
This is the **accepted version** of the journal article:

de Miguel-Palacio, Maite; González-Castillo, Ana María; Martín-Ramos, María; [et al.]. «Etiología microbiana y patrones de resistencia actuales en la colecistitis aguda litiasica». *Cirugia Espanola*, Vol. 102, Núm. 7 (julio 2024), p. 373-380.
DOI 10.1016/j.ciresp.2024.03.010

This version is available at <https://ddd.uab.cat/record/309114>

under the terms of the  IN COPYRIGHT license

Etiología microbiana y patrones de resistencia actuales en la colecistitis aguda litiásica

Maite de Miguel-Palacio M.D. ^{1,2}, Ana-María González-Castillo M.D. PhD. FEBS(EmSurg) ^{1,3},

María Martín-Ramos M.D¹, Estela Membrilla-Fernández M.D. PhD. ^{1,3},

Amalia Pelegrina-Manzano M.D. PhD. ^{1,3}, María-José Pons-Fragero M.D. PhD. ¹,

Luis Grande-Posa Prof. M.D. PhD. ^{1,2}, Juan-José Sancho-Insenser M.D. PhD. ^{1,2}

1 Servicio de Cirugía General. Hospital del Mar. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Barcelona, España.

2 Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

3 Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida. Universidad Pompeu Fabra, Barcelona. España.

Correspondencia:

Dra. Maite de Miguel Palacio
Servei de Cirugia General i Digestiva. Hospital del Mar
Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29
08003 Barcelona. España.
mdemiguel@hmar.cat

Palabras clave: colecistitis aguda litiásica, antibioticoterapia empírica, antibioticoterapia amplio espectro, microbiología, bacterias multirresistentes, beta-lactamasas de espectro extendido, adecuación antibiótica, ancianos.

Abreviaturas: CAL: colecistitis aguda litiásica, CA: colecistitis aguda, TAE: terapia antibiótica empírica, TG18: *Tokyo Guidelines 2018*, CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido, IC: intervalo de confianza, RIC: rango intercuartílico, OD: *odds ratio*.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de la colecistitis aguda litiasica (CAL) es la colecistectomía laparoscópica precoz, asociada a una antibioticoterapia empírica apropiada. La prevalencia de los gérmenes causantes y sus resistencias han sido poco descritas en nuestro medio. El objetivo del estudio fue analizar la etiología bacteriana y sus patrones de resistencia antibiótica en CAL.

MÉTODOS

Estudio observacional unicéntrico, retrospectivo, de pacientes consecutivos diagnosticados de CAL en 01/2012-09/2019. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico concomitante de pancreatitis, colangitis, colecistitis posoperatoria, estudio anatomo-patológico de colecistitis crónica o carcinoma. Se recogieron las variables demográficas, analíticas, terapéuticas y microbiológicas, incluyendo hemocultivos preoperatorios, cultivos biliares y de exudado peritoneal.

RESULTADOS

De un total de 1104 CAL, se tomaron muestras en 830 pacientes: biliares en 89%, de líquido peritoneal y/o hemocultivos en 25%. La mitad de los cultivos biliares y menos de un tercio en sangre y/o peritoneo resultaron positivos. Se aislaron *Escherichia coli* (36%), *Enterococcus spp.* (25%), *Klebsiella spp.* (21%), *Streptococcus spp.* (17%), *Enterobacter spp.* (14%) y *Citrobacter spp.* (7%). Se identificaron anaerobios en el 7% y *Candida spp.* en 1%. El 37% de los pacientes recibieron una antibioticoterapia empírica inadecuada. Se analizaron detalladamente los patrones de resistencia para cada especie bacteriana. Las bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (34%) y *Enterococcus spp.* (45%) fueron las principales causantes de la inadecuación, especialmente en pacientes >80 años.

CONCLUSIONES

El conocimiento actualizado de la microbiología y de los patrones de resistencia en nuestro medio resulta fundamental para reajustar la antibioticoterapia empírica y los protocolos de tratamiento de la CAL.

Microbiological etiology and current resistance patterns in acute calculous cholecystitis

ABSTRACT

INTRODUCTION

The current treatment for acute calculous cholecystitis (ACC) is early laparoscopic cholecystectomy, in association with appropriate empiric antibiotic therapy. In our country, the evolution of the prevalence of the germs involved and their resistance patterns have been scarcely described. The aim of the study was to analyze the bacterial etiology and the antibiotic resistance patterns in ACC.

METHODS

We conducted a single-center, retrospective, observational study of consecutive patients diagnosed with ACC between 01/2012 and 09/2019. Patients with a concomitant diagnosis of pancreatitis, cholangitis, postoperative cholecystitis, histology of chronic cholecystitis or carcinoma were excluded. Demographic, clinical, therapeutic and microbiological variables were collected, including preoperative blood cultures, bile and peritoneal fluid cultures.

RESULTS

A total of 1104 ACC were identified, and samples were taken from 830 patients: bile in 89%, peritoneal fluid and/or blood cultures in 25%. Half of the bile cultures and less than one-third of the blood and/or peritoneum samples were positive. *Escherichia coli* (36%), *Enterococcus* spp. (25%), *Klebsiella* spp. (21%), *Streptococcus* spp. (17%), *Enterobacter* spp. (14%) and *Citrobacter* spp. (7%) were isolated. Anaerobes were identified in 7% of patients and *Candida* spp. in 1%. Nearly 37% of patients received inadequate empiric antibiotic therapy. Resistance patterns were scrutinized for each bacterial species. The main causes of inappropriateness

were extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria (34%) and *Enterococcus spp.* (45%), especially in patients older than 80 years.

