



## Original

# Tinción de Gram intraoperatoria en bilis para la prevención de complicaciones infecciosas en la duodenopancreatectomía

Luis Carlos Hinojosa Arco<sup>a,\*</sup>, Jorge Francisco Roldán de la Rúa<sup>a</sup>, Gabriel Ángel Carranque Chaves<sup>a</sup>, Laura Mora Navas<sup>b</sup>, Resi de Luna Díaz<sup>a</sup> y Miguel Ángel Suárez Muñoz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 8 de diciembre de 2020

Aceptado el 14 de mayo de 2021

On-line el 18 de junio de 2021

## Palabras clave:

Pancreatectomía

antibióticos

Profilaxis antibiótica

Complicaciones postoperatorias

Tinción de gram

## RESUMEN

**Introducción:** Las complicaciones infecciosas presentan un papel destacado en la duodenopancreatectomía. Su incidencia aumenta en casos con drenaje biliar preoperatorio (DBP), por el mayor riesgo de bacteremia. Se presenta un estudio con el objetivo de valorar un protocolo de antibioterapia guiado por una tinción de gram intraoperatoria de líquido biliar. **Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se analiza la incidencia de complicaciones infecciosas entre dos grupos de 25 pacientes, consecutivos en el tiempo, intervenidos de duodenopancreatectomía. En el grupo 1 se administró profilaxis con cefazolina en pacientes sin DBP y antibioterapia durante cinco días con piperacilina-tazobactam en casos con DBP. En el grupo 2 se realizó tinción de gram intraoperatoria de bilis de forma sistemática. Si no se detectaban microorganismos, la antibioterapia se limitaba a profilaxis con cefazolina. Si se apreciaba bacteremia, se administraba antibioterapia dirigida durante cinco días.

**Resultados:** La incidencia de infección órgano-cavitaria fue del 24% en el grupo 1 y del 4% en el 2 ( $p=0,04$ ) y la incidencia de sepsis fue del 32% en el primer grupo y del 4% en el segundo ( $p=0,01$ ). No se apreciaron diferencias en el resto de variables de morbilidad. Los microorganismos más prevalentes en bilis fueron *Enterococcus* spp y *Klebsiella* spp. En cultivos postoperatorios, aunque también fueron los más frecuentes en el grupo 1 (28 y 24%), solo aparecieron en el 4% de los casos del grupo 2 ( $p<0,05$ ).

**Conclusión:** La tinción de gram intraoperatoria de bilis podría ser útil para dirigir la antibioterapia en la duodenopancreatectomía y contribuir a reducir las complicaciones infecciosas.

© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luiscarlosha87@gmail.com](mailto:luiscarlosha87@gmail.com) (L.C. Hinojosa Arco).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.05.004>

0009-739X/© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Intraoperative gram staining of bile for the prevention of infectious complications in pancreaticoduodenectomy

### ABSTRACT

#### Keywords:

Pancreatectomy  
Anti-bacterial agents  
Antibiotic Prophylaxis  
Postoperative complications  
Grams stain

**Introduction:** Infectious complications play a prominent role in pancreaticoduodenectomy. Their incidence increases in cases with preoperative biliary drainage (PBD), due to the higher risk of bacterobilia. The aim of this study is to evaluate an antibiotherapy protocol based on intraoperative gram staining of bile and its impact on postoperative infectious complications.

**Methods:** A retrospective study analysing the incidence of infectious complications between two groups of 25 consecutive patients undergoing pancreaticoduodenectomy. In group 1, cefazolin prophylaxis was administered to patients without PBD. In cases with PBD a five days antibiotherapy with piperacillin-tazobactam was administered. In group 2, intraoperative gram staining of bile was routinely performed. If no microorganisms were detected, antibiotherapy was limited to cefazolin prophylaxis. If bacterobilia was detected, targeted antibiotherapy was administered for five days.

**Results:** The incidence of sepsis and organ/space infection in group 2 was 4% compared to 32% and 24% in group 1 respectively ( $p < 0.05$ ). No differences were observed in the remaining morbimortality variables. The most prevalent microorganisms in bile were *Enterococcus* spp and *Klebsiella* spp. In postoperative samples, they only appeared in 4% of cases in group 2 ( $p < 0.05$ ), in favour of *S. epidermidis*, although they were also prevalent in group 1 (28 and 24% respectively).

**Conclusion:** Intraoperative gram staining of bile fluid could be a useful tool to conduct personalised antibiotic therapy in pancreaticoduodenectomy and contribute to the control of infectious complications.

© 2021 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La duodenopancreatectomía (DP) es una intervención quirúrgica destinada al tratamiento de tumores periampulares. Aunque la mortalidad postoperatoria ha disminuido en las últimas décadas, la morbilidad sigue presentando una incidencia del 30 al 60%<sup>1-3</sup>. Dentro de las complicaciones tienen un papel destacado las de tipo infeccioso<sup>1,4</sup>, siendo un factor de riesgo para su aparición la presencia de microorganismos en bilis en el momento de la intervención<sup>3,5,6</sup>. Esta circunstancia, conocida como bacterobilia, se ve favorecida por la realización de drenaje biliar preoperatorio (DBP), especialmente mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)<sup>7-9</sup>.

