

MICROBIOLOGÍA DE LA COLECISTITIS AGUDA Y SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS BASADO EN EL PERFIL DE SENSIBILIDAD

MICROBIOLOGY OF ACUTE CHOLECYSTITIS AND ANTIBIOTIC SELECTION BASED ON SENSITIVITY PROFILE

Pinilla Ramiro¹, Apaza Helen², Claros Nataniel¹

1. Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia.

2. Residente de III año de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia

Autor para correspondencia: Dr. Ramiro Pinilla Lizarraga, Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N°1 de La Paz, Bolivia.

Teléfono: (591) 2 2725137 Celular: (591) 71509980

e-mail: masimosurgeon@hotmail.com

RECIBIDO: 08/04/2023

ACEPTADO: 09/08/2023

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la microbiología y la prevalencia de cultivos de bilis positivos en la Colecistitis Aguda (CA).

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN: Serie de casos consecutivos anidados en una cohorte

RESULTADOS: Se han incluido 196 pacientes con un promedio de edad de 46,5 años (DE± 14,735 años) distribuidos por género en 88 pacientes del género femenino (44,9%) y 108 del género masculino (55,1%). El promedio de leucocitosis fue de 10.000 x mm³ con desvío izquierdo (80% de segmentados promedio). La prevalencia de cultivos positivos durante la CA fue de 64 pacientes (32,65%). El germen más cultivado fue la E. Coli en 28 pacientes con (43,75 %). En la sensibilidad del antibiograma, amoxicilina y Acido clavulánico presenta 53,12% de resistencia cuando están asociadas y 25,56% cuando se usa amoxicilina sola. La amikacina, ceftriaxona, cefepime, imipemen, cloranfenicol, ciprofloxacina, cotrimoxazol y gentamicina tienen sensibilidad superior al 50%. En las formas edematosas el cultivo fue de 19,7%, hidrops vesicular 31,25%, en piocolecisto el porcentaje de cultivos positivos fue de 50% y en abscesos retrovesiculares fue de 79,16%.

CONCLUSIONES: La prevalencia de cultivo positivo en CA es de 32,65% con la E. Coli como germen más frecuente. La elección del antibiótico debe estar basada en el conocimiento de la microbiología del Hospital y de la sensibilidad determinada por los cultivos y antibiograma.

PALABRAS CLAVE: Colecistitis Aguda, Microbiología.

ABSTRACT

AIM: To determine the microbiology and prevalence of positive bile culture un acute Cholecystitis.

RESEARCH METHODOLOGY: Consecutive case series nested in a cohort

RESULTS: 196 patients with a mean age of 46,5 años (DE± 14,735 años) were included, distributed by gender 88 female patients (44,9%) and 108 male patients (55,1%). The mean leukocytosis was 10.000 x mm³ with 80% of neutrophils. The prevalence of positive bile culture in AC was in 64 patients (32,65%). The most cultivated germ was E. Coli in 28 patients (43,75 %). In the sensitivity of the antibiogram amoxilin with clavulanic acid shows 53,12% of resistance and when is used amoxicillin alone is

25,56%. Amikacin, ceftriaxon, cefepim, imipemen, chloranphenicol, ciprofloxacina, cotrimoxazole and gentamicin have sensitivity greater to 50%. In edematous AC the positive culture was 19,7%, hydrops gallbladder 31,25%, in piocolecyst 50% and in retro gallbladder abscess was 79,16%.

CONCLUSIONS: The prevalence positive bile culture was 32,65% with *E. Coli* as the most frequent germ. The choice of antibiotic should be based on the knowledge of the hospital's microbiology and the sensitivity determined by cultures and antibiogram.

KEY WORD: Acute Cholecystitis, microbiology

INTRODUCCIÓN

La enfermedad litiasica vesicular (ELV) es una de las causas más importantes de internación y por ende de práctica quirúrgica en un servicio de cirugía, involucrando entre el 50 y el 70% de las cirugías electivas^{3,5}. En el 95% de los casos la etiología es litiasica¹.