CONCLUSIONS

Updated knowledge of microbiology and resistance patterns in our setting is essential to readjust empirical antibiotic therapy and ACC treatment protocols.

KEY WORDS:

Acute calculous cholecystitis, empirical antibiotic therapy, microbiology, multidrug-resistant bacteria, extended beta-lactamases, antibiotic adequacy, elderly.

INTRODUCCIÓN

La colecistitis aguda (CA) es una enfermedad inflamatoria e infecciosa aguda producida principalmente por una complicación de la colelitiasis. El tratamiento de elección es la colecistectomía laparoscópica precoz, asociada a una terapia antibiótica empírica (TAE) apropiada. Constituye la segunda causa más frecuente de cirugía urgente en nuestro medio.

Entre las múltiples guías clínicas sobre CA, las más extendidas son las *Tokyo Guidelines* de 2018 (TG18). En ellas se aboga por un tratamiento quirúrgico precoz de las CA leves y moderadas. Para CA graves con fracaso de al menos un órgano, recomiendan un tratamiento menos invasivo con antibioterapia de amplio espectro, soporte metabólico, y considerar la inserción de un drenaje vesicular percutáneo o endoscópico (1). En dichas guías, se resalta la importancia de una correcta selección de la TAE en esta era de crecientes resistencias antibióticas emergentes, y hacen hincapié en la monitorización de los patrones de resistencia locales como medida fundamental para un uso prudente de antimicrobianos, facilitando una pronta desescalada antibiótica y limitando la duración de las pautas antibióticas al tiempo estrictamente necesario (2).

En España, las recomendaciones para el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal tienen 15 años de antigüedad (3). En las infecciones intraabdominales como la CA, resulta esencial un control precoz del foco infeccioso: total mediante la extirpación del tejido infectado con una colecistectomía, o parcial, mediante el drenaje de la vesícula biliar en aquellos pacientes que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico inicial (4). Es precisamente en los pacientes con CA más graves, no candidatos a una colecistectomía de inicio y con una elevada tasa de morbilidad, en los que una TAE adecuada es primordial para la curación.

Diversas publicaciones internacionales han descrito que las bacterias más frecuentemente aisladas en la bilis son las enterobacterias, con un discreto predominio de *Escherichia coli* y *Enterococcus spp.* (5-7). Sin embargo, las series publicadas apenas alcanzan varios cientos de

pacientes y, en su mayoría, agrupan pacientes con patología biliar en general: ya sea colangitis o colecistitis, tanto infección aguda como crónica, cirugía electiva o urgente, y colecistitis de variada etiología (8,9). Así, las recomendaciones publicadas ofrecen un amplio abanico de posibilidades terapéuticas, tratando de abarcar todos los escenarios posibles, pero resultan inevitablemente ambiguas y poco específicas para la selección de una TAE adecuada en la práctica clínica habitual.

Por tanto, para lograr una optimización de la TAE, resulta fundamental conocer la etiología bacteriana de la colecistitis aguda litiasica (CAL), así como la epidemiología local para indicar la antibioticoterapia empírica óptima en cada caso.

El objetivo principal del estudio fue describir la etiología bacteriana y los patrones de resistencia antibiótica en la CAL “pura” en nuestro medio. Los objetivos secundarios fueron analizar la adecuación de la TAE, así como la identificación de aquellas subpoblaciones que presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones por gérmenes multirresistentes.

MÉTODOS

Diseño. Selección de pacientes

Estudio observacional unicéntrico retrospectivo realizado en el Servicio de Urgencias de Cirugía General de un hospital universitario de Barcelona (España), que identificó 1449 pacientes consecutivos diagnosticados de CAL entre enero de 2012 y septiembre de 2019. Se incluyeron 1104 pacientes con diagnóstico clínico de CA según las TG18(10), así como aquellos con diagnóstico histopatológico de CAL, focalizando el estudio en los pacientes con CAL “pura” (11). Se excluyeron los pacientes con diagnósticos concurrentes como: colecistitis posoperatoria o posantibiotica, colangitis aguda, pancreatitis aguda, colecistitis alitiásica, cólico biliar persistente, colecistitis tras colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o diagnóstico patológico definitivo de carcinoma de vesícula biliar (Figura 1).

Variables

Los datos fueron extraídos y codificados de la historia clínica electrónica. Se recogieron un total de 134 variables demográficas, analíticas, terapéuticas y microbiológicas de los pacientes con CAL “pura” (Anexo. Material suplementario 1). Se analizaron hemocultivos preoperatorios y las muestras de bilis y líquido peritoneal intraoperatorias obtenidos a discreción del cirujano.

En las variables microbiológicas se incluyeron el género y la especie, así como la tinción de Gram, requerimientos de oxígeno (aerobios/anaerobios) y morfología (cocos, bacilos, cocobacilos). Se determinó la sensibilidad antibiótica para cada germe aislado (sensible, resistente, intermedio o desconocido) y se registraron específicamente las bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Las variables se recopilaron en ficheros anonimizados de File Maker v.13TM (Mountainview, CA, EE.UU.).

Estimación de la adecuación

El tratamiento antimicrobiano se consideró adecuado cuando fue administrado en dosis e intervalos aceptables, con la vía de administración óptima y siguiendo las guías y recomendaciones locales (3).

Se consideró que un germen era sensible al antibiótico cuando la concentración inhibitoria mínima era menor que el umbral de susceptibilidad *in vitro* aceptado internacionalmente (12).