En la prevención de este tipo de complicaciones, entre las que destacan la infección del sitio quirúrgico (ISQ) y la sepsis, presenta un papel fundamental la antibiotherapy perioperatoria<sup>1,5,10</sup>. Mientras que la profilaxis ha sido la opción más recomendada, algunos autores proponen el mantenimiento de tratamiento antibiótico durante los primeros días del postoperatorio, especialmente en pacientes con riesgo de bacterobilia<sup>1,10,11</sup>.

De acuerdo con este enunciado, en nuestro servicio se empleaba antibiotherapy de ciclo corto desde la intervención en pacientes que presentaban antecedente de DBP, administrando solo profilaxis en el resto. Sin embargo, la persistencia de complicaciones infecciosas postoperatorias motivó un cambio en la práctica clínica. En este contexto, se planteó la realización rutinaria de una tinción de Gram intraoperatoria

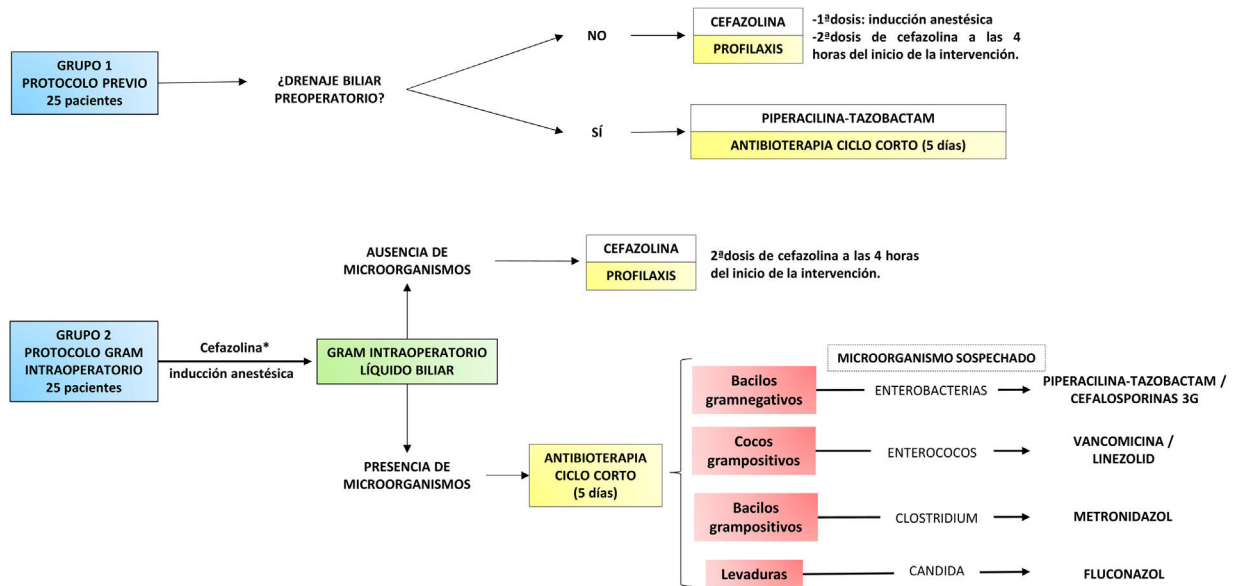
de líquido biliar. Se estableció la hipótesis de que esta herramienta permitiría detectar la presencia de bacterobilia en el momento de la intervención y, en su caso, iniciar una antibiotherapy dirigida para reducir las infecciones postoperatorias.

Bajo este supuesto, planteamos un estudio con el objetivo de comparar la incidencia de complicaciones infecciosas entre los pacientes atendidos de acuerdo con el protocolo previo y el protocolo dirigido mediante tinción de Gram. Como objetivos secundarios proponemos la determinación del rendimiento de esta prueba microbiológica para detectar bacterobilia y el análisis de los microorganismos más frecuentes en bilis en nuestra institución.

## Material y métodos

Se presenta un estudio analítico, longitudinal, retrospectivo llevado a cabo en un centro hospitalario de tercer nivel. En él se incluyen pacientes intervenidos de duodenopancreatectomía cefálica (DPC) y duodenopancreatectomía total (DPT) entre 2014 y 2018. Se excluyeron los casos en los que se realizó resección multivisceral (colectomía asociada) y aquellos en los que no se cumplió estrictamente el protocolo de antibiotherapy o no se pudo recuperar la información del cultivo biliar. De esta forma, se seleccionaron 50 pacientes que fueron divididos en dos grupos (fig. 1).

