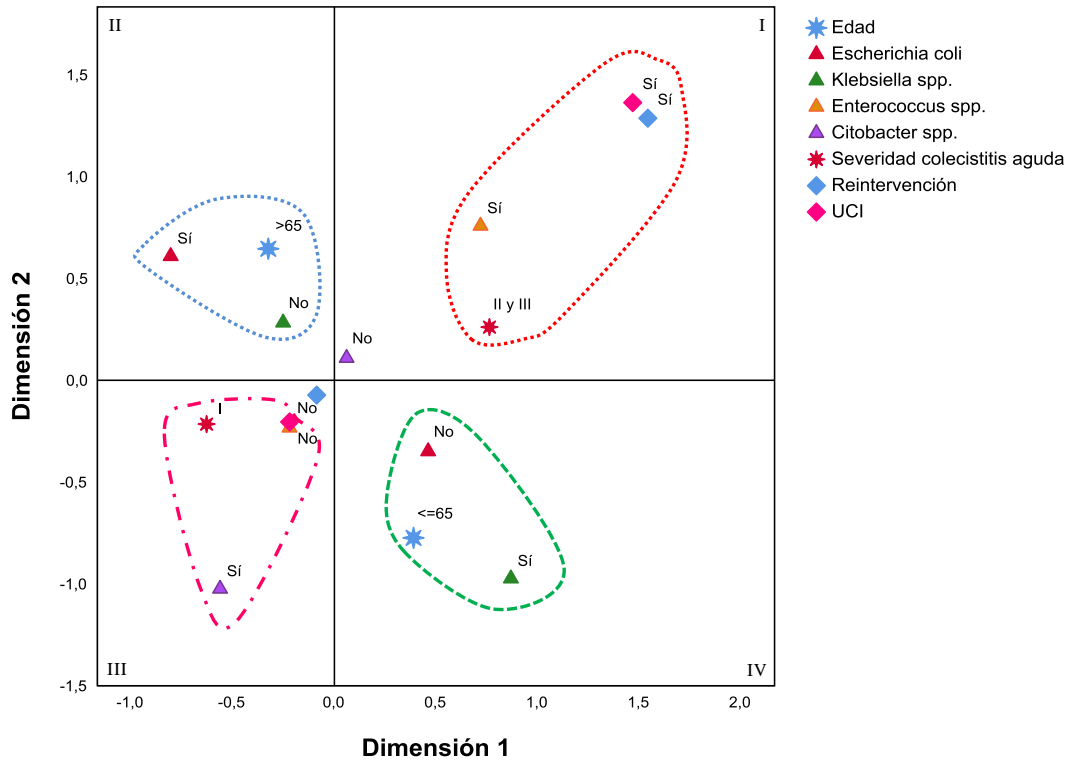
Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

Se empleó análisis multivariante de Componentes Principales Categóricos (CATPCA), para determinar relaciones multivariante con el fin de caracterizar los pacientes con patología litiásica biliar para lo cual se utilizó la edad, las bacterias, severidad de colecistitis, ingreso a UCI y reintervención.

Los cuadrantes II y IV discriminan la relación entre la edad y las bacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*; el cuadrante II muestra relación entre la edad >65 años, la presencia de *Escherichia coli* y la ausencia de *Klebsiella spp*, mientras que en el cuadrante IV se tiene relación entre pacientes con edad ≤ 65 años, la presencia de *Klebsiella spp* y ausencia de *Escherichia coli*.

Los cuadrantes I y III discriminan la relación entre la severidad de la colecistitis aguda, las bacterias *Enterococcus spp* y *Citrobacter spp*, el ingreso a UCI y la reintervención. Se evidencia en el cuadrante I que se tiene relación entre severidad de colecistitis grado II y III con la presencia de *Enterococcus spp*, así como para el ingreso a UCI y la reintervención; en el cuadrante III la colecistitis grado I se relaciona con presencia de *Citrobacter spp* y el no ingreso a UCI y la no reintervención.

Gráfico 12. Caracterización de los pacientes con patología litiásica biliar



Fuente: Elaborado por Md. Wendy Vaca

CAPÍTULO V

5. DISCUSION

En esta investigación se analizaron los resultados de 39 cultivos de bilis realizados en el 3% de los pacientes que fueron colecistectomizados en el Hospital Vozandes de Quito, en el periodo del 2016 al 2018. Entre los pacientes a los que se les realizó el cultivo de bilis, se observó un predominio del sexo masculino y de la edad mayor a los 60 años.

