

## Original

María Gil Fortuño<sup>1</sup>  
Laura Granel Villach<sup>2</sup>  
Susana Sabater Vidal<sup>1</sup>  
Raquel Soria Martín<sup>1</sup>  
David Martínez Ramos<sup>2</sup>  
Javier Escrig Sos<sup>2</sup>  
Rosario Moreno Muñoz<sup>1</sup>  
Rafael Igual Adell<sup>1</sup>

# Microbiota biliar en pacientes colecistectomizados: Revisión de la antibioterapia empírica

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital General Universitari de Castelló.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General Universitari de Castelló.

### Article history

Received: 16 January 2019; Revision Requested: 28 January 2019; Revision Received: 21 May 2019; Accepted: 22 May 2019

## RESUMEN

**Introducción.** La colecistitis constituye una importante causa de ingreso hospitalario. En colecistitis moderada o severa, el retraso en el tratamiento puede acarrear complicaciones graves. Nuestro objetivo es analizar los microorganismos aislados en bilis de pacientes colecistectomizados y su patrón de sensibilidad para evaluar el tratamiento empírico en aquellos casos en que la extirpación quirúrgica de la vesícula deba demorarse.

**Pacientes y métodos.** Estudio descriptivo prospectivo de los cultivos biliares de pacientes sometidos a colecistectomía desde mayo de 2013 hasta febrero de 2015, en el Servicio de Cirugía del Hospital General Universitario de Castellón.

**Resultados.** Se estudiaron 196 pacientes, 83 mujeres (42,3%) y 113 hombres (57,7%), con una media de edad de 61,5 años. Los antibióticos más utilizados como tratamiento empírico fueron piperacilina/tazobactam (77,8%) y amoxicilina/clavulánico (14,8%). En el 46,4% de los pacientes (91/196) los cultivos de bilis fueron positivos. Se aislaron un total de 165 microorganismos. La mayoría eran bacilos gramnegativos (60,5%), principalmente *Enterobacterales* (91/54,5%), siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuente (24%) seguido de *Klebsiella* spp. (12,5%). Se aislaron 3 *E. coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y 1 *Klebsiella pneumoniae* BLEE. No se aislaron microorganismos productores de carbapenemasa ni *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

**Conclusión.** La microbiota biliar, con predominio de *Enterobacterales*, es similar a la encontrada en estudios europeos.

**Palabras clave:** Colecistitis, microbiota biliar, antibioterapia

## Biliary microbiote in cholecystectomized patients: Review of empirical antibiotherapy

### ABSTRACT

**Introduction.** Cholecystitis is an important cause of hospital admission. In moderate or severe cholecystitis, the delay in treatment can lead to serious complications. Our objective is to analyze the microorganisms isolated in bile from cholecystectomized patients and their sensitivity pattern, to evaluate the empirical treatment in those cases in which the surgical removal of the gallbladder should be delayed.

**Patients and methods.** Prospective descriptive study of biliary cultures of patients undergoing cholecystectomy from May 2013 to February 2015, in the Surgery Department of the Hospital General Universitari de Castelló.

**Results.** We studied 196 patients, 83 women (42.3%) and 113 men (57.7%), with an average age of 61.5 years. The most used antibiotics as empiric treatment were piperacillin/tazobactam (77.8%) and amoxicillin/clavulanic (14.8%). In 46.4% of patients (91/196) bile cultures were positive. 165 microorganisms were isolated. The majority were Gram-negative bacilli (60.5%), mainly of the *Enterobacterales* order (91/54.5%), with *Escherichia coli* being the most frequent microorganism (24%) followed by *Klebsiella* spp. (12.5%). 3 *E. coli* with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and 1 *K. pneumoniae* with ESBL were isolated. Microorganisms producing carbapenemase and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were not isolated.

**Conclusion.** The bile microbiota, with a predominance of *Enterobacterales* is similar to that found in european studies.

**Key-words:** Cholecystitis, biliary microbiota, antibiotic therapy

## INTRODUCCIÓN

La inflamación de las vías biliares supone una de las principales causas de ingreso hospitalario. Se diferencian dos for-

Correspondencia:  
María Gil Fortuño  
Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital General Universitari de Castelló.  
Avenida de Benicàssim, sn. 12004, Castelló  
Tfno: 964725102 (Ext 454507)  
E-mail: gil\_marfor@gva.es

mas clínicas: la colecistitis, relacionada con la inflamación de la vesícula biliar, y la colangitis, que afecta a los conductos biliares.