En el primer grupo se incluyeron los 25 últimos casos atendidos con el protocolo previo. En pacientes sin DBP se administraba profilaxis con cefazolina limitada al acto



**Figura 1 – Diseño del estudio.**  
**Protocolo de antibioterapia perioperatoria en cada grupo del estudio.**

quirúrgico. En casos con antecedente de DBP, se prescribía antibioterapia de ciclo corto con piperacilina-tazobactam o, si se disponía de cultivos microbiológicos recientes, un antibiótico ajustado a ellos. Este tratamiento se mantenía durante 5 días y se suprimía siempre que no existiera ningún proceso infeccioso intercurrente y se acompañara de descenso de proteína C reactiva respecto al primer día del postoperatorio. En todos los casos se realizaba una toma de muestra de líquido biliar para cultivo, adaptándose el tratamiento a su resultado cuando estaba disponible.

En el segundo grupo se incluyeron los primeros 25 casos atendidos con el protocolo dirigido por tinción de Gram de líquido biliar. En primer lugar se administraba una dosis de antibiótico (cefazolina) durante la inducción anestésica<sup>12</sup>. A continuación, en los primeros momentos de la intervención, se tomaba una muestra de bilis mediante punción del conducto hepático común con aguja subcutánea. Esta se enviaba al laboratorio de Microbiología, donde, además de procesarse para cultivo, se le realizaba un análisis inmediato mediante tinción de Gram. Una vez obtenido el resultado, en una hora aproximadamente, el equipo quirúrgico era informado. Si no se apreciaban microorganismos la administración de antibióticos se limitaba a la profilaxis. Cuando la tinción de Gram identificaba algún microorganismo, se prescribía antibioterapia dirigida con intención de tratar (fig. 1). Ante la presencia de varios tipos de microorganismos podía administrarse una combinación de antibióticos. Este tratamiento se mantenía durante 5 días y se suprimía de acuerdo a los mismos criterios que en el grupo anterior. De igual forma, se adaptaba al resultado del cultivo si era necesario.

Todos los participantes del estudio son consecutivos en el tiempo y fueron asistidos por el mismo equipo médico. En los casos en que se realizó DPC, la anastomosis fue pancreatoyeyunal (páncreas duro y/o Wirsung > 3 mm) o pancreatogástrica (páncreas blando y/o Wirsung < 3 mm). Se realizó DBP

ante la presencia de colangitis, insuficiencia renal o desnutrición asociados a ictericia. También se indicó en casos con bilirrubina elevada (> 15 mg/dl) sin posibilidad de cirugía precoz y en pacientes con ictericia que precisaran neoadyuvancia. La técnica preferente para su realización fue CPRE o, si no era posible, colangiografía transhepática percutánea (CPTH).

Para la elaboración del estudio se registraron como variables demográficas: edad, sexo, riesgo anestésico<sup>13</sup>, características tumorales y antecedente de DBP (CPRE o CPTH). En relación con la cirugía se recogió: tipo de intervención (DPC o DPT), anastomosis pancreática, necesidad de resección vascular y transfusión intraoperatoria de concentrados de hemátias.

Respecto al protocolo de antibioterapia, se anotaron: antibióticos perioperatorios empleados (profilaxis o tratamiento de ciclo corto y, en este caso, duración del mismo) y resultados de la tinción de Gram, del cultivo de líquido biliar y de los cultivos de muestras microbiológicas postoperatorias (hemocultivo, herida quirúrgica y líquido peritoneal).

Para el análisis de morbilidad se registró: desarrollo de fístula pancreática<sup>14</sup>, fístula biliar<sup>15</sup>, retraso del vaciamiento gástrico, complicaciones hemorrágicas (hemorragia digestiva intraluminal y hemorragia intraabdominal), complicaciones isquémicas (trombosis de vasos sanguíneos nativos o prótesis) y fallo multiorgánico. También se anotó la incidencia de ISQ superficial (ISQs), profunda (ISQp), infección órgano-cavitaria<sup>16</sup>, bacteriemia, sepsis y shock séptico<sup>17</sup>. Además, se recogió la morbilidad de acuerdo con la escala Clavien-Dindo<sup>18</sup>, la estancia hospitalaria y la mortalidad postoperatoria a 90 días.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-IBM®. Las variables cuantitativas fueron expresadas mediante la mediana y el rango intercuartílico, y comparadas con el test U de Mann Whitney-Wilcoxon (la edad se expresó

mediante la media y la desviación típica y se comparó con el test t de Student, dado que se demostró distribución normal mediante el test Shapiro-Wilk). Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y porcentaje, y se compararon con el test chi cuadrado. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando presentaron un valor  $p < 0,05$ . Para el control de las variables de confusión se realizó un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás, valorando la odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%.

## Resultados

Los datos más relevantes del análisis descriptivo aparecen en la [tabla 1](#). En ella se aprecia homogeneidad de ambos grupos, sin detectar diferencias significativas. La morbimortalidad postoperatoria en cada uno de los grupos del estudio se presenta en la [tabla 2](#). No se encontraron diferencias en la aparición de fístula pancreática, fístula biliar, complicaciones

hemorrágicas, estancia o mortalidad. Respecto a las complicaciones infecciosas, cabe destacar la menor incidencia de bacteriemia, shock séptico, sepsis e infección órgano-cavitaria en el segundo grupo, presentando estas dos últimas variables relación significativa ( $p < 0,05$ ).