En el caso de infecciones polimicrobianas, se determinó la adecuación para cada uno de los microorganismos aislados.

Cuando todos los gérmenes aislados en la muestra de un paciente eran sensibles a los antibióticos empíricos recibidos, la terapia antibiótica se consideró adecuada. Los gérmenes con sensibilidad intermedia al antibiótico administrado se codificaron conjuntamente con los resistentes, de tal forma que todo tratamiento de un paciente con 1 o más microorganismo(s) resistente(s) o con sensibilidades intermedias a los antibióticos recibidos fue considerado como inadecuado.

Intervenciones

Todos los pacientes recibieron inicialmente la TAE por vía endovenosa. Aquellos candidatos a tratamiento con colecistostomía y/o colecistectomía, recibieron al menos una dosis antes del procedimiento.

Los cultivos de bilis fueron tomados mediante punción directa de la vesícula biliar en la colecistostomía, así como punción directa con aguja en aquellos sometidos a cirugía, tanto en abordaje laparoscópico como abierto.

Los cultivos de líquido peritoneal fueron obtenidos intraoperatoriamente mediante aspiración directa del exudado.

Los hemocultivos se obtuvieron durante el ingreso hospitalario en pacientes con tratamiento exclusivamente médico, y se consideraron únicamente los hemocultivos tomados previos al procedimiento (ya fuera la cirugía y/o colecistostomía) en sujetos sometidos a tratamientos adicionales además de la antibioticoterapia.

Análisis estadístico

Se empleó el programa IBM SPSS Statistics v. 25TM (Rochester, MN, EE.UU.).

Para el análisis univariante de la asociación entre las variables cualitativas, se empleó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba *F* de Fisher, y los resultados fueron presentados en forma de razón de probabilidades con intervalos de confianza del 95% (IC^{95%}).

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov y ninguna de las variables mostró una distribución normal, por lo que se consignan como mediana y rango intercuartílico (IQR). La comparación entre medianas no pareadas se realizó mediante la prueba *U* de Mann–Whitney.

Aspectos éticos y legales

El estudio cumplió con los estándares establecidos en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Epidemiológicas. El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital del Mar, Barcelona. Número de Referencia del Comité: 2020/9312. Código: MMP-ANT-2020-01.

RESULTADOS

Se diagnosticaron como CAL “pura” un total de 1104 pacientes. La mayoría recibió un tratamiento inicialmente quirúrgico (n=1044; 94,6%) y un 5% requirió un tratamiento conservador inicial (colecistostomía n=24; 2,2%; tratamiento médico exclusivo n=36; 3,3%).

En 830 de ellos se tomaron una o varias muestras para cultivos microbiológicos: cultivos de bilis en el 89% (741/830), y muestras de líquido peritoneal o hemocultivos en el 25% de los pacientes (212/830 y 207/830 respectivamente). Los pacientes a los que se tomaron muestras para cultivo fueron con más frecuencia varones (55,7% vs. 42%; OR 1,736, IC^{95%} 1,31-2,28), 10 años mayores que aquellos sin cultivo (71 vs. 61 años; p<0,001), y presentaron CAL más graves (cultivados con gravedad TG-III 35,4% vs. no cultivados con gravedad TG-III 22,6%; OR 1,876, IC^{95%} 1,36-2,57) (Tabla 1).

Entre las 1160 muestras obtenidas, los cultivos más productivos fueron los de bilis, ya que resultaron positivos en el 50,5% de pacientes (374/741), mientras que, en el resto de muestras, menos de un tercio de los cultivos resultaron positivos (66/212 en líquido peritoneal y 57/207 en hemocultivos) (Figura 2).

Los pacientes con cultivos positivos resultaron ser más ancianos (74 vs. 64 años; p<0,001), más frecuentemente diabéticos (26,1% vs. 19,3%; OR 1,482, IC^{95%} 1,06-2,05), con patología pulmonar obstructiva crónica (14,1% vs. 7,7%; OR 1,983, IC^{95%} 1,25-3,13) y presentaron cuadros clínicos más severos (TG-III en pacientes con cultivos positivos 39,1% vs. TG-III con cultivos negativos 31,6%; OR 1,387, IC^{95%} 1,04-1,84) en comparación con aquellos en los que no se aisló ningún germe en los cultivos realizados (Tabla 2).

Se identificaron bacilos gramnegativos en el 75% de los pacientes, cocos grampositivos en el 43% y la combinación de ambos en un 24%. La flora aislada fue polimicrobiana en el 39% de las muestras de líquido peritoneal, frente al 35% de las muestras de bilis, y 28% de hemocultivos.

En los 425 cultivos positivos, los microorganismos más frecuentemente identificados fueron *Escherichia coli* (152; 36%), *Enterococcus spp.* (105; 25%), *Klebsiella spp.* (91; 21%), *Streptococcus spp.* (73; 17%), *Enterobacter spp.* (59; 14%), *Citrobacter spp.* (28; 7%) y *Clostridium spp.* (19; 5%). Se aislaron bacterias anaerobias en el 7,3% y *Candida spp.* en 1% de los pacientes.