La Colecistitis Aguda (CA), como forma de presentación inicial, se ve en el 10 al 15% de todos los pacientes con ELV¹. Por otro lado, la CA, como complicación de la ELV, acaece en cerca del 15 al 26% de estos^{2,5}.

Entonces al ser la colecistitis aguda (CA) la principal complicación de la enfermedad litiasica vesicular, es la colecistectomía laparoscópica (CL) la forma de tratamiento, de preferencia en las primeras 72 horas de iniciada la clínica^{1,2}, establecida así desde 1993 por los institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos⁴.

Además de la colelitiasis como factor de riesgo de la CA, se describen la raza indígena (Mapuches), probablemente debido a la excreción aumentada de colesterol determinada por la influencia genética indígena. Por otro lado, la obesidad, pérdida de peso >5 kg por mes, alcoholismo, multiparidad y el género femenino¹.

Uno de los puntos más discutidos y debatidos en el manejo de la CA es el uso de antibióticos toda vez que el evento primario es mecánico. Entonces el grado de duración de la obstrucción, determinará la severidad de la CA y que solo posteriormente, en fases tardías, se desarrolla empiema o piocolecisto en el 20% de los casos^{1,7}. De acuerdo a las guías de Tokyo el uso de antibióticos para cubrir Gram (-) y anaerobios es la forma de proceder, antes de la cirugía, terminando su uso junto con la colecistectomía, toda vez que prolongar su uso no se asocia a mejoría clínica⁶.

Usualmente la bilis es estéril y se describe entre el 9 al 20% de cultivos positivos en el curso de la colecistectomía laparoscópica por ELV, aumentando hasta el 35 al 65% en formas agudas^{7,12,13}.

Si bien el evento primario es mecánico, la base racional del uso de antibióticos en CA es limitar la respuesta inflamatoria local y sistemática antes de la CL, sobre todo porque los resultados de cultivos de bilis no estarán disponibles inmediatamente, sino hasta 72 horas después de la cirugía. La mayor parte de los gérmenes aislados son enterobacterias como la *E. Coli* y *Klebsiella* sp. La elección del antibiótico no solo debe ser basada en guías clínicas, sino en la severidad del cuadro de CA, la historia clínica del paciente, historia de consumo de antibióticos previos o crónicos, y fundamentalmente en los patrones de susceptibilidad de antibióticos¹³, por lo que es muy importante conocer la base microbiológica de cada hospital a fin de dirigir el antimicrobiano de manera adecuada.

Por lo tanto, el objetivo primario de este trabajo es determinar la microbiología y la prevalencia de cultivos positivos de bilis en la CA en un hospital latinoamericano (La Paz – Bolivia).

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Serie de Casos Prospectiva anidada en una Cohorte.

Población: Pacientes mayores de 18 años, sin exclusión de género, con patología litiasica vesicular aguda sin compromiso de la vía biliar, diagnosticada mediante ultrasonografía abdominal, en el Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia en el período comprendido entre el 1 de marzo del 2021 al 31 de enero del 2023.

Estimación del tamaño de la muestra: No se realizó cálculo de tamaño de la muestra pues

es una serie consecutiva de pacientes. Se han incluido sistemáticamente 196 pacientes consecutivos sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Criterios de Inclusión: Pacientes con patología vesicular aguda, evaluado por cirujano tratante basado en criterios clínicos ó de laboratorio ó de imágenes (ecografía abdominal).

Criterios de Exclusión: Paciente con Colangiopancreatografía retrograda endoscópica previa, Pacientes con uso crónico de esteroides y antibióticos.