El antecedente de DBP, la presencia de bacteriemia y la antibioterapia de mantenimiento fueron considerados posibles variables de confusión. Se analizaron con un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás donde la variable dependiente fue infección órgano-cavitaria y la independiente fue el tipo de protocolo de antibioterapia, controlando las variables potencialmente confusoras. La antibioterapia guiada por Gram intraoperatorio actuó como factor de protección frente al desarrollo de infección órgano-cavitaria, con  $OR = 0,087$  (0,039-0,508), independientemente de los potenciales factores de confusión. Además, el antecedente de DBP actuó como factor de riesgo para el desarrollo de infección órgano-cavitaria, con  $OR = 6,9$  (1,1-53,6). Se realizó el mismo procedimiento para la variable sepsis. De igual forma, la antibioterapia guiada por tinción de Gram resultó ser factor de

**Tabla 1 – Análisis descriptivo. Características de cada uno de los grupos del estudio**

Variables	Grupo 1	Grupo 2	p
Número de casos	25	25	1,0
Edad	65,8 ( $\pm 11$ )	64,5 ( $\pm 7$ )	0,6
Sexo			0,7
Mujer	10 (40%)	11 (44%)	
Varón	15 (60%)	14 (56%)	
Riesgo anestésico			0,5
ASA II	12 (48%)	11 (44%)	
ASA III	12 (48%)	14 (56%)	
ASA IV	1 (4%)	0%	
Tipo tumoral			0,5
Adenocarcinoma de páncreas	16 (64%)	15 (60%)	
Adenocarcinoma ampular	4 (16%)	4 (16%)	
Colangiocarcinoma	0 (0%)	2 (8%)	
Tumor quístico pancreático	3 (12%)	1 (4%)	
Tumor neuroendocrino	1 (4%)	1 (4%)	
Metástasis de carcinoma renal	0 (0%)	1 (4%)	
Pancreatitis crónica	1 (4%)	0 (0%)	
Leiomioma ampular	0 (0%)	1 (4%)	
Bacteriemia	10 (40%)	9 (36%)	0,7
Drenaje biliar preoperatorio	6 (24%)	8 (32%)	0,5
CPRE	6 (24%)	7 (28%)	
CPTH	0 (0%)	1 (4%)	
Tiempo entre drenaje y cirugía	45 (29-49)	42,5 (31-59)	0,9
Intervención quirúrgica			1,0
DPC	21 (84%)	21 (84%)	
DPT	4 (16%)	4 (16%)	
Anastomosis pancreática			0,9
No	4 (16%)	4 (16%)	
Pancreatoyeyunal	11 (44%)	12 (48%)	
Pancreatogástrica	10 (40%)	9 (36%)	
Resección vascular	5 (20%)	2 (8%)	0,2
Transfusión intraoperatoria de concentrados de hemáties	10 (40%)	9 (36%)	0,7

DPC: duodenopancreatectomía cefálica; DPT: duodenopancreatectomía total; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPTH: colangiografía transhepática percutánea.

La variable cuantitativa «Tiempo entre drenaje y cirugía» se expresa mediante la mediana y el rango intercuartílico (entre paréntesis). Se calculó con el test U Mann Whitney-Wilcoxon. La variable cuantitativa «Edad» se expresa mediante la media y la desviación típica (entre paréntesis) y se calculó con el test t de Student (dado que se comprobó distribución normal mediante el test Shapiro-Wilk). Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y tanto por ciento (entre paréntesis). Se calcularon mediante el test chi cuadrado.

Tabla 2 – Morbimortalidad en cada grupo del estudio

Complicaciones	Grupo 1	Grupo 2	p
ISQs	1 (4%)	3 (12%)	0,3
ISQp	4 (16%)	3 (12%)	0,7
Infección órgano-cavitaria	6 (24%)	1 (4%)	0,04
Bacteriemia	6 (24%)	2 (8%)	0,1
Sepsis	8 (32%)	1 (4%)	0,01
Shock séptico	3 (12%)	1 (4%)	0,3
Fístula pancreática	3 (12%)	2 (8%)	0,6
Fístula biliar	2 (8%)	0 (0%)	0,1
Retraso vaciamiento gástrico	1 (4%)	1 (4%)	1,0
Complicaciones hemorrágicas	4 (16%)	5 (20%)	0,7
Complicaciones isquémicas	1 (4%)	0 (0%)	0,3
Fallo multiorgánico	5 (20%)	3 (12%)	0,4
Mortalidad 90 días	3 (12%)	1 (4%)	0,3
Estancia hospitalaria	7 (6-13)	7 (6-8)	0,2
Clavien-Dindo			0,8
0	14 (56%)	15 (60%)	
I	0 (0%)	0 (0%)	
II	3 (12%)	4 (16%)	
IIIa	0 (0%)	0 (0%)	
IIIb	2 (8%)	1 (4%)	
IV	3 (12%)	4 (16%)	
V	3 (12%)	1 (4%)	

ISQp: infección del sitio quirúrgico profunda; ISQs: infección del sitio quirúrgico superficial.