La colecistitis aguda aparece, en el 90-95% de los casos, tras la obstrucción completa y prolongada del cuello de la vesícula o del conducto cístico por cálculos (*colecistitis*), pero también tras isquemia, trastornos de la motilidad, infecciones o colagenopatías [1]. Si no se instauro tratamiento precoz puede aparecer infección secundaria a la colestasis y complicaciones como empiema vesicular, colecistitis gangrenosa, absceso abdominal o hepático, perforación de la vesícula con peritonitis e incluso sepsis. Según las Tokio Guidelines (TG) [1] hay tres grados en la colecistitis aguda que van desde la inflamación local sin signos generales, Grado I, a la disfunción orgánica severa o Grado III (tabla 1). El tratamiento puede ser desde conservador con antibioterapia (acompañada o no de drenaje biliar por colecistostomía en aquellos pacientes de riesgo) hasta quirúrgico realizando colecistectomía. El propósito de la antibioterapia es limitar la respuesta inflamatoria local y sistémica, y prevenir tanto la infección postquirúrgica como la formación de abscesos intrahepáticos. En la colecistitis leve su papel es fundamentalmente profiláctico, mientras que en la moderada o severa es terapéutico mientras no pueda extirparse la vesícula. Los antibióticos deberían administrarse en las primeras 6 horas tras la sospecha de infección biliar excepto en pacientes sépticos, en los que su administración no debería demorarse más de 1 hora. Para instaurar el tratamiento empírico deben considerarse, entre otros factores, los microorganismos probables, la sensibilidad local, los antecedentes de hospitalización o la toma de antibióticos en los 6 meses previos, por aumento en el riesgo de aparición de resistencias.

El porcentaje de positividad de los cultivos en colecistitis aguda ronda el 29-54% [2]. Los microorganismos habitualmente aislados pertenecen al orden *Enterobacteriales* (con predominio de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Aproximadamente el 5% de las infecciones comunitarias y el 10% de las nosocomiales lo son por *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) [3]. La mayoría de las guías recomiendan emplear antibióticos de amplio espectro en pacientes con infección grave, que hayan recibido antibióticos previamente o con comorbilidad importante [4].

El objetivo de nuestro estudio es analizar los microorga-

nismos aislados en la bilis de pacientes colecistectomizados así como su patrón de sensibilidad, con el propósito de evaluar el tratamiento empírico para aquellos casos en que no sea posible (o deba demorarse) la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo prospectivo de los cultivos biliares de pacientes sometidos a colecistectomía desde mayo de 2013 hasta febrero de 2015, en el Servicio de Cirugía del Hospital General Universitario de Castellón. Los criterios de inclusión fueron: pacientes diagnosticados de colecistitis sintomática (desde cólico biliar simple hasta colecistitis aguda), con indicación quirúrgica para colecistectomía tanto de forma programada como urgente, incluyendo la vía laparoscópica y la abierta.

Se excluyeron los pacientes diagnosticados de colangitis, las colecistectomías realizadas por neoplasias pancreáticas o tumores de la vía biliar, las colecistectomías por pólipos vesiculares y las colecistostomías percutáneas.

Las muestras se tomaron intraoperatoriamente y se remitieron, en las 2 horas siguientes, al Servicio de Microbiología para cultivo bacteriológico. Se procesaron según los protocolos estandarizados del laboratorio, realizándose identificación bacteriana y estudio de sensibilidad (CMI) mediante los sistemas automatizados Vitek 2 (bioMérieux®) y/o Phoenix (Becton Dickinson®).

Se analizaron variables *epidemiológicas*: sexo, edad, hospitalización previa, comorbilidad, toma de antibióticos los 6 meses previos, antibióticos al ingreso, antibiótico profiláctico; *clínicas*: diagnóstico, manipulación previa de las vías biliares, estancia postoperatoria o exitus; y *microbiológicas*: cultivo de bilis, hemocultivos, microorganismos aislados y porcentaje de microorganismos multirresistentes.