Definiciones: Colecistitis Aguda Litiásica: Paciente con dolor abdominal tipo espasmódico localizado en epigastrio primero y luego en hipocondrio derecho con irradiación a región dorso lumbar de más de 5 horas de duración pese al uso de analgésicos y antiespasmódicos. Se acompaña de fiebre y contractura muscular involuntaria en dicho cuadrante. Puede presentar signo de Murphy (+) y leucocitosis y desvío izquierdo en hemograma. La ecografía que tienen una sensibilidad y especificidad del 88 y 87% respectivamente para CA y es la modalidad de evaluación preferida no solo por su disponibilidad sino por su poca invasividad¹. Clásicamente se describe aumento del tamaño vesicular, aumento del grosor de las paredes de la misma, colecciones peri vesiculares y lito fijo en infundíbulo, como los signos mas frecuentemente encontrados.

Recolección de datos: Todos los pacientes considerados en el periodo de estudio sometidos a colecistectomía laparoscópica fueron reclutados y sus datos incluidos en una base de datos creada para el efecto en SPSS 25, registrándose las variables biodemográficas, clínicas, de laboratorio y ultrasonográficas previas a la realización del procedimiento, y los datos referentes a l obtenidos durante la cirugía.

Plan de análisis: Se realizó un análisis exploratorio de los datos; se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión (promedios y desviación estándar (DE), y valores extremos). Se calculó prevalencias de cultivos positivos de bilis en colecistitis Aguda.

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes:

Se han incluido 196 pacientes con diagnóstico de Colecistitis Aguda (CA) con un promedio de edad de 46,5 años (DE± 14,735 años) distribuidos por género en 88 pacientes del género femenino (44,9%) y 108 del género masculino (55,1%). El rango etáreo fue 70 años (19 a 89 años).

Se describen 162 pacientes sin comorbilidades (82,7%); diabetes Mellitus 12 pacientes (6,1%), hipertensión arterial en 15 pacientes (7,7%) y otros en 7 pacientes (3,6 %). Cuadro N° 1

Cuadro N° 1. Comorbilidades

COMORBILIDAD	(n)	%	% acumulado
Ninguna	162	82,7	82,7
DM tipo 2	12	6,1	88,8
HTA	15	7,7	96,4
Otros	7	3,6	100
Total	196	100	

otras incluye epilepsia, estenosis traqueal, hipotiroidismo, adenoma hipofisario, purpura trombocitopenica, guillian Barre

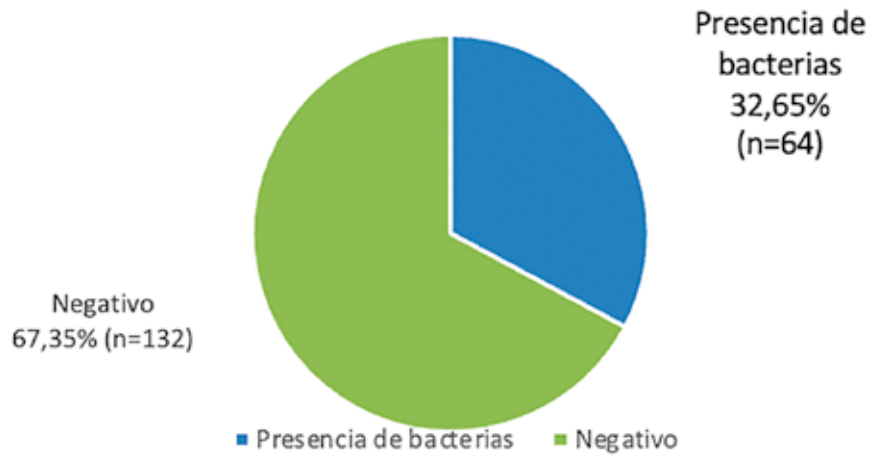
Los parámetros de los laboratorios están descritos en el Cuadro N° 2, que muestran una leucocitosis promedio de 10.000 x mm³ con desvío izquierdo (80% de segmentados promedio). El resto de los laboratorios muestran rangos entre valores normales.