La variable cuantitativa «Estancia hospitalaria» se expresa mediante la mediana y el rango intercuartílico (entre paréntesis). Se calculó con el test U de Mann Whitney-Wilcoxon. Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y porcentaje (entre paréntesis). Se calcularon con el test chi cuadrado.

protección frente al desarrollo de sepsis, con OR = 0,047 (0,001-0,372), independientemente de las potenciales variables confusoras. El DBP también actuó como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis, con OR = 9,3 (1,5-82,3).

En la figura 2 se expresan los microorganismos hallados en las diferentes muestras microbiológicas en cada grupo del estudio. En el diagrama A se representan los detectados en líquido biliar, destacando en ambos grupos la presencia de *Enterococcus* spp. y de *Klebsiella* spp. En el diagrama B apreciamos los microorganismos hallados en cultivos del postoperatorio en relación con complicaciones infecciosas. Al igual que en la bilis, en el grupo 1 destaca la presencia de *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. y *Escherichia coli*. En cambio, en el grupo 2 se observa un descenso de *Enterococcus* spp. y de *Klebsiella* spp. ( $p < 0,05$ ), en favor de otros microorganismos como *Staphylococcus epidermidis*.

La administración de antibióticos en cada grupo se expresa en la figura 3. La antibioterapia se limitó a profilaxis con cefazolina en el 64% (1, n = 16) de los casos del grupo 1 y en el 56% (1, n = 14) del grupo 2 ( $p = 0,6$ ). Por otro lado, se administró antibioterapia de ciclo corto en el 36% (1, n = 9) de los pacientes del primer grupo y en el 44% (1, n = 11) del segundo ( $p = 0,6$ ). En los diagramas de sectores se aprecia la mayor variabilidad de fármacos utilizados en el grupo 2, así como sus combinaciones.

El análisis de sensibilidad de los microorganismos detectados en bilis reveló un 60% de *Enterococcus* spp. resistentes a piperacilina-tazobactam. La sensibilidad de este grupo de microorganismos a vancomicina y linezolid fue del 100%. Cabe destacar que el 50% de *Enterococcus* spp. se correspondió con *E. faecium*. Se calculó también la resistencia a piperacilina-tazobactam de *Klebsiella* spp. y de *Pseudomonas aeruginosa*,

siendo del 22,2 y del 16,6%, y la resistencia de *Klebsiella* spp. a cefazolina, que fue del 77,7%. Destacar también una tasa de bacilos gramnegativos productores de BLEE del 13%. Por otro lado, la sensibilidad de *Clostridium* spp. a piperacilina-tazobactam fue del 66,6%. Al comparar *a posteriori* el antibiograma de los cultivos de bilis con la antibioterapia perioperatoria utilizada (profiláctica y con intención de tratar), observamos que 23 de los 25 pacientes (92%) del grupo 2 habían recibido tratamiento que cubría todos los microorganismos desde la intervención, circunstancia que solo se cumplió en 17 de los 25 pacientes (68%) del grupo 1 ( $p = 0,03$ ).

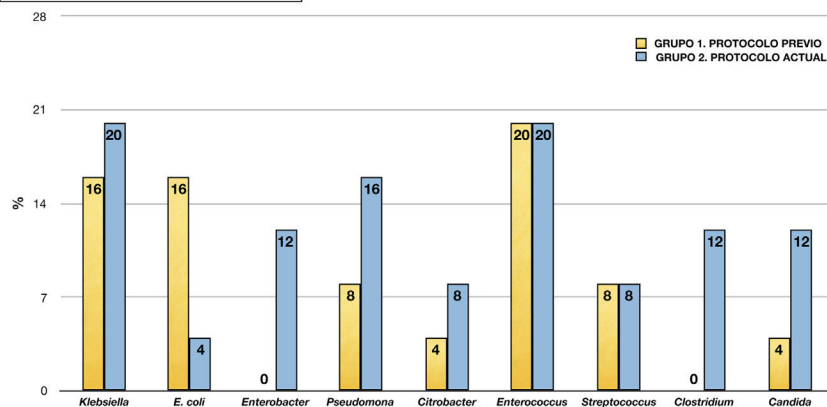
El cálculo de la validez interna y externa de la tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar queda reflejado en la tabla 3. En ella se exponen los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo respecto a su capacidad para detectar bacteriemia, bacilos gramnegativos, cocos grampositivos, bacilos grampositivos y levaduras.