Los datos se incluyeron para su análisis estadístico en el paquete GNU GPL (General Public License) PSPP, versión 1.2.0. Las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar (DE) y/o rango, o bien como valor absoluto y porcentaje. Para la comparación de variables cualitativas o categóricas se empleó el test de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 196 pacientes, 83 mujeres (42,3%) y 113 hombres (57,7%), con una media de edad de 58,68 años (rango:16-91). 109 (55,6%) habían estado hospitalizados los 12 meses previos y 112 (57,1%) presentaban alguna comorbilidad (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neoplasia).

Respecto a la antibioterapia, 92 pacientes (47%) habían tomado algún antibiótico en los 6 meses previos a la cirugía. Los 54 pacientes (27,6%) operados de urgencia por colecistitis aguda llevaron antibióticos como parte del tratamiento duran-

**Tabla 1** Criterios de severidad para la infección de origen biliar

-Grado I o leve: Inflamación local sin signos generales
-Grado II o moderada: Fiebre>38, leucocitosis>18000/mL, masa dolorosa palpable, evolución>72h, signos inflamatorios (coleperitoneo, absceso pervesicular o hepático, colecistitis gangrenosa o enfisematosa).
-Grado III o grave: Hipotensión que requiere fármacos, alteración de consciencia, disfunción respiratoria, renal (Creatinina >2 mg/dl), hepática (INR >1,5) o hematológica (plaquetas <100.000/mL)

Tabla 2 Microorganismos aislados en bilis (n=165)

GRAMNEGATIVOS		100	% (60,6)	GRAMPOSITIVOS		44	% (26,6)
<i>Enterobacteriales</i>		91	54,5	<i>Enterococcus</i> spp.		19	11,5
<i>E. coli</i>		40	24	<i>E. faecalis</i>		9	5,4
<i>Klebsiella</i> spp.		21	12,5	<i>E. faecium</i>		3	1,8
<i>Enterobacter</i> spp.		13	7,8	<i>E. casseliflavus/gallinarum</i>		3	1,8
<i>Citrobacter</i> spp.		7	4,2	Otras especies		4	2,4
<i>Proteus</i> spp.		4	2,4				
<i>Providencia rettgeri</i>		2	1,2				
<i>Pantoea agglomerans</i>		2	1,2				
<i>Serratia</i> spp.		2	1,2				
Otros BGNs		9	5,4	<i>Streptococcus</i> spp.		19	11,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	1,8				
<i>Aeromonas</i> spp.		3	1,8				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1	0,6				
<i>Campylobacter jejuni</i>		1	0,6				
<i>Shewanella putrefaciens</i>		1	0,6				
				Otros grampositivos	6	3,6	
ANAEROBIOS		17	% (10,2)	LEVADURAS		4	% (2,4)
<i>Clostridium</i> spp.		8	4,8	<i>C. albicans</i>		2	1,2
BGN anaerobio		5	3	<i>C. glabrata</i>		1	0,6
<i>Bacteroides</i> spp.		2	1,2	<i>C. tropicalis</i>		1	0,6
<i>Prevotella</i> spp.		2	1,2				

BGN: bacilos gramnegativos

te el ingreso y los 142 (72,4%) pacientes intervenidos de forma programada, profilaxis con 2 g de cefazolina 30 minutos antes de la colecistectomía. Para el tratamiento de la colecistitis aguda los antibióticos más utilizados fueron: piperacilina/tazobactam (77,8%), amoxicilina/clavulánico (14,8%), ertapenem (3,7%) y ciprofloxacino más metronidazol (3,7%) en alérgicos a la penicilina. La duración media del tratamiento antibiótico en la colecistitis fue de 5 días (DE: 2,40). En 25 casos (12,8%) se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) por coledocolitiasis. La estancia media postoperatoria fue de 4,2 días (DE: 5,09; rango: 1-44). 4 pacientes (2%) fallecieron, 2 de ellos por shock séptico.

En el 46,4% de los pacientes (91/196) los cultivos de bilis fueron positivos: 52 (57,1%) con un microorganismo, 22 (24,2%) con dos y 17 (18,7%) con tres o más. Se encontró bacteriemia en el 88% de los pacientes con CPRE previa (25) frente al 40,9% de los casos sin CPRE (171),  $p < 0,001$ . En aquellos pacientes con ingresos previos la presencia de bacteriemia fue del 57,8% (63/109) frente al 33,3% en los que no estuvieron ingresados (29/87),  $p = 0,001$ . En cuanto a la influencia del tratamiento antibiótico, la bacteriemia fue del 61,5% en los pacientes con antibioterapia en los 6 meses previos (56/91) frente al

34% en los que no existía este antecedente (36/105),  $p < 0,001$ . Aquellos pacientes a los que se les administró antibioterapia al ingreso presentaron bacteriemia en un 54% (32/59) versus el 44% (60/137) en los no tratados, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre antibioterapia al ingreso y bacteriemia,  $p = 0,18$ .