Estos resultados coinciden con los reportes de Sung et al., (2018) que en el análisis de una serie de 214 casos de colecistitis aguda, observó que el cultivo de bilis fue positivo en el 25,1% de los pacientes, entre los que predominaban los hombres, adultos mayores, al igual que en esta investigación. Adicionalmente, estos investigadores reportaron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas de colecistitis aguda, el antecedente de haber realizado una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la severidad de la colecistitis aguda (colecistitis grados III o IV), y la estadía hospitalaria, con la positividad del cultivo de bilis.

Otro punto en común con esta investigación, es que el germen más frecuentemente aislado en el cultivo de bilis, fue *E. coli* y *Klebsiella spp* y *Enterococcus spp*; lo que también ha sido avalado por autores como Darkahi et al., (2014) quienes, al analizar una serie de 246 casos de colecistitis aguda, obtuvieron un 26% de positividad en el cultivo de bilis, con un predominio de bacterias como la *E. coli* y *Klebsiella spp*, mencionando que, en estos casos, se trataba predominantemente de pacientes con cuadros complicados y con comorbilidades importantes, como la diabetes mellitus tipo 2.

También Granel et al., (2020) concuerdan con que, la presencia de bacteriobilia, responde a varios factores, dentro de los más importantes, se encuentran la edad avanzada, el antecedente de intervenciones sobre la vía biliar, el sexo masculino o la enfermedad inflamatoria biliar, lo que concuerda con los resultados de esta

investigación, en la que se observó un predominio del sexo masculino, mayores de 65 años y, con un cuadro establecido de colecistitis aguda. Para los autores citados, la combinación de estos factores, incrementan la probabilidad de complicaciones postoperatorias, la necesidad de reintervención y la frecuencia de ingreso en UCI, lo que tampoco difiere de lo obtenido en esta investigación.

La presencia de estas bacterias (*E. coli* y *Klebsiella spp*), se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad de los pacientes, siendo más frecuente en los mayores de 65 años, la presencia de *E. coli* y, en los menores de esta edad, la *Klebsiella spp*; sin embargo, no se estableció relación alguna entre la presencia de estos gérmenes y la gravedad de la colecistitis aguda o la necesidad de ingreso en UCI; aunque sí se demostró que son más frecuentes entre los pacientes con patología inflamatoria biliar.

Estos resultados pueden sustentarse en los hallazgos de Costi et al., (2016) quienes demostraron que los gérmenes más frecuentes en el cultivo de bilis, son *E. coli* y *Klebsiella spp*; pero que, *E. coli*, se relaciona con mayor gravedad del cuadro, mayor edad de los pacientes, pero pronóstico y peor supervivencia, especialmente en pacientes con patología inflamatoria y oncológica de la vía biliar, sin embargo, en patología no oncológica de la vía biliar, como la colecistitis aguda, la presencia de estos gérmenes, no se han correlacionado con la mortalidad, pero sí con la presencia de complicaciones en el postoperatorio, mayor tiempo de hospitalización, necesidad de ingreso en UCI y necesidad de reintervención.

Por su parte, Matyjas et al., (2017) también analizaron el resultado del cultivo de bilis en una serie de 92 pacientes, en la que obtuvieron resultados similares a los de esta investigación, donde los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia fueron *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella spp*. Adicionalmente, estos investigadores reportan una elevada frecuencia de cultivos polimicrobianos y, la presencia de *C. albicans*; lo que reportan como frecuente. En este trabajo, la presencia de *C. albicans* solamente de constató en un caso.

La presencia de microorganismos que pertenecen a la microbiota del intestino en el cultivo de bilis, pudiera estar relacionada con la disbiosis, que favorece la producción de genotoxinas y metabolitos inductores de una desregulación de la

respuesta inmune, lo que favorece la aparición de complicaciones, incluso sepsis y choque séptico (Staley et al., 2017).

En relación al tipo de patología biliar, hubo un predominio de la colecistitis aguda (patología inflamatoria biliar), mientras que los pacientes con litiasis (sin colecistitis aguda) representaron el 10% del total de casos a los que se les realizó cultivo de bilis. En este sentido, no se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de patología biliar y los resultados del cultivo de bilis, la necesidad de ingreso en UCI o de reintervención.