## Discusión

Las complicaciones infecciosas ocupan un lugar destacado en la morbilidad de la DP, ocasionando un incremento de la estancia hospitalaria y del coste sanitario<sup>3,19,20</sup>. Pueden aparecer en más de un tercio de los casos, siendo más frecuentes en pacientes con DBP<sup>3,4,6,21</sup>. En nuestro estudio, aunque no existen diferencias en la estancia o en la mortalidad, sí se aprecia una menor incidencia de complicaciones infecciosas graves, como sepsis e infección órgano-cavitaria en el grupo 2.

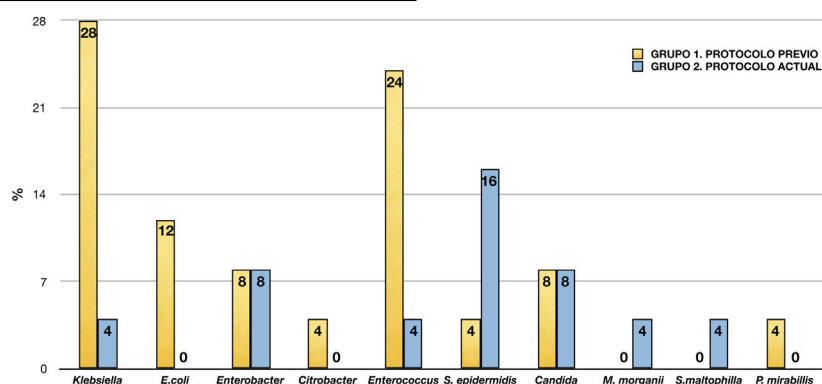
La presencia de bacteriemia en el momento de la intervención es un factor de riesgo para desarrollar compli-

## MICROORGANISMOS EN LÍQUIDO BILIAR



Microorganismos	Grupo 1	Grupo 2	valor p
<i>Klebsiella spp</i>	4 (16%)	5 (20%)	0.7
<i>Escherichia coli</i>	4 (16%)	1 (4%)	0.16
<i>Enterobacter spp</i>	0 (0%)	3 (12%)	0.07
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2 (8%)	4 (16%)	0.4
<i>Citrobacter spp</i>	1 (4%)	2 (8%)	0.5
<i>Enterococcus spp</i>	5 (20%)	5 (20%)	1.0
<i>Streptococcus spp</i>	2 (8%)	2 (8%)	1.0
<i>Clostridium spp</i>	0 (0%)	3 (12%)	0.07
<i>Candida spp</i>	1 (4%)	4 (16%)	0.16

## MICROORGANISMOS EN EXUDADOS POSTOPERATORIOS



Microorganismos	Grupo 1	Grupo 2	valor p
<i>Klebsiella spp</i>	7 (28%)	1 (4%)	0.02
<i>Escherichia coli</i>	3 (12%)	0 (0%)	0.07
<i>Enterobacter spp</i>	2 (8%)	2 (8%)	1.0
<i>Citrobacter spp</i>	1 (4%)	0 (0%)	0.3
<i>Enterococcus spp</i>	6 (24%)	1 (4%)	0.04
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (4%)	4 (16%)	0.15
<i>Candida spp</i>	2 (8%)	2 (8%)	1.0
<i>Morganella morganii</i>	0 (0%)	1 (4%)	0.3
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	0 (0%)	1 (4%)	0.3
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (4%)	0 (0%)	0.3

Figura 2 – Microorganismos aislados en muestras microbiológicas.

En la mitad superior se representan los microorganismos aislados en líquido biliar en cada grupo del estudio. Se adjunta tabla en la que se compara cada tipo de microorganismo mediante chi cuadrado.

En la mitad inferior se representan los microorganismos aislados en muestras microbiológicas tomadas en el postoperatorio ante la presencia de complicaciones infecciosas (exudado de herida quirúrgica, exudado de líquido peritoneal y hemocultivo). Se adjunta tabla en la que se compara cada tipo de microorganismo mediante chi cuadrado.

caciones infecciosas<sup>3</sup>. La bilis, que en condiciones normales es estéril, puede ser colonizada en casos de obstrucción biliar o tras manipulación de la barrera esfinteriana<sup>8,9,22-25</sup>. La contaminación que se produce suele ser polimicrobiana y diferir entre instituciones<sup>26</sup>. A pesar de esa variabilidad, destacar por su frecuencia y repercusión clínica las bacterias del género *Enterococcus spp.*, las cuales aparecen entre el 20 y el 74% de los casos, y otros microorganismos como *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* y *Candida spp.*<sup>5,7,22,26-29</sup>. En consonancia con estos datos, los microorganismos más frecuentes en bilis en nuestra serie fueron *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Candida spp.*

Otro aspecto de interés es la comparación entre microorganismos presentes en bilis y los aislados en cultivos postoperatorios. Aunque variable, se han descrito tasas de correlación de hasta el 59%<sup>5,10</sup>. En nuestro estudio, los microorganismos más frecuentes en bilis siguen un patrón similar en ambos grupos, destacando la presencia de *Klebsiella spp.* y *Enterococcus spp.* En los cultivos postoperatorios, aunque

esos microorganismos siguen siendo los más frecuentes en el grupo 1, presentan una baja incidencia en el grupo 2.