Se aislaron un total de 165 microorganismos. La mayoría eran bacilos gramnegativos (60,5%), en su mayor parte del orden *Enterobacteriales* (91/54,5%), siendo *E. coli* el microorganismo más frecuente (24%) seguido de *Klebsiella* spp. (12,5%). Otros bacilos gramnegativos fueron *Pseudomonas aeruginosa* en 3 muestras, *Aeromonas* spp. (3) o *Campylobacter jejuni* (1). En cuanto a los grampositivos se aisló *Enterococcus* spp. en 19 muestras (11,5%), destacando 3 *E. faecium* y 3 *E. casseliflavus/gallinarum*, *Streptococcus* spp. en 19 (11,4%) y *Staphylococcus* spp. en un sólo paciente. El 10,2% de los microorganismos eran anaerobios y el 2,4% levaduras (tabla 2).

Se aislaron 4 microorganismos multirresistentes (2,4%) (3 *E. coli* BLEE y 1 *K. pneumoniae* BLEE), 3 en pacientes con hospitalización y antibioterapia previas (75%). No se aislaron microorganismos productores de carbapenemasa ni *S. aureus* resistente a meticilina.

Se solicitaron hemocultivos en 18 ocasiones (19,5%). En 6 se detectó crecimiento pero sólo dos de ellos se consideraron significativos (2,1%), con aislamiento del mismo germen que en bilis.

## DISCUSIÓN

Las posibles causas de bacteriemia podrían estar relacionadas con la presencia o no de colecistitis aguda y la gravedad de la misma, el uso de antibióticos, la manipulación previa de la vía biliar o la comorbilidad asociada.

El porcentaje de bacteriemia en pacientes con manipulación previa de la vía biliar es dos veces mayor que cuando no existe este antecedente (88% vs 40,3%). Rupp et al. [5], encuentran un 71,6% de bacteriemia tras CPRE (con predominio de grampositivos, a diferencia de nuestra serie). Aún así, en las TG18 no se recomienda profilaxis antibiótica ante este procedimiento [6].

El cultivo de bilis debería solicitarse en los grados II y III puesto que en pacientes sin clínica de infección existe controversia sobre la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico ante el hallazgo de bacteriemia. No obstante, trabajos como el de Troyano-Escribano et al. [7], sobre 368 pacientes sometidos a colecistectomía electiva (excluyendo a aquellos con signos de infección biliar aguda) mostraron bacteriemia en el 28,7%, (sobre todo tras cirugía abierta) aunque este hallazgo no se

**Tabla 3** Antibióticos empleados en infecciones del tracto biliar y su capacidad de penetración en bilis. (Tomada de Ansaloni et al. [2])

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).

relacionó con la aparición de complicaciones postquirúrgicas. La positividad de los cultivos de bilis en la colecistitis aguda puede alcanzar el 54%, aunque es menor que en la colangitis (hasta el 93%) [8]. Una vez aislados los microorganismos causales, debería modificarse el antibiótico o desescalarlo según antibiograma [6]. En nuestro caso, en un 46,9% de las muestras se encontró bacteriemia. En ninguna ocasión se modificó el antibiótico por el resultado del cultivo ya que muchas veces los pacientes ya habían sido dados de alta con un tratamiento antibiótico secuencial.

Las TG18 [6] revisan la duración del tratamiento antibiótico en la colecistitis aguda: entre 24 h tras la colecistectomía en los Grados I y II sin complicaciones, y de 4 a 7 días en el Grado III una vez controlado el foco mediante colecistectomía. En nuestra serie todas las colecistitis fueron tratadas una media de 6 días independientemente del grado, conducta que debería modificarse ya que, tras el control del foco, la prolongación del tratamiento antibiótico no aporta beneficios adicionales, sino que favorece la selección de bacterias resistentes.