Cuadro N° 2. Parámetros de laboratorio

LABORATORIO	Dosificación	DE±
Glucemia mg/dl	105	40,825
Glóbulos Blancos mm ³	10000	6375,356
Segmentados %	80	11,861
Fosfatasa Alcalina UI/L	111	88,126
Amilasemia U/L	65	396,2014
BT mg/dl	1,79	75,627
BI mg/dl	1,27	51,98
BD mg/dl	0,5	38,036

La prevalencia de cultivos positivos durante la CA descrita, como crecimiento bacteriano positivo en 64 pacientes (32,65%) y negativo en 132 pacientes (67,35%). Gráfico N° 1.

GRÁFICO N° 1.
Prevalencia de cultivos positivo en CA



Analizando el subgrupo de paciente diabéticos, de los 196 se describen 12 pacientes diabéticos, de los cuales 6 (50%) presentaron cultivo positivo de bilis.

Frecuencias de microorganismos aislados:

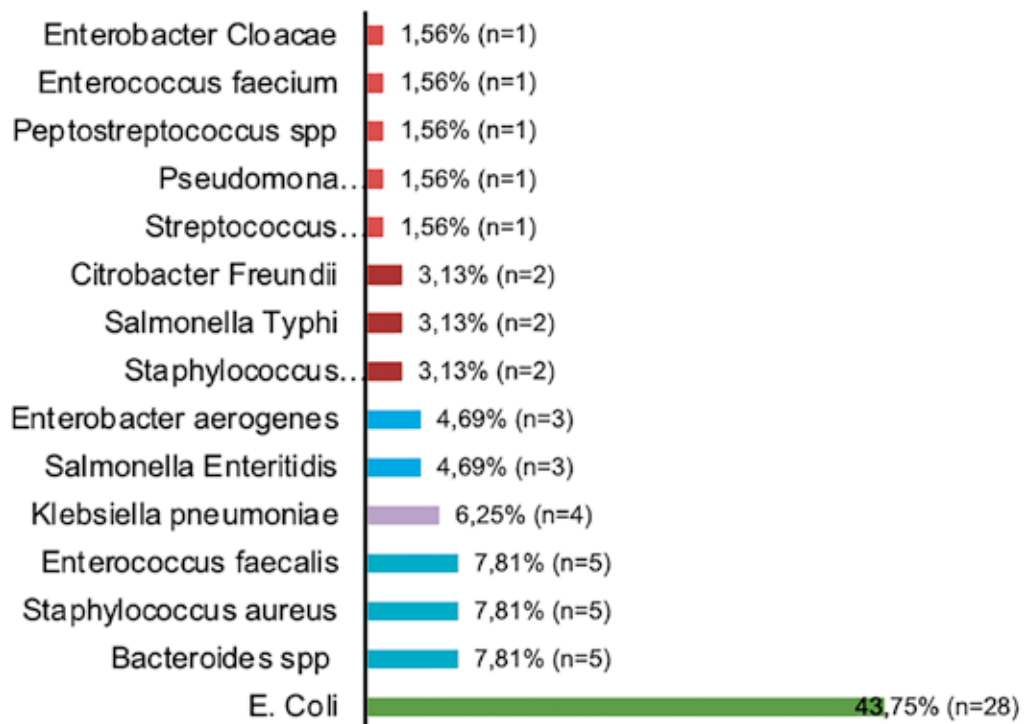
El gráfico 2 muestra el tipo de gérmen cultivado, con el predominio de Escherichia Coli con 28 pacientes (de 64) con 43,75 %. Con cultivos

positivos de Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Estafilococo aureus y Bacteroides reportan 19 pacientes (27,55%).

Cuando se analiza el desarrollo bacteriano (abundante más de 50 colonias, moderado entre 10 a 50 y escaso menos de 10 colonias) se reporta como abundante en 51 pacientes (80%) y la suma de moderado y escaso es de 10 pacientes (11%). No se reporta en 6 pacientes (9 %).