Una de las cuestiones que genera más controversia es la selección y duración de la antibioterapia perioperatoria. Aunque la administración de profilaxis es la práctica habitual, son varios los estudios que han valorado los efectos de una antibioterapia mantenida desde la cirugía<sup>1,10,11</sup>. Un aspecto común de sus conclusiones es que la prolongación del tratamiento antibiótico en pacientes con bacteremia parece condicionar una disminución de complicaciones infecciosas. De igual forma se suele diferenciar entre pacientes con bajo y alto riesgo de infección biliar para recurrir a antibióticos de amplio espectro en estos últimos<sup>1,29</sup>. Gavazzi et al.<sup>28</sup> incluso sugieren añadir antibióticos con acción frente a *Enterococcus spp.* dada su elevada prevalencia en cultivos biliares. Respecto al uso de antifúngicos, solo se recomiendan de forma profiláctica en pacientes inmunocomprometidos en unidades de cuidados críticos<sup>29-31</sup>. Conviene aclarar que en nuestro estudio se propone una antibioterapia de ciclo corto que puede requerir la combinación de varios fármacos de acuerdo con el

	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA (LIMITADA A LA INTERVENCIÓN)	ANTIBIOTERAPIA CICLO CORTO CON INTENCIÓN DE TRATAR							
	TOTAL (CEFAZOLINA)	TOTAL	PIPERACILINA TAZOBACTAM	CEFALOSPORINAS 3G	CARBAPENÉMICOS	VANCOMICINA / LINEZOLID	METRONIDAZOL	FLUCONAZOL	Días tratamiento antibiótico*
GRUPO 1	16 (64%)	9 (36%)	7 (28%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (11,1)
GRUPO 2	14 (56%)	11 (44%)	9 (36%)	2 (8%)	0 (0%)	5 (20%)	2 (8%)	3 (12%)	5 (10)
valor p	0,564	0,564	0,54	0,149	0,149	0,221	0,149	0,074	0,71

\* comparado mediante Test U de Mann Whitney-Wilcoxon. Se expresa la mediana y el rango intercuartílico

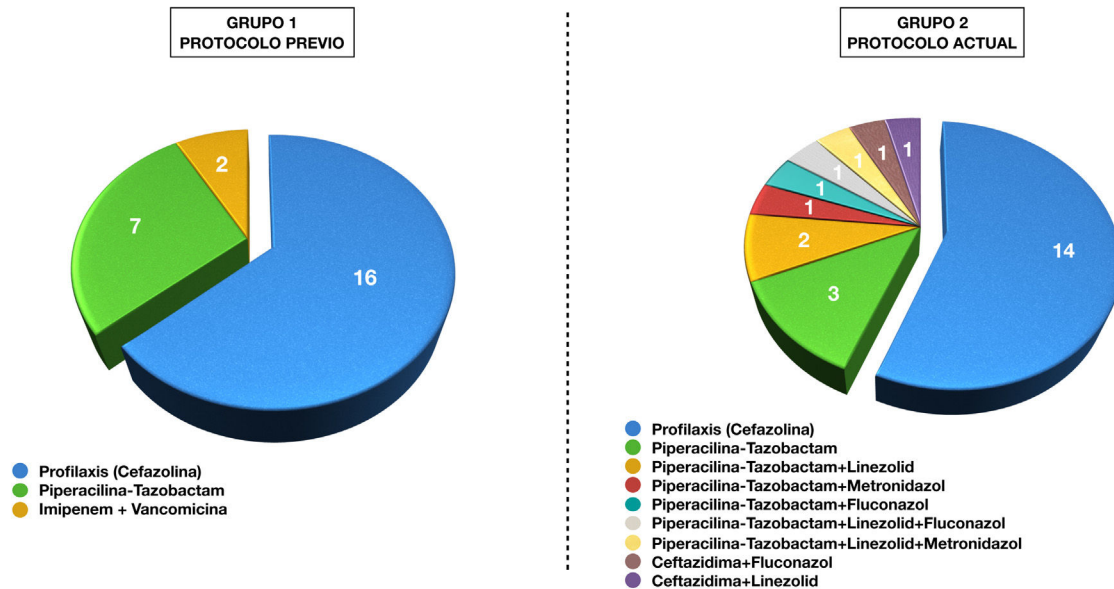


Figura 3 – Antibioterapia perioperatoria administrada en cada grupo.

En la parte superior de la figura se aprecia tabla en la que se representa la antibioterapia en cada grupo, comparándose mediante el test chi cuadrado.

Se representan mediante gráficos de sectores las combinaciones de antibióticos empleadas en cada grupo durante el tratamiento, así como los casos que solo reciben profilaxis.

resultado del Gram intraoperatorio solo en casos de contaminación biliar. Sin embargo, esta práctica no puede ser estandarizada hasta que sea validada por otros estudios. De un modo u otro, es recomendable conocer los microorganismos más frecuentes de cada institución para adaptar la antibioterapia perioperatoria<sup>32</sup>.