Esto puede explicarse porque se trataba de pacientes sin un proceso inflamatorio aguda de la vía biliar, solamente tenían cálculos, sin llegar a desarrollar una colecistitis aguda, en este caso, la bacterobilia identificada, probablemente haya podido ser asintomática; sin embargo, el crecimiento de bacterias en el cultivo de bilis de pacientes asintomáticos, indica que existe una afectación de los mecanismos de defensa, contra las infecciones de la vía biliar, incluidos las barreras anatómicas, los mecanismos físicos, como el moco y el flujo biliar, factores químicos e inmunológicos. Cuando algunos de estos mecanismos fallan, la colonización bacteriana y la infección pueden asentarse. La ruta de las bacterias al conducto biliar no está completamente aclarada; lo cierto es que, después de que se produce la infección, la situación clínica tiende a empeorar, mostrando morbilidad y mortalidad (De Oliveira et al., 2018).

En este sentido, autores como Cueto et al., (2017) han obtenido resultados similares, observando un aumento porcentual de cultivos positivos en la bilis de portadores de colelitiasis, principalmente en la aparición de cálculos biliares con pigmentos marrones y mixtos. Cuando está presente, se comprueba el predominio de bacterias de la flora intestinal en el líquido vesicular y / o en la pared de la vesícula, con la prevalencia de sepsis por gramnegativos, a partir de *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*, que son responsables del 60,4% de las bacterias aisladas; aunque también es posible obtener bacterias Gram positivas anaeróbicas.

El tratamiento más utilizado en esta serie de casos, fue Ampicilina + Sulbactam, que fue el esquema inicial en el 76,9 % de los casos y se constató al momento del alta en el 81,6% de los pacientes; sin embargo, según los resultados del antibiograma, la

resistencia identificada para este antibiótico fue superior que la sensibilidad. De acuerdo a las guías de Tokio 2018, para el uso de antimicrobianos en los pacientes con colecistitis aguda, el tratamiento basado en el uso de penicilinas, recomienda la Ampicilina + Sulbactam solamente si se trata de una colecistitis aguda grado I y, el grado de resistencia local es menor al 20%; en los pacientes con colecistitis aguda grados II y III, la recomendación es el uso de Piperacilina + Tazobactam (Gomi et al., 2018).

Adicionalmente, puede decirse que la Ampicilina + Sulbactam encabeza la lista de medicamentos con mayor grado de resistencia, en el tratamiento de la colecistitis aguda (Gomi et al., 2018); por lo tanto, no está indicado de primera línea en el tratamiento de esta patología; sin embargo, fue el fármaco más utilizado en esta serie de casos, como tratamiento inicial.

Por otra parte, la Ceftriaxona, que es uno de los medicamentos indicados en las guías de Tokio en el tratamiento de la colecistitis aguda, resultó tener un grado de sensibilidad del 84% en los antibiogramas realizados; sin embargo, se utilizó como tratamiento inicial en solamente dos casos (5,13%). Resultados similares se obtuvieron para otros antibióticos, como los Carbapenémicos, o la Piperacilina + Tazobactam (PIP+ TAZ), que fueron muy poco utilizados en el tratamiento inicial; a pesar de estar descritos como alternativas válidas en las guías de tratamiento; lo que se corroboró con el alto grado de sensibilidad en el antibiograma.

Estos hallazgos indican que el uso de antimicrobianos en los pacientes con colecistitis aguda, no fue el más adecuado durante el periodo de estudio, ya que el fármaco más utilizado, fue el que alcanzó mayor grado de resistencia bacteriana en los antibiogramas y no está recomendado en las guías de tratamiento internacionales para esta enfermedad. En este sentido, la necesidad de agregar un fármaco después del antibiograma, se produjo en el 25,6% de los pacientes; los medicamentos que más se agregaron al tratamiento inicial fueron imipenem, piperacilina + tazobactam, metronidazol y ampicilina + sulbactam.

En relación a la selección empírica de antibióticos en pacientes con colecistitis aguda, autores como Gomes et al., (2017) plantean que la elección del agente antimicrobiano se guía por el tipo probable de patógeno al que se dirige, teniendo en

cuenta si se adquirió en la comunidad o en un entorno de atención médica, si es productor de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE), la presencia de sepsis, como así como la farmacodinámica y farmacocinética del agente.