GRÁFICO N° 2.

Género y especie de las bacterias aisladas en cultivos positivos en pacientes con colecistitis aguda



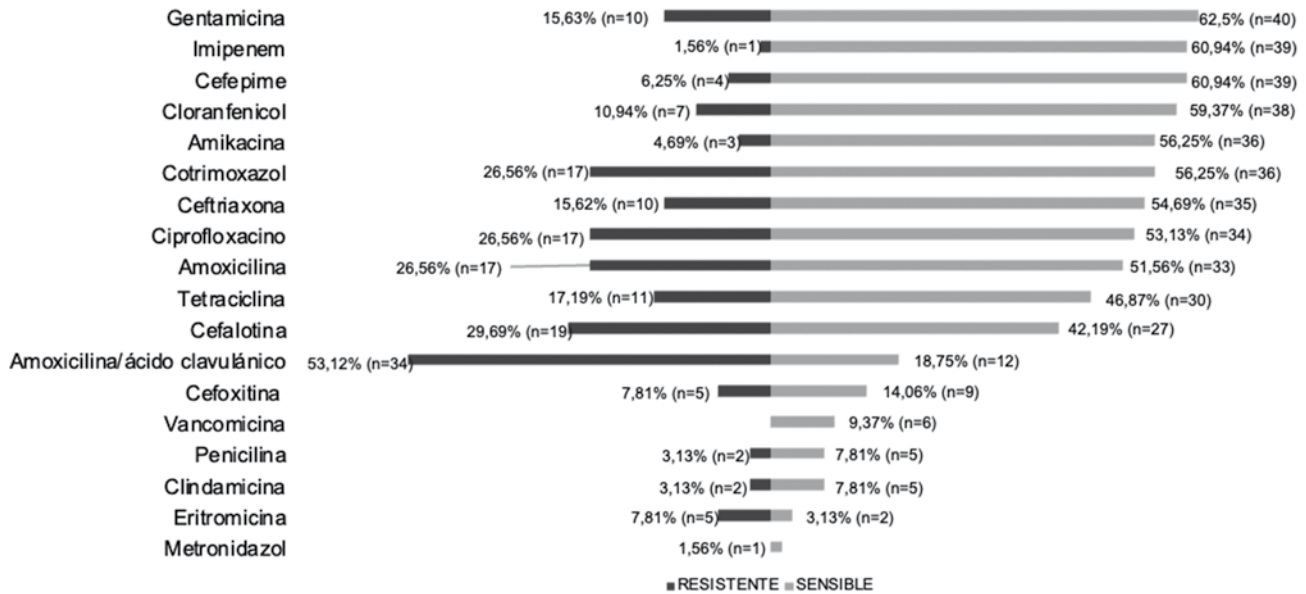
Perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica:

El perfil de sensibilidad en el antibiograma esta reportado en el Cuadro N° 3 y Gráfico N° 3, pero podemos decir que la combinación de amoxicilina y Acido clavulánico presenta 53,12%

de resistencia cuando están asociadas y 25,56% cuando se usa amoxicilina sola. La amikacina, ceftriaxona, cefepime, imipemen, cloranfenicol, ciprofloxacina, cotrimoxazol y gentamicina tienen sensibilidad superior al 50%.

GRÁFICO N° 3.

Perfil de sensibilidad y resistencia de antimicrobianos de las especies aisladas en colecistitis aguda litiasica



CUADRO N° 3.