Se define el tratamiento empírico como aquel administrado hasta disponer del resultado del cultivo [6] y las recomendaciones en las guías clínicas varían en función de la gravedad de la infección. No obstante cada vez existen más microorganismos multirresistentes en la comunidad (como las enterobacterias portadoras de BLEE, generalmente resistentes a betalactámicos, cefalosporinas y fluoroquinolonas) por lo que deben considerarse los factores de riesgo (como el tratamiento antibiótico previo o la estancia hospitalaria mayor de 15 días) [4] y la flora local, que puede variar enormemente. Por ejemplo, para Kwon et al. [9], en Seúl, la especie más frecuentemente aislada fue *Enterococcus* spp. (a expensas de *E. faecium*, habitual en receptores de transplante hepático) lo que les llevó a replantearse el tratamiento empírico.

La Guía de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomienda el tratamiento con carbapenémicos, piperacilina/tazobactam o, si la prevalencia de microorganismos multirre-

sistentes no supera el 10-20%, ceftazidima o cefepima con metronidazol [10]. Al analizar nuestros datos encontramos un 4,8 % de microorganismos multirresistentes. Además, ante la presencia de fístula o anastomosis bilio-entérica se recomienda cubrir anaerobios con metronidazol si se están empleando cefalosporinas o aztreonam. Las fluoroquinolonas, dado el aumento de resistencias, no se recomiendan como tratamiento empírico; sólo estaría indicado su empleo en alérgicos a betalactámicos para continuar el tratamiento vía oral (si se demuestra sensibilidad en el antibiograma).

A parte del espectro debería tenerse en cuenta la penetración del antibiótico en bilis, sobre todo ante obstrucciones. En la tabla 3 se citan los antibióticos más adecuados [2].

El antibiótico más utilizado en nuestra serie fue piperacilina/tazobactam, un betalactámico con buena penetración biliar y efecto anaerobicida, activo en medio ácido (en presencia de abscesos) y que no requiere ajuste de dosis ante insuficiencia hepática. Además no induce la producción de betalactamasas [3]. Encontramos un porcentaje de resistencia frente a piperacilina/tazobactam del 4,8 % (5 bacilos gramnegativos y 3 *E. faecium*). En segundo lugar se empleó amoxicilina/clavulánico, con una resistencia elevada (del 24,2 %), ya que cada vez son más frecuentes las enterobacterias productoras de BLEE, AmpC plasmídicas o betalactamasas resistentes al inhibidor (IRT). En cuanto a los carbapenémicos, frente a ertapenem (el tercer antibiótico más empleado) la resistencia fue del 15%, si tenemos en cuenta la resistencia intrínseca tanto en *Pseudomonas* como en *Enterococcus*, frente a meropenem del 11,5 % (a expensas de *Enterococcus*) y frente a imipenem del 1,2% (dos *E. faecium*).

Podríamos sustituir ertapenem por imipenem, con mayor porcentaje de sensibilidad y mejor penetración biliar. La resistencia a cefepima (antibiótico con buena penetración en bilis) fue del 12,1 %.

La resistencia a ciprofloxacino fue del 9,1 % y a metronidazol del 1,2%. En cambio a amikacina fue del 1,2%, pero por su escasa penetración biliar, no se indicaría como tratamiento empírico.

En la colecistitis aguda Grado III se recomienda emplear antibióticos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, ya que clásicamente se ha encontrado en un 20% de los cultivos. En la TG18 [6], se constata una disminución hasta el 3,6% y para autores como Armiñanzas et al. [11] menos de un 1%. Nosotros hemos encontrado un 1,8%. No obstante, la recomendación de cubrirla se mantiene dado el exceso de mortalidad que supondría el no hacerlo. Si la resistencia a ceftazidima supera el 20% (en nuestra serie no encontramos resistencias), se recomienda el empleo de carbapenémicos (excepto ertapenem), piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos [6].

Cefazolina se empleó como profilaxis en cirugía programada, por ser el antibiótico de elección, eficaz y razonablemente seguro, con una pauta corta de administración que minimiza tanto las reacciones adversas como el desarrollo de resistencias o la infección por *Clostridioides difficile* [12]. Presenta actividad frente a microorganismos que frecuentemente colonizan el



lecho quirúrgico. En cirugía limpia-contaminada como la abdominal es activo frente a microorganismos de la flora cutánea (*Staphylococcus coagulasa-negativo* o *S. aureus* sensible a meticilina), *Streptococcus spp* y ciertas enterobacterias. En nuestra serie sólo hubo dos infecciones de la herida lo que sugiere que este antibiótico es efectivo para evitar la infección secundaria al acto quirúrgico.