La selección inicial de antibiótico es empírica, ya que el cultivo tarda unas 72 horas, en las que no debe dejarse al paciente sin tratamiento; sin embargo, para esta selección empírica deben tenerse en cuenta el mapa epidemiológico local y las recomendaciones nacionales e internacionales para el uso de antibióticos.

Del mismo modo, autores como Dyrhovden et al., (2020) en una serie de 36 casos con colecistitis aguda, realizaron cultivo de bilis y obtuvieron un 38 % de positividad y en el caso de las muestras polimicrobianas, no se logró identificar ningún germen por lo tanto, estos investigadores enfatizan en la importancia de adherirse a los protocolos establecidos, para la selección de los antimicrobianos, ya que el cultivo de bilis mostró una baja sensibilidad para el diagnóstico etiológico de la colecistitis aguda, con un elevado porcentaje de falsos negativos.

En este sentido, también Maxwell et al., (2020) mencionan que el cultivo de bilis, es un predictor pobre de resistencia bacteriana; además de tener un elevado porcentaje de falsos negativos en pacientes con patología inflamatoria biliar, ya que, en el análisis de una población de 522 pacientes de quirúrgicos, analizó la concordancia entre el resultado del cultivo de bilis y la evolución de los pacientes, concluyendo que, el cultivo de bilis, tenía una concordancia pobre con los patrones de sensibilidad y resistencia en el postoperatorio de la vía biliar.

Finalmente, en el análisis multivariado de obtuvo que, existía una asociación entre el grado de severidad de la colecistitis aguda, los gérmenes y la necesidad de ingreso en UCI. Los pacientes con colecistitis grado II y III, se asociaron con la presencia de *Enterococos spp* en el cultivo y, con la necesidad de ingresar e UCI, mientras que en el grupo de pacientes con colecistitis aguda leve (grado I), se estableció una relación con la presencia de *Citrobacter spp* en el cultivo de bilis, pero no con el ingreso en UCI ni con la necesidad de reintervención.

Estos resultados indican que, los gérmenes que la gravedad de la colecistitis aguda, se relaciona con el tipo de gérmenes y, esto predispone a las complicaciones; por lo que se acepta la hipótesis de investigación (H1); ya que se comprobó que existe

relación entre las bacterias encontradas en el cultivo biliar con las complicaciones postquirúrgicas y la terapéutica antibiótica administrada en pacientes con patología litiásica biliar.

Estos resultados también pueden sustentarse en los hallazgos de Lee et al., (2015) quienes plantean que la presencia de bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido, la existencia previa de comorbilidades, y el grado de avance de la patología inflamatoria biliar, son factores que se asocian con disfunción orgánica, necesidad de ingreso en UCI y de reintervención.

En concordancia, Yun et al., (2018) establecieron en una serie de 215 pacientes a los que se les realizó cultivo de bilis, por patología inflamatoria biliar, que la edad avanzada, el sexo masculino y las comorbilidades, incrementan la tasa de positividad en el cultivo. Estos aseguran también que, el cultivo positivo a gérmenes de la microbiota intestinal o con un patrón polimicrobiano, incrementa la probabilidad de complicaciones, los días de hospitalización y de reintervención; lo que también concuerda con los resultados de esta investigación.

Una posición contraria es la que tomó Armiñanzas et al.,(2016) cuando analizó la relación del cultivo de bilis con el pronóstico de los pacientes con colecistitis aguda, en una serie de 152 casos, en la que se aislaron gérmenes que concuerdan con los de esta investigación, siendo los más frecuentes *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*; otro punto en común con los resultados de este trabajo, es el predominio del sexo masculino y la edad avanzada entre los pacientes con cultivo de bilis positivo; sin embargo, estos investigadores aseguran que, aunque el cultivo de bilis puede ser efectivo para guiar el uso de antibióticos; no se estableció una correlación entre la bacteriemia y las complicaciones postoperatorias, estadía hospitalaria, mortalidad o readmisiones.

En consecuencia, puede decirse que los hallazgos de esta investigación, coinciden con los reportes de otras investigaciones similares, en cuanto a las características de los pacientes y los gérmenes aislados; sin embargo, se identificaron diferencias en cuanto a la relación del cultivo de bilis, con las complicaciones postoperatorias, la necesidad de reintervención y el ingreso en UCI, por lo que sería conveniente profundizar en su estudio.