Perfil de sensibilidad y resistencia de antimicrobianos de las especies aisladas en colecistitis aguda litiasica

ANTIBIOTICO	INTERMEDIO	RESISTENTE	SENSIBLE
Amoxicilina/ácido clavulánico	9,38% (n=6)	53,12% (n=34)	18,75% (n=12)
Amoxicilina	1,56% (n=1)	26,56% (n=17)	51,56% (n=33)
Amikacina	4,69% (n=3)	4,69% (n=3)	56,25% (n=36)
Cefalotina	6,25% (n=4)	29,69% (n=19)	42,19% (n=27)
Cefoxitina		7,81% (n=5)	14,06% (n=9)
Ceftriaxona		15,62% (n=10)	54,69% (n=35)
Cefepime		6,25% (n=4)	60,94% (n=39)
Cloranfenicol	1,56% (n=1)	10,94% (n=7)	59,37% (n=38)
Ciprofloxacino	6,25% (n=4)	26,56% (n=17)	53,13% (n=34)
Cotrimoxazol	1,56% (n=1)	26,56% (n=17)	56,25% (n=36)
Clindamicina		3,13% (n=2)	7,81% (n=5)
Eritromicina		7,81% (n=5)	3,13% (n=2)
Gentamicina	1,56% (n=1)	15,63% (n=10)	62,5% (n=40)
Imipenem	1,56% (n=1)	1,56% (n=1)	60,94% (n=39)
Penicilina	(P)1,56% (n=1)	3,13% (n=2)	7,81% (n=5)
Tetraciclina		17,19% (n=11)	46,87% (n=30)
Vancomicina			9,37% (n=6)

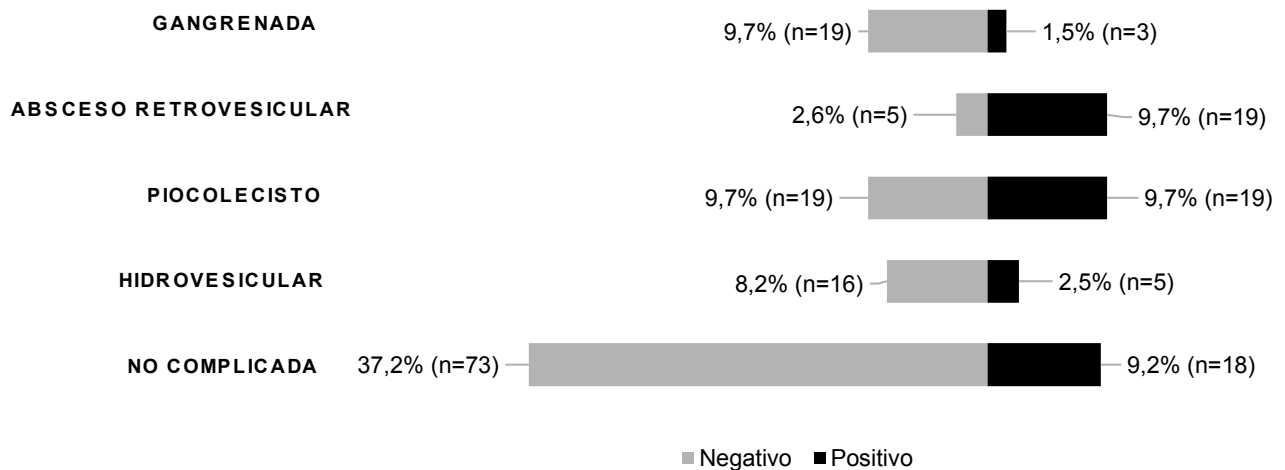
Análisis selectivo de los cultivos en las diferentes formas patológicas de CA:

Dividiendo las CA en forma patológicas, las formas edematosas (no complicadas) se presentaron en 91 pacientes donde se encontró 19,7% de positividad en los cultivos (18 de 91 pacientes). En el hidrops vesicular, se describen 21 pacientes de los cuales presentaron cultivo positivo

31,25% (5 de 21 pacientes). En el picrolecisto el porcentaje de cultivos positivos fue de 50% (19 de 36 pacientes). En pacientes con CA y absceso retrovesicular, el porcentaje de cultivos positivos fue 79,16% (19 de 24 pacientes) y en las formas gangrenadas se describen 22 pacientes con un porcentaje de cultivos positivos de 14,28% (3 de 21 pacientes). Gráfico 4

GRÁFICO N° 4.