El hallazgo de *Aeromonas caviae* en bilis es excepcional. Se adquiere en climas templados, tras contacto con agua dulce o salobre, mordedura por animales acuáticos o consumo de alimentos contaminados. Puede presentarse como colangitis aguda en pacientes con obstrucción previa de la vía biliar (por litiasis o estenosis) [13]. En nuestra serie se aisló en 3 muestras (3,2%), siempre en cultivo monomicrobiano. En la historia clínica no constaban factores de riesgo destacables.

*Campylobacter spp.* se aísla con muy baja frecuencia en cuadros de colecistitis. Necesita condiciones especiales para su crecimiento, y no se recomienda su cultivo a menos que en la tinción de Gram se visualicen bacilos gramnegativos curvos [14]. En nuestro caso se aisló *C. jejuni* resistente a ciprofloxacino en una mujer de 64 años con colecistitis aguda litiásica y antecedentes de pancreatitis aguda, sin constancia de diarrea previa. La evolución fue favorable con amoxicilina/clavulánico.

*Enterococcus spp.* muestra algunas dificultades en el tratamiento por presentar resistencia intrínseca a antibióticos muy empleados como cefalosporinas y baja sensibilidad a quinolonas o cotrimoxazol.

Su patogenicidad en la infección biliar es incierta [10] aunque se recomienda su tratamiento en pacientes inmunodeprimidos [2]. *E. faecalis* suele ser sensible a ampicilina, mientras que en *E. faecium* (un 1,8% en nuestra serie) es frecuente la resistencia a betalactámicos por alteraciones en la PBP5 (incluyendo piperacilina/tazobactam, ampliamente utilizado en infecciones intraabdominales), por lo que debería emplearse vancomicina, linezolid o daptomicina. El uso de carbapenémicos debería limitarse a imipenem para *E. faecalis*, puesto que *E. faecium* suele ser resistente. La aparición de cepas con resistencia adquirida a glucopéptidos (VanA/B) todavía es infrecuente en nuestro país [15]. En nuestra serie encontramos un 1,8% de especies intrínsecamente resistentes a vancomicina como *E. casseliflavus*, *E. gallinarum* o *E. flavescens*, todos sensibles a ampicilina.

Respecto a los anaerobios no se recomienda clindamicina como tratamiento empírico por la resistencia que presenta *Bacteroides spp.* Cueto et al [16], cuyo trabajo estudia la flora biliar en colecistitis aguda, no constatan ningún anaerobio, aunque sí recomiendan su cobertura antibiótica. En nuestro caso se aislaron anaerobios en el 16,6% de los pacientes (en cultivo puro sólo en uno). No encontramos relación con fistulas bilio-entéricas pero destacaba el antecedente de CPRE previa en el 21,4% de los casos por lo que deberían cubrirse, especialmente, en estos pacientes.

Se aisló *Candida spp.* en 4 muestras (2,4%), porcentaje similar a otros trabajos: Cueto et al. [16] encuentran un 3,4%, mientras que Kwon [9] un 2,6%. En ningún caso se aislaron le-

vaduras en otras localizaciones. Se relacionan con antibioterapia previa, inmunodepresión y manipulación de las vías biliares. En nuestro caso todos los pacientes presentaron hospitalización y antibioterapia previa y se les realizó CPRE. La guía IDSA [10] recomienda el tratamiento antifúngico sólo ante cuadros graves, con fluconazol si se aísla *C. albicans* o con una equinocandina si se trata de especies resistentes a azoles, como *C. krusei* o *C. glabrata*. En nuestra serie no fue necesario añadir tratamiento antifúngico.

En la TG18 [6] se recomienda la toma de hemocultivos en colecistitis de Grado II y III (y no en la de Grado I de adquisición comunitaria). La guía IDSA tampoco la recomienda en la comunitaria ya que no varía el manejo terapéutico (de 1.062 hemocultivos, sólo un 1,6% generaron un cambio) [10]. Únicamente se extrajeron hemocultivos en caso de fiebre durante el postoperatorio, independientemente del grado de colecistitis, ya que habitualmente son negativos en las colecistitis no complicadas [8]. En nuestro caso sólo el 2,1% de los hemocultivos se consideraron significativos.