Limitaciones

Esta investigación tiene la limitación del número de muestra, que es pequeño, tomada en un solo hospital, por lo que se trata de una población reducida y poco heterogénea, por lo tanto, sus resultados no son representativos de la realidad nacional.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- La población analizada se caracterizó por un predominio de los adultos mayores, de sexo masculino, con patología inflamatoria biliar, lo que no difiere de la descripción de la población utilizada en investigaciones similares.
- La prevalencia de las bacterias aisladas en cultivos de bilis fue: *E. coli* (35,9%), *Klebsiella spp* (23,8%), *Enterococcus spp* (23,8%) y *Citrobacter spp* (10,26%); no se estableció una correlación estadísticamente significativa entre el germen aislado y el perfil de sensibilidad/resistencia al antibiótico; lo que tampoco difiere de lo descrito en la literatura consultada.
- No se estableció una relación estadísticamente significativa entre el cultivo de bilis positivo con patología litiásica biliar encontrada, ni con la necesidad de ingreso en UCI o reintervenciones.
- Se estableció una asociación entre el grado de colecistitis II y III; la presencia de *Enterococo spp* en el cultivo de bilis y la necesidad de ingreso en UCI con el análisis multivariado, por lo que se acepta la hipótesis de investigación (H1), “Existe relación entre las bacterias encontradas en el cultivo biliar con las complicaciones postquirúrgicas y la terapéutica antibiótica administrada en pacientes con patología litiásica biliar”.
- La terapéutica antibiótica administrada de forma empírica, se basó principalmente en el uso de Ampicilina + Sulbactam, lo que difiere de las recomendaciones de las guías de Tokio 2018 que, además, mostró un alto grado

de resistencia en el antibiograma, después del cual, fue necesario modificar el tratamiento inicial en el 28,2% de los casos.

6.2. Recomendaciones

- Se recomienda ampliar la población de estudio, seleccionando una muestra más representativa de la realidad de la población ecuatoriana, en instituciones de salud pública y privada, para demostrar el beneficio de la toma de cultivo de bilis y definir si el estudio de la microbiología tiene poder estadístico para su realización como protocolo institucional y en el uso antibiótico de acuerdo a su sensibilidad, ya que los resultados obtenidos no son aplicables a la población general.
- Se propone dar a conocer en el personal de cirugía del hospital Vozandes, los resultados de esta investigación, especialmente las características de la población de riesgo, para facilitar su identificación temprana.
- Se sugiere elaborar un mapa epidemiológico con el perfil de sensibilidad y resistencia a los antibióticos de los gérmenes aislados con mayor frecuencia en esta investigación, para apoyar la toma de decisiones en la selección del manejo con antibióticos.
- La predicción de complicaciones o necesidad de ingreso en UCI, en los pacientes colecistectomizados, no debería basarse en el resultado del cultivo de bilis, debido a que no se demostró una correlación importante.
- Se aconseja elaborar una guía de tratamiento antibiótico, para los pacientes con colecistitis aguda, basada en las recomendaciones internacionales y el mapa microbiológico local, ya que se identificaron dificultades con el tratamiento antibiótico empírico en esta serie de casos.

CAPÍTULO VII

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ansaloni, L., Pisano, M., Coccolini, F., Peitzmann, A. B., Fingerhut, A., Catena, F., Agresta, F., Allegri, A., Bailey, I., Balogh, Z. J., Bendinelli, C., Biffl, W., Bonavina, L., Borzellino, G., Brunetti, F., Burlew, C. C., Camapanelli, G., Campanile, F. C., Ceresoli, M., ... Moore, E. E. (2016). 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World Journal of Emergency Surgery*, *11*(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0082-5>
- Armiñanzas, C., Tigera, T., Ferrer, D., Calvo, J., Herrera, L. A., Pajarón, M., Gómez-Fleitas, M., & Fariñas, M. C. (2016). [Role of bacteriobilia in postoperative complications]. *Revista Espanola de Quimioterapia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola de Quimioterapia*, *29*(3), 123–129. <https://doi.org/https://seq.es/seq/0214-3429/29/3/farinas08apr2016.pdf>
- Asai, K., Watanabe, M., Kusachi, S., Tanaka, H., Matsukiyo, H., Osawa, A., Saito, T., Kodama, H., Enomoto, T., Nakamura, Y., Okamoto, Y., Saida, Y., & Nagao, J. (2012). Bacteriological analysis of bile in acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *19*(4), 476–486. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0463-9>
- Cheng, W. C., Chiu, Y. C., Chuang, C. H., & Chen, C. Y. (2014). Assessing clinical outcomes of patients with acute calculous cholecystitis in addition to the Tokyo grading: A retrospective study. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, *30*(9), 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.05.005>
- Chung, A. Y. A., & Duke, M. C. (2018). Acute Biliary Disease. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 98, Issue 5, pp. 877–894). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.05.003>
- Coccolini, F., Catena, F., Pisano, M., Gheza, F., Fagiuoli, S., Di Saverio, S., Leandro, G., Montori, G., Ceresoli, M., Corbella, D., Sartelli, M., Sugrue, M., & Ansaloni, L. (2015). Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.

Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 18, 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.04.083>

Costi, R., De Pastena, M., Malleo, G., Marchegiani, G., Butturini, G., Violi, V., Salvia, R., & Bassi, C. (2016). Poor Results of Pancreatoduodenectomy in High-Risk Patients with Endoscopic Stent and Bile Colonization are Associated with E. coli, Diabetes and Advanced Age. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20(7), 1359–1367. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3158-3>

Cueto-Ramos, R., Hernández-Guedea, M., Pérez-Rodríguez, E., Reyna-Sepúlveda, F., & Muñoz-Maldonado, G. (2017). Identificación de flora bacteriana en cultivos de bilis y pared de vesícula biliar de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 85(6), 515–521. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.030>

Darkahi, B., Sandblom, G., Liljeholm, H., Videhult, P., Melhus, Å., & Rasmussen, I. C. (2014). Biliary microflora in patients undergoing cholecystectomy. *Surgical Infections*, 15(3), 262–265. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.125>

De Oliveira, R. S., da Silva, P., Queiroz, C. A. S., Terra-Júnior, J. A., & Crema, E. (2018). Prevalence of bacteriobilia in patients undergoing elective colecistectomy. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 31(3), 31–33. <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1392>

Dyrhovden, R., Øvrebø, K. K., Nordahl, M. V., Nygaard, R. M., Ulvestad, E., & Kommedal, Ø. (2020). Bacteria and fungi in acute cholecystitis. A prospective study comparing next generation sequencing to culture. *Journal of Infection*, 80(1), 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.09.015>

Essenhigh, D. M. (1966). Management of acute cholecystitis. *British Journal of Surgery*, 53(12), 1032–1038. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800531206>

Gallstone disease: diagnosis and Gallstone disease: diagnosis and management CG188 Clinical guideline. (2014). October 2014.

Gomes, C. A., Junior, C. S., Di Saveiro, S., Sartelli, M., Kelly, M. D., Gomes, C. C.,

- Gomes, F. C., Correa, L. D., Alves, C. B., & Guimarães, S. de F. (2017). Acute calculous cholecystitis: Review of current best practices. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 9(5), 118–124. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i5.118>
- Gomi, H., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Ukai, T., Endo, I., Iwashita, Y., Hibi, T., Pitt, H. A., Matsunaga, N., Takamori, Y., Umezawa, A., Asai, K., Suzuki, K., Han, H.-S., Hwang, T.-L., Mori, Y., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 3–16. <https://doi.org/10.1002/jhbp.518>
- Granel-Villach, L., Gil-Fortuño, M., Fortea-Sanchis, C., Gamón-Giner, R. L., Martínez-Ramos, D., & Escrig-Sos, V. J. (2020). Factors that influence bile fluid microbiology in cholecystectomized patients. *Revista de Gastroenterología de Mexico*. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.07.006>
- Harandi, T. F., Taghinasab, M. M., & Nayeri, T. D. (2017). Electronic Physician (ISSN: 2008-5842). *Electronic Physician*, 9(9), 1–17. <https://doi.org/10.19082/5212>
- Kimura, Y., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gouma, D. J., Garden, O. J., Büchler, M. W., Windsor, J. A., Mayumi, T., Yoshida, M., Miura, F., Higuchi, R., Gabata, T., Hata, J., Gomi, H., Dervenis, C., Lau, W.-Y., Belli, G., Kim, M.-H., ... Yamashita, Y. (2013). TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 20(1), 8–23. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0564-0>
- Knab, L. M., Boller, A.-M., & Mahvi, D. M. (2014). Cholecystitis. *Surgical Clinics of North America*, 94(2), 455–470. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.005>
- Lee, J. M., Lee, S. H., Chung, K. H., Park, J. M., Lee, B. S., Paik, W. H., Park, J. K., Ryu, J. K., & Kim, Y. T. (2015). Risk factors of organ failure in cholangitis with bacteriobilia. *World Journal of Gastroenterology*, 21(24), 7506–7513. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7506>
- Matyjas, T., Pomorski, L., Witas, H., Płoszaj, T., Matyjas, K., & Kaczka, K. (2017). Cholelithiasis – always infected? *Polish Journal of Surgery*, 89(3), 23–26.