Cultivo de bacterias en formas patológicas de Colecistitis Agua



DISCUSIÓN

El uso de antibióticos asociados es una norma en el manejo de los pacientes con infecciones gastrointestinales, toda vez que se exige cubrir tanto gérmenes gram negativos como anaerobios producto de la flora normal del intestino.

La infección secundaria de la vesícula ocurre por obstrucción del conducto cístico y estasis biliar que inicia la cascada de la inflamación, isquemia y necrosis en el 20% de los pacientes^{1,10}. La hipótesis más aceptada para la colonización es el ascenso de bacterias intestinales normales a través del árbol biliar¹⁴. El uso de antibióticos en CA es errático, costoso y el cultivo de bilis rutinario aumenta aún más el costo sin mayor beneficio¹⁰. Por otro lado, el desarrollo bacteriano abundante, no significa necesariamente, in vivo, la dominancia, sino que puede reflejar la habilidad del microorganismo para crecer y competir durante la transportación y cultivo, esto deriva de observaciones donde hay mucho crecimiento, estos son parte menor del cultivo

con secuenciación del DNA¹². Por ende, el crecimiento bacteriano abundante o escaso no debería tener gran repercusión clínica.

Los antibióticos inhibidores de las B-lactamasas, como la combinación amoxicilina ácido clavulánico, han sido recomendados como primera línea en el tratamiento de infecciones entorococicas^{1,7}, hecho que contrasta con los resultados de nuestro estudio y de otros¹³. Y es precisamente en contraposición a los criterios de Tokyo del 2018⁸ que inicia tratamiento con amoxicilina y ácido clavulánico en formas leves de CA, la sensibilidad encontrada en este trabajo es mala, tanto en su forma asociada como amoxicilina sola, probablemente secundaria al uso dispendioso de estos antibióticos para otras razones, por ende, parece no ser racional la utilización de dichos antibióticos como esquema inicial en ninguna de las formas de CA.

Por otro lado, antibióticos antiguos como la gentamicina, el cloranfenicol o cotrimoxazol, tienen en este trabajo, sensibilidades superiores

al 50%, hecho poco refrendado por la literatura.

La procedencia de los pacientes también podría jugar un aspecto importante en la selección de antibióticos, toda vez que los provenientes de áreas rurales son gente virgen en el uso de antibióticos y probablemente no requieran antibióticos muy sofisticados o de última generación.

Probablemente la frecuencia de cultivos tan dispar reportados en la literatura mundial, pueda ser explicado porque el cultivo común es insuficiente para el diagnóstico microbiológico en casos de CA moderada y grave y la secuenciación del DNA podría ser un complemento importante¹².

El uso de monoterapia antibiótica, antibióticos de nueva generación o de gran espectro debe ser restringido ya que estos pueden ser usados de mejor manera en pacientes con infecciones graves o shock séptico o cuadros complicados y no al inicio de tratamiento de las CA, considerando además que el evento es mecánico en primera instancia y que la sobreinfección no se produce en todos los casos y esta es tardía. Es así que el cefepime, imipenem/cilastatina, meropenem, tygeciclina, piperacilina/tazobactam no deberían ser usados como medicamentos de primera.

Si bien el papel de los antibióticos depende de la severidad de la enfermedad, en el grado I de CA, el rol fundamental es mecánico, por lo que los antibióticos no deberían ser empleados a larga mano toda vez que su rol es prevenir la progresión de la infección⁷. En los grados II y III, especialmente en este último, ya parece tener racionalidad y debe ser usados hasta conseguirse la remoción de la vesícula⁸. En los casos en los que no se inició antibióticos desde el preoperatorio y se opera tempranamente al paciente, ya no debe indicarse antibióticos postoperatorios⁸. Entonces la cirugía precoz parece ser mucho más importante que

el uso de antibióticos⁷. Por otro lado, el uso de antibióticos, como los señalan las guías de Tokyo desde el preoperatorio, no parece asociarse a mejora en los resultados como lo demuestra un ensayo clínico con asignación aleatoria^{1,9}.