En aquellos pacientes con microorganismos identificados se pudo analizar la TAE indicada (Figura 3), observando que más de un tercio de los pacientes recibieron una TAE inicial inadecuada (158; 37%). Los principales causantes de la inadecuación de la TAE fueron las bacterias productoras de BLEE y/o *Enterococcus spp.* que supusieron hasta un 69,6% de los casos de inadecuación. El 10,5% (16/152) de *Escherichia coli* aisladas eran productoras de BLEE, el 5,5% (5/91) de *Klebsiella spp.*, el 35,7% (10/28) en *Citrobacter spp.* y se alcanzó el 45,8% (27/59) en *Enterobacter spp.* Los *Enterococcus spp.* identificados fueron resistentes a la ampicilina en un 18% y a vancomicina en un 12%.

Los pacientes de más de 80 años presentaron una mayor proporción de cultivos positivos en comparación con aquellos pacientes más jóvenes (58,9% vs. 48,3%; OR 1,533, IC^{95%} 1,12-2,09) (Figura 4). La prevalencia de BLEE y/o *Enterococcus spp.* fue mayor en los pacientes mayores de 80 años (44,7% vs. 29,7%; OR 1,914, 1,25-2,92), los cuales recibieron una TAE inicial inadecuada en casi la mitad de los casos (45% vs. 33% en <80 años; P=0,032).

Asimismo, en las muestras de los pacientes con comorbilidades, se aislaron gérmenes multirresistentes (BLEE y/o *Enterococcus spp.*) con mayor frecuencia que aquellos sin estas patologías de base, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (50% vs. 31,8%; OR 2,147, IC^{95%} 1,24-3,73) y la enfermedad renal crónica moderada o avanzada (54,5% vs. 32,0%; OR 2,548, IC^{95%} 1,36-4,79). Los pacientes que requirieron aminas perioperatorias presentaron una mayor prevalencia de patógenos multirresistentes (53,6% vs. 33%; OR 2,243, IC^{95%} 1,08-5,07). No se hallaron diferencias en los aislamientos de gérmenes multirresistentes

de pacientes con o sin antecedentes de diabetes *mellitus* (39,6% vs. 32,5%; OR 1,365, IC^{95%} 0,87-2,14) o demencia (28% vs. 34,7%; OR 0,730, IC^{95%} 0,22-2,37).

DISCUSIÓN

La mayoría de los microorganismos aislados en nuestra serie fueron las enterobacterias y cocos grampositivos, principalmente detectados en muestras de bilis.

Diversos grupos internacionales han publicado hasta la fecha los microorganismos aislados con mayor frecuencia en cultivos biliares y en las CA. Kwon W. y col. (5) publicaron en 2013 el mayor estudio de cultivos biliares publicado en los últimos años, incluyendo 2217 cultivos tomados a 1430 pacientes. Sin embargo, los autores incluyeron todos aquellos pacientes con infección aguda por obstrucción de la vía biliar. Por tanto, no solo se analizaron los pacientes con CA y coledocolitis asociada, sino que en su mayoría fueron pacientes con colangitis aguda y que no necesariamente requirieron una cirugía de urgencias para la resolución de su infección. En ese estudio, el género más frecuentemente aislado fue *Enterococcus spp.*, resultado que no ha sido reproducido en estudios similares con menor número de pacientes (6,8,9,13). Nuestro estudio coincide en señalar la tasa creciente de cultivos positivos para *Enterococcus spp.*, sobre todo en la población geriátrica, e incluso con preocupantes resistencias ya identificables a vancomicina o linezolid.

Recientemente, Lee y col. (7) han publicado un estudio en el que describen la microbiología hallada en cultivos exclusivamente realizados en paciente con CA, excluyendo la colecistitis crónica o la patología maligna. Sin embargo, también incluyeron en el análisis aquellos pacientes con coledocolitis asociada que requirieron una manipulación previa de la vía biliar mediante CPRE o drenaje biliar. Consideramos que los datos obtenidos de dichos cultivos probablemente se habrán visto alterados por esta manipulación de la vía biliar. A pesar de ello, tanto este estudio como el nuestro, coinciden en señalar los principales microorganismos aislados, con tasas de resistencias también similares, aunque con porcentajes menores de los gérmenes más prevalentes.

Un aspecto práctico del estudio actual es la identificación del subgrupo de población susceptible de presentar CAL por gérmenes multirresistentes (BLEE y/o *Enterococcus spp.*), con características identificables en el estudio perioperatorio.

De entre los factores clásicamente relacionados con la infección por gérmenes multirresistentes, incluyendo las bacterias productoras de BLEE y las infecciones por enterococos (3,14,15), nuestra serie recalca el riesgo asociado a la población geriátrica de más de 80 años, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica o necesidad de soporte vasoactivo. No se hallaron diferencias en las tasas de cultivos positivos para gérmenes productores de BLEE entre los pacientes afectos o no de enfermedad neurológica avanzada y/o diabetes *mellitus*. Es probable que este hecho se deba al limitado número de casos y a que los cirujanos responsables ya indicaron terapias con carbapenémicos y/o fármacos dirigidos en estos enfermos.

Tal y como describieron Nakai y col. (16), ya no solo debemos considerar las infecciones por BLEE en pacientes institucionalizados. Están descritos otros múltiples factores relacionados con la probabilidad de albergar una infección por BLEE, que indirectamente reflejan la vulnerabilidad del paciente (3,14–16). Este subgrupo especialmente vulnerable se beneficiaría de una TAE inicial con antibióticos de muy amplio espectro, incluyendo los carbapenémicos, evitando una TAE única para todos los pacientes con CAL.

La TAE inicial inadecuada se ha relacionado con mayores tasas de morbilidad y mortalidad (17). Considerando que la principal causa de la inadecuación es fundamentalmente la resistencia de a *Enterococcus spp.* y/o bacterias productoras de BLEE y, por tanto, deberá priorizarse la cobertura de estos gérmenes multirresistentes en la terapia pautada de inicio.