<https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.1086>

- Maxwell, D. W., Jajja, M. R., Ferez-Pinzon, A., Pouch, S. M., Cardona, K., Kooby, D. A., Maithel, S. K., Russell, M. C., & Sarmiento, J. M. (2020). Bile cultures are poor predictors of antibiotic resistance in postoperative infections following pancreaticoduodenectomy. *HPB*, 22(7), 969–978. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.016>
- Nitzan, O., Brodsky, Y., Edelstein, H., Hershko, D., Saliba, W., Keness, Y., Peretz, A., & Chazan, B. (2017). Microbiologic Data in Acute Cholecystitis: Ten Years' Experience from Bile Cultures Obtained during Percutaneous Cholecystostomy. *Surgical Infections*, 18(3), 345–349. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.232>
- Okamoto, K., Suzuki, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Asbun, H. J., Endo, I., Iwashita, Y., Hibi, T., Pitt, H. A., Umezawa, A., Asai, K., Han, H. S., Hwang, T. L., Mori, Y., Yoon, Y. S., Huang, W. S. W., Belli, G., Dervenis, C., Yokoe, M., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 55–72. <https://doi.org/10.1002/jhbp.516>
- Portincasa, P. (2012). Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 3(2), 7. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v3.i2.7>
- Staley, C., Weingarden, A. R., Khoruts, A., & Sadowsky, M. J. (2017). Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(1), 47–64. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8006-6>
- Sung, P., & Hyung, S. (2018). Clinical aspects of bile culture in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore)*, 97(26), 112–123. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011234>
- Troyano Escribano, D., Balibrea Del Castillo, J. M., Molinos Abos, S., Vicente, A. R., Fernandez-Llamazares Rodriguez, J., & Oller Sales, B. (2015). Bactibilia and antibiotic resistance in elective cholecystectomy: An updated ecologic survey. *Surgical Infections*, 16(3), 287–292. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.023>

- Villach, L. G., Vidal, S. S., Martín, R. S., Ramos, D. M., & Sos, J. E. (2019). *Original Microbiota biliar en pacientes colecistectomizados : Revisión de la antibioterapia empírica*. *32(5)*, 426–431.
- Yamashita, Y., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gouma, D. J., Garden, O. J., Büchler, M. W., Gomi, H., Dervenis, C., Windsor, J. A., Kim, S.-W., de Santibanes, E., Padbury, R., Chen, X.-P., Chan, A. C. W., Fan, S.-T., Jagannath, P., Mayumi, T., Yoshida, M., ... Tokyo Guideline Revision Committee. (2013). TG13 surgical management of acute cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *20(1)*, 89–96. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0567-x>
- Yokoe, M., Takada, T., Strasberg, S. M., Solomkin, J. S., Mayumi, T., Gomi, H., Pitt, H. A., Garden, O. J., Kiriya, S., Hata, J., Gabata, T., Yoshida, M., Miura, F., Okamoto, K., Tsuyuguchi, T., Itoi, T., Yamashita, Y., Dervenis, C., Chan, A. C. W., ... Ker, C. G. (2013). TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *20(1)*, 35–46. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0568-9>
- Yun, S. P., & Seo, H. Il. (2018). Clinical aspects of bile culture in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (United States)*, *97(26)*, 1–4. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011234>
- Yun, S., Seo, H., & Yoon, M. (2018). Clinical aspects of bile culture in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *HPB*, *20(5)*, 730–736. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.1479>
- Zha, Y., Zhou, Z. Z., Chen, X. R., Gan, P., & Tan, J. (2013). Gallbladder-preserving cholelithotomy in laparoscopic and flexible choledochoscopic era: A report of 316 cases. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*, *23(2)*, 167–170. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31828a0b5f>