A nuestro estudio cabe añadir algunas limitaciones. La primera es que se incluye el análisis microbiológico de vesículas extirpadas por diversas patologías. Sería interesante (con un mayor número de pacientes) poder estratificar por etiología y comparar la posible variación en la microbiota encontrada. Otra limitación es que en cuadros como las colecistitis, que combinan el tratamiento médico con el quirúrgico, es difícil saber hasta qué punto el papel de la antibioterapia es determinante en la curación. Como conclusiones, la microbiota biliar de nuestro estudio no difiere de otros trabajos a nivel europeo, aunque sí de aquellos realizados en países asiáticos. El porcentaje de microorganismos multirresistentes es bajo respecto a otras series. Piperacilina/tazobactam es una buena elección en nuestro medio para el tratamiento de pacientes con colecistitis leve y moderada, puesto que su elevada penetración biliar, el efecto anaerobocida y, sobre todo, la baja capacidad para inducir la producción de betalactamasas lo convierten en un antibiótico óptimo para estos cuadros. Habría que reducir, no obstante, el tiempo de tratamiento en colecistitis no graves. La resistencia observada ante amoxicilina/clavulánico debería hacernos replantear su uso como tratamiento empírico.

## AGRADECIMIENTOS

Al personal de Quirófano por su colaboración en la recogida de muestras y al del Servicio de Microbiología por el procesamiento de las mismas.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este artículo

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ et al. TG13 current terminology, etiology and epidemiology of acute colangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20:8-23. doi: 10.1007/s00534-012-0564-0
2. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Cateina F et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016; 11:25. doi: 10.1186/s13017-016-0082-5
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana.* 2018. Ed.Antares.
4. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cir Esp.* 2010; 87(2):63-81. doi:10.1016/j.ciresp.2009.09.014
5. Rupp C, Bode K, Weiss KH, Rudolph G, Bergemann J, Kloeters-Plachky P et al. Microbiological assesment of bile and corresponding antibiotic treatment: a Strobe-Compliant Observational Study of 1401 Endoscopic Retrograde Cholangiographies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (10): e2390 doi: 10.1097/MD.0000000000002390.
6. Gomi H, Solomkin J, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg M et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute colangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25:3-16. doi: 10.1002/jhbp.518.
7. Troyano Escribano D, Balibrea J, Molinos S, Ausina V, Fernández Llamazares J, Oller B. Bactibilia and antibiotic resistance in elective cholecystectomy: an updated ecologic survey. *Surg Infect.* 2015; Jun;16(3):287-92. doi: 10.1089/sur.2014.023
8. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2013; 31(4):230-239. doi: 10.1016/j.eimc.2012.01.023
9. Kwon W, Jang JY, Kim EC, Park JW, Han IW, Kang MJ et al. Changing trend in bile microbiology and antibiotic susceptibilities: over 12 years of experience. *Infection.* 2013; 41:93-102. doi: 10.1007/s15010-012-0358-y
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;15(2):133-64. doi: 10.1086/649554.
11. Armiñanzas C, Tigera T, Ferrer D, Calvo J, Herrera LA, Pajarón M et al. Papel de la bacteriobilia en las complicaciones postoperatorias. *Rev Esp Quimioter.* 2016; 29(3): 123-129.
12. Asensio A. Infección de la localización quirúrgica. Profilaxis antimicrobiana en cirugía. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(1):48-53. doi: 10.1016/j.eimc.2013.11.003
13. Vargas JC, Fernández M, Muñoz I, Sanza A. Pileflebitis por *Aeromonas caviae* secundaria a colecistitis aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34(1):69-77.
14. Udayakumar D, Sanaullah M. *Campylobacter* cholecystitis. *Int J Med Sci.* 2009 ;6(6):374-5. PMID: 19960123.
15. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(Supl 5):59-65. doi:10.1016/S0213-005X(11)70045-3
16. Cueto-Ramos R, Hernández-Guedea M, Pérez-Rodríguez E, Reyna-Sepúlveda F, Muñoz-Maldonado G. 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». *Cir Cir.* 2017; 85(6):515-521. doi: 10.1016/j.circir.2016.10.030