La limitación principal de nuestro estudio radica en su carácter retrospectivo, con los consiguientes datos omitidos en la historia clínica, la dificultad para determinar el peso de las variables confusoras y para asegurar que la conservación y el transporte de las muestras haya

sido idóneo. Asimismo, el registro de la manipulación previa de la vía biliar no es exhaustivo, lo que podría alterar las tasas de prevalencia de algunos gérmenes en un reducido número de pacientes. Además, el estudio adolece del sesgo derivado de que la obtención de cultivos queda a la discreción del cirujano. Se intentó acotar y objetivar la magnitud de este sesgo comparando las características de los pacientes con y sin cultivo, demostrando que precisamente aquellos con cultivo tenían una CAL más grave (17).

En conclusión, en nuestra serie, más de un tercio de los pacientes recibieron una TAE inadecuada, debido fundamentalmente a la ausencia de cobertura empírica de bacterias productoras de BLEE y *Enterococcus spp.*, particularmente prevalentes en ancianos mayores de 80 años y aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva y enfermedad renal crónicas. Es fundamental el conocimiento detallado de la microbiología local en la CAL, así como sus patrones de resistencia, para un mejor ajuste de la TAE y la actualización de los protocolos de tratamiento.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Ninguno.

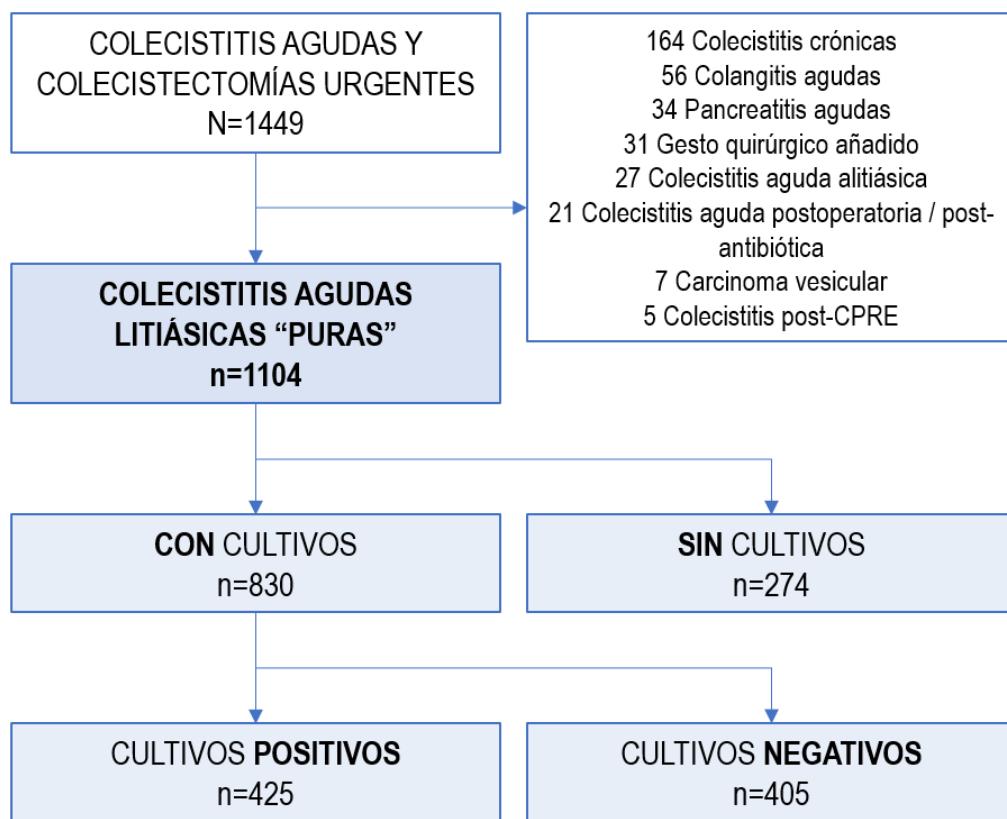
FINANCIACIÓN: No existió ningún tipo de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:55–72. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.516>.
2. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:3–16. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.518>.
3. 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. *Rev Esp Quimioter*. 2009;22:151-72.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77. <http://dx.doi.org/%2010.1007/s00134-017-4683-6>.
5. 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-012-0358-y>.
6. Kaplan U, Handler C, Chazan B, Weiner N, Hatoum OA, Yanovskay A, et al. The Bacteriology of Acute Cholecystitis: Comparison of Bile Cultures and Clinical Outcomes in Diabetic and Non-Diabetic Patients. *World J Surg*. 2021;45:2426–31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-021-06107-%202>.
7. Lee JM, Kang JS, Choi YJ, Byun Y, Jin SH, Yoon KC, et al. Suggested use of empirical antibiotics in acute cholecystitis based on bile microbiology and antibiotic susceptibility. *HPB (Oxford)*. 2023;25:568–76. <http://dx.doi.org/10.1016/%20j.hpb.2023.01.017>.
8. Coccolini F, Sartelli M, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sugrue M, et al. Antibiotic resistance pattern and clinical outcomes in acute cholecystitis: 567 consecutive worldwide patients in a prospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;21:32–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.013>
9. Suh SW, Choi YS, Choi SH, Do JH, Oh HC, Kim HJ, et al. Antibiotic selection based on microbiology and resistance profiles of bile from gallbladder of patients with acute cholecystitis. *Sci Rep*. 2021;11:2969. <http://dx.doi.org/%2010.1038/s41598-021-82603-8>.
10. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:41–54. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.515>.
11. González-Castillo AM, Sancho-Insenser J, De Miguel-Palacio M, Morera-Casaponsa JR, Membrilla-Fernández E, Pons-Fragero MJ, et al. Mortality risk estimation in acute calculous cholecystitis: beyond the Tokyo Guidelines. *World J Emerg Surg*. 2021;16:24. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00368-x>.