El uso de antibióticos es recomendado en paciente de alto riesgo como los inmunodeprimidos, pacientes con infecciones nosocomiales o riesgo de endocarditis⁷.

El rol de la profilaxis antibiótica NO está comprobado, los antibióticos no reducen las complicaciones infecciosas como el empiema y los abscesos pericolecístico, probablemente porque no se alcanzan las concentraciones suficientemente altas intravesiculares que reduzcan la bacteremia¹⁰, se limitan a disminuir el inoculo bacteriano de la piel.

La diabetes Mellitus es un subgrupo de pacientes que aparentemente presentan más probabilidad de infección y complicaciones. En nuestro trabajo, el 50% de los pacientes diabéticos desarrollan cultivos positivos hecho que condice con los hallazgos de la literatura mundial (53,2%), aunque aparentemente el desarrollo es mayor y se aíslan más de una bacteria en diabéticos que en controles, pero no presentan diferencia estadísticamente significativa¹¹.

Los gérmenes encontrados en este trabajo no difieren significativamente de otros, ya que la E. Coli, Klebsiella Sp, Enterococcus faecalis y Stafilococo Aureus ocupan los primeros lugares, aunque si la sensibilidad que ya fue comentada. Un aspecto que parece destacable es que probablemente el entorobacter sp, tenga relación con malos resultados en pacientes con CA, toda vez que este desarrolla resistencia antibiótica y genera clones multirresistentes que solo añadiendo vancomicina podrían ser cubiertos¹².

REFERENCIAS

1. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis. *Jama* 2022;327(10):965-75.
2. Claros N, Pinilla R. Chambi. Colectistectomía laparoscópica precoz vs tardía en pacientes con colecistitis aguda. *Cuad Hosp Clin Cuadernos* 2017;58(2):7-13.
3. Claros, Manterola, Vial, Sanhueza. Efectividad de la profilaxis antibiótica en el curso de la colecistectomía laparoscópica electiva. *Revista chilena de Cirugía* 2007;59:353-59.
4. National institute of Health Consensus Development Conference Statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:390-8.
5. Bhattacharya D, Ammori BJ. Contemporary minimally invasive approaches to the management of acute cholecystitis. A review and appraisal. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005;15(1):1-8.
6. Gomi H, Solomkin JS, Scholossberg D, et al. Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3-16.
7. Suh, SW., Choi, Y.S., Choi, SH. Et al. Antibiotic selection based on microbiology and resistance profiles of bile from gallbladder of patients with acute cholecystitis. *Sci Rep* 11, 2969 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82603-8>.
8. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for actue cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:3-16.
9. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat, et al. FRENCH Study Group. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for actue calculous Cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(2)145-54.
10. Kanafani AZ, Khalife N, Kanj SS, et al. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absense of evidence-based guidelines. *Journal of infection* 2005;51:128-34
11. Kaplan U, Handler C, Chazan B, et al. The bacteriology of acute cholcystitis: comparison of bile cultures and clinical outcomes in diabetic and non diabetic patients. *W J Surg* 2021;45(8):2426-31
12. Dyrhovden R, Kare Ovrebo K, Vie Nordahl M, et al. Bacteria and fungi in acute cholecystitis. A prospective study comparing next generation sequencing to culture. *J of Infection* 2020;80:16-23.
13. Nitzan O, Brodsky Y, Edelstein H, et al. Microbiologic data in acute cholecystitis: Ten years experience from bile culture obtained during percutaneous cholecystectomy. *Surgical Infection* 2017;18:1-5
14. Shafagh S, Rohani SH, Hajian A. Biliary infection; distribution of species and antibiogram study. *Analls of medicine and surgery* 2021;70:1-5.