12. EUCAST Breakpoint Tables. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
13. Hadavand F, Moradi H. Evaluation of Bile Microbiology and its Pattern of Resistance in Patients with Acute Cholecystitis. *Arch Clin Infect Dis.* 2021;16:e117513. <http://dx.doi.org/10.5812/archcid-117513>.
14. Kassakian SZ, Mermel LA. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta-lactamase producing bacteria. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:9. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-2994-3-9>.
15. Rodriguez-Baño J, Paterson DL. A Change in the Epidemiology of Infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms. *Clin Infect Dis.* 2006;42:935-7. <http://dx.doi.org/10.1086/500945>.
16. Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother.* 2016;22:319–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.004>.
17. De Miguel-Palacio M, González-Castillo AM, Membrilla-Fernández E, Pons-Fragero MJ, Pelegrina-Manzano A, Grande-Posa L, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on the clinical outcome of acute calculous cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408:345. <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-023-03063-4>.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de los pacientes participantes



CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

TABLA 1. Características basales de los pacientes con colecistitis aguda litiasica “pura”

	GLOBAL (n=1104)	CULTIVADOS (n=830)	NO CULTIVADOS (n=274)	P*	
Edad mediana (IQR)	69 (53-80)	71 (57-80)	61 (45-77)	<0,001	
				OR**	IC^{95%}
Sexo ♂	577 (52,26)	462 (55,66)	115 (41,97)	1,74	1,3-2,3
Diabetes mellitus	239 (21,65)	189 (22,77)	50 (18,25)	1,32	0,9-1,9
ACME (11)	EPOC	112 (10,14)	91 (10,96)	21 (7,66)	1,48
	≥80 años	281 (25,45)	224 (26,99)	57 (20,80)	1,41
	Demencia	44 (3,99)	38 (4,58)	6 (2,19)	2,14
	Aminas vasoactivas	41 (3,71)	38 (4,58)	3 (1,09)	4,33***
TOKYO GUIDELINES SEVERITY GRADE 2018	TG I	280 (25,36)	182 (21,93)	98 (35,77)	TG III vs. TG I-II 1,88 (1,4-2,6)
	TG II	468 (42,39)	354 (42,65)	114 (41,61)	
	TG I-II	748 (67,75)	536 (64,58)	212 (77,37)	
	TG III	356 (32,25)	294 (35,42)	62 (22,63)	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL	1044 (94,57)	794 (95,66)	250 (91,24)	2,12	1,2-3,6

OR Odds-Ratio; IC Intervalo de Confianza; IQR Rango Intercuartílico; ACME *Acute Cholecystitis Mortality Estimation*; EPOC *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*; TG *Tokyo Guidelines*.
 * U de Mann Whitney. **Chi-cuadrado. ***Prueba F de Fisher (P=0,005). Se resaltan en negrita los valores estadísticamente significativos.

FIGURA 2. Evaluación cuantitativa de las muestras de cultivos

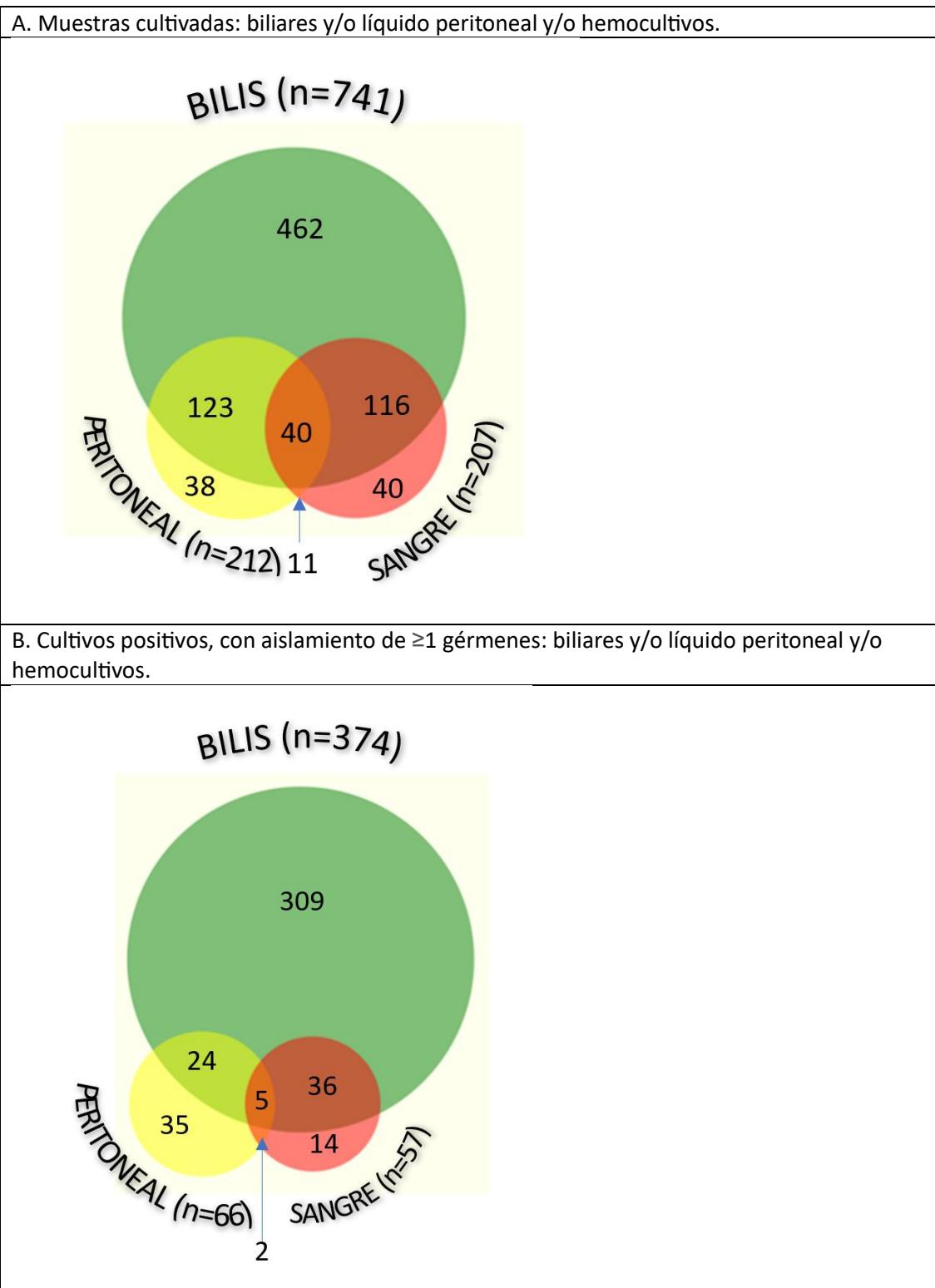


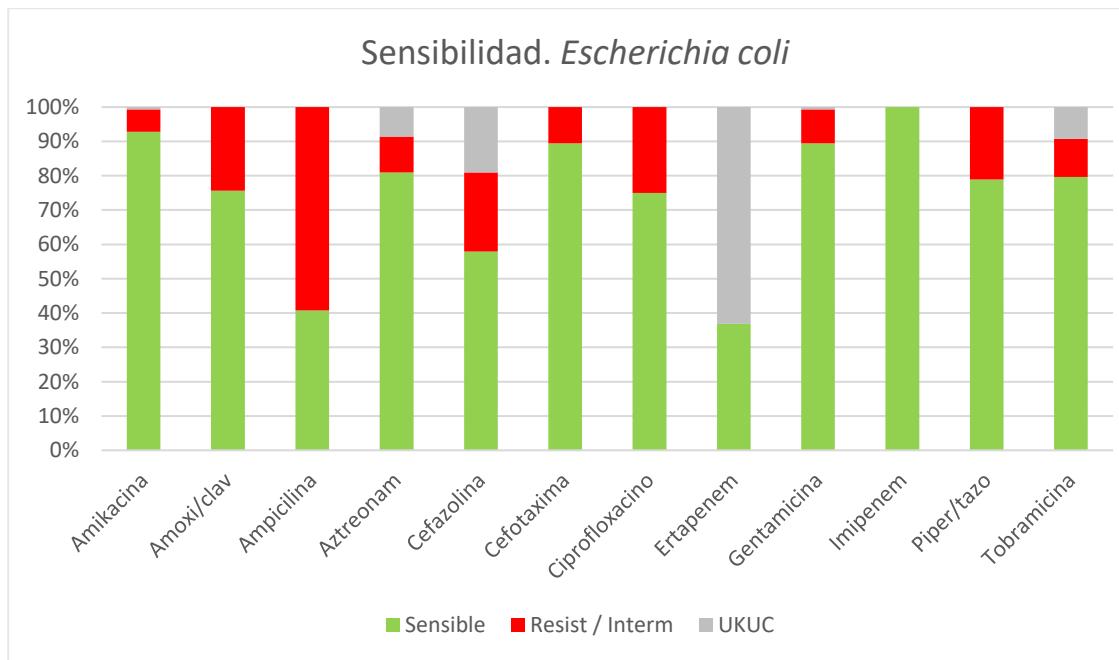
TABLA 2. Características de los pacientes en los que se tomaron cultivos (bilis, y/o exudado peritoneal, y/o hemocultivos)

	CULTIVADOS (n=830)	CULTIVOS POSITIVOS (n=425)	CULTIVOS NEGATIVOS (n=405)	P*	
Edad mediana (IQR)	71 (57-80)	74 (65-81)	64 (50-78)	0,001	
				OR**	IC 95%
Sexo ♂	462 (55,66)	242 (56,94)	220 (54,32)	1,11	0,8-1,5
Diabetes mellitus	189 (22,77)	111 (26,12)	78 (19,26)	1,48	1,1-2,1
ACME (11)	EPOC	91 (10,96)	60 (14,12)	1,98	1,3-3,1
	≥80 años	224 (26,99)	132 (31,06)	1,53	1,1-2,1
	Demencia	38 (4,58)	24 (5,65)	1,67	0,9-3,3
	Aminas	38 (4,58)	28 (6,59)	2,79	1,3-5,8
TOKYO GUIDELINES SEVERITY GRADE 2018	TG I	182 (21,93)	82 (19,29)	100 (24,69)	TG III vs. TG I-II 1,39 (1,0-1,8)
	TG II	354 (42,65)	177 (41,65)	177 (43,70)	
	TG I-II	536 (64,58)	259 (60,94)	277 (68,40)	
	TG III	294 (35,42)	166 (39,06)	128 (31,60)	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL	794 (95,66)	404 (95,06)	390 (96,30)	0,65	0,3-1,3

OR Odds-Ratio; IC Intervalo de Confianza; IQR Rango Intercuartílico; ACME *Acute Cholecystitis Mortality Estimation*; EPOC *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*; TG *Tokyo Guidelines*.

* *U de Mann Whitney*. ***Chi-cuadrado*. Se resaltan en negrita los valores estadísticamente significativos.

FIGURA 3. * Perfil de sensibilidad/resistencia de los colibacilos obtenidos en cultivos de pacientes con colecistitis aguda litiasica

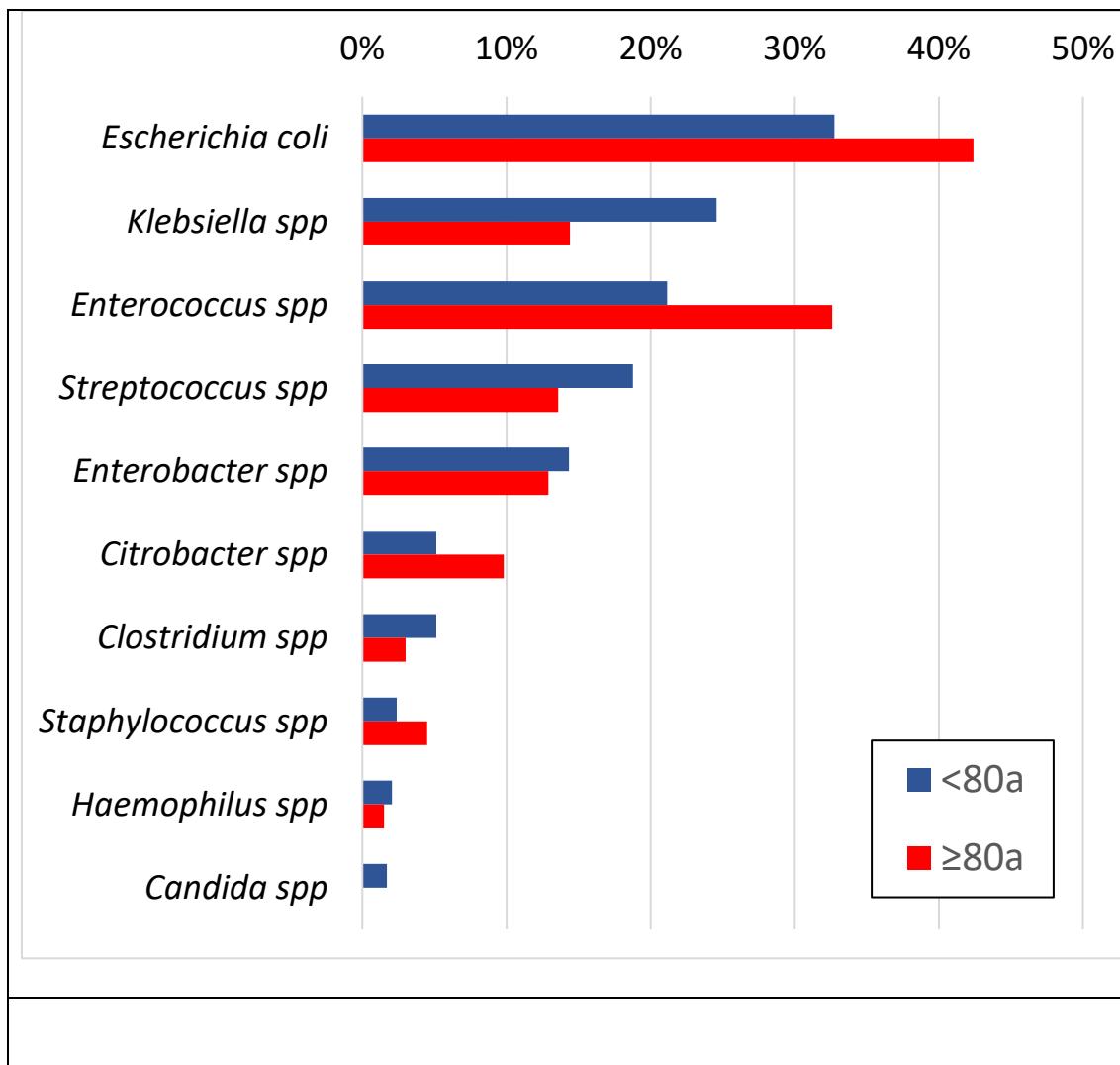


Resist/Interm: resistente o sensibilidad intermedia. UKUC: unknown unclear, desconocido o dudoso.

*Se ha seleccionado el panel de sensibilidades y resistencias de *E. coli* como germe más prevalente. En “Material Suplementario 2” se adjuntan los paneles correspondientes a las siguientes cinco bacterias aisladas más frecuentemente.

n= 152 pacientes (de 425 pacientes con cultivos positivos, de un total de 830 cultivados).

FIGURA 4. Microorganismos más frecuentemente aislados en ancianos >80 años vs. <80 años en la población de pacientes con cultivos positivos



MATERIAL SUPLEMENTARIO

Perfil de sensibilidad/resistencia de los gérmenes más frecuentemente obtenidos en cultivos de pacientes con colecistitis aguda litiásica.