Como limitaciones del estudio, cabe destacar el diseño retrospectivo y el tamaño muestral, hechos que implican que las propuestas y los resultados del mismo deban ser considerados con cautela hasta que sean confirmados por estudios prospectivos y aleatorizados. De igual forma, se podría discutir si el apreciar cocos grampositivos en bilis es

motivo suficiente para iniciar tratamiento con linezolid o glucopéptidos. En nuestro caso optamos por dicha antibioterapia por la elevada incidencia de *E. faecium*. Sin embargo, reconocemos que esta indicación se encuentra sujeta a un contexto epidemiológico concreto. Un análisis similar requiere la combinación de metronidazol y piperacilina-tazobactam cuando se identifican bacilos gramnegativos y grampositivos. Dado que la sensibilidad de *Clostridium* spp. a piperacilina-tazobactam fue del 66,6%, podría revisarse la necesidad de combinar estos dos fármacos. Otro aspecto para considerar para un uso racional de medicamentos es evitar la estandarización de piperacilina-tazobactam frente a

Tabla 3 – Validez interna y validez externa de la tinción de Gram para la detección de microorganismos en líquido biliar

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Bacterobilia	88%	94%	88%	94%
Bacilos gramnegativos	71%	94%	83%	89%
Cocos grampositivos	66%	95%	80%	90%
Bacilos grampositivos	100%	100%	100%	100%
Levaduras	33%	95%	50%	91%

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

bacilos gramnegativos, en favor de otros fármacos como cefalosporinas de tercera generación.

Entre las fortalezas, destacar que se plantea antibioterapia solo en casos con contaminación biliar confirmada mediante tinción de Gram. Esta técnica, además, aporta información sobre grupos de microorganismos de forma precoz, lo que permite un tratamiento dirigido desde la intervención. Aunque esta herramienta ha sido planteada anteriormente para el diagnóstico de infección intraoperatoria<sup>22,33</sup>, la mayoría de los estudios que sugieren antibioterapia lo hacen en función del riesgo de bacteremia, sin confirmar la existencia de contaminación biliar<sup>1,10,11</sup>.

En conclusión, aunque los resultados expuestos en este estudio presentan una validez limitada por sus características, consideramos que la tinción de Gram intraoperatoria de bilis es una técnica útil para la identificación precoz de contaminación biliar y establecer una antibioterapia individualizada en la DP.

## Agradecimientos

Agradecemos a Rita Pérez (IBIMA) la asesoría en el análisis estadístico.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaran ausencia de conflicto de intereses en el desarrollo y resultado final de dicho trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Degrandi O, Buscail E, Martelotto S, Gronnier C, Collet D, Adam JP, et al. Perioperative antibiotherapy should replace prophylactic antibiotics in patients undergoing pancreaticoduodenectomy preceded by preoperative biliary drainage. *J Surg Oncol*. 2019;120:639-45. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25622>.
- Clancy TE, Ashley SW. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation). *Surg Oncol Clin N Am*. 2005;14:533-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2005.05.006>.
- Okano K, Hirao T, Unno M, Fuji T, Yoshitomi H, Susuki S, et al. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br J Surg*. 2015;102:1551-60. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9919>.
- Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *Int J Surg*. 2018;52:383-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.01.041>.
- Herzog T, Belyaev O, Akkuzu R, Holling J, Uhl W, Chromik M. The impact of bile duct cultures on surgical site infections in pancreatic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16:443-9. <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2014.104>.
- Sugiura T, Mizuno T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Kawamura I, et al. Impact of bacterial contamination of the abdominal cavity during pancreaticoduodenectomy on surgical-site infection. *Br J Surg*. 2015;102:1561-6. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9899>.
- Windisch O, Frossard JL, Schiffer E, Harbarth S, Morel P, Buhler L, et al. Microbiologic changes induced by biliary drainage require adapted antibiotic prophylaxis during duodenopancreatectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20:677-82. <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2019.088>.
- García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:230-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.023>.
- Krüger CM, Adam U, Adam T, Kramer A, Heidecke CD, Makowiec F, et al. Bacteremia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:6238-47. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i41.6238>.
- Fathi AH, Jackson T, Barati M, Eghbalieh B, Siegel KA, Siegel CT. Extended perioperative antibiotic coverage in conjunction with intraoperative bile cultures decreases infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg*. 2016;2016:3031749. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3031749>.
- Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford)*. 2013;15:473-80. <http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12012>.
- del Toro López MD, Arias Díaz J, Balibrea JM, Benito N, Canut-Blasco A, Esteve E, et al. Executive summary of the Consensus Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39:29-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.017>.
- Hackett NJ, de Oliveira GS, Jain UK, Kim JYS. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*. 2015;18:184-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.04.079>.
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2017;161:584-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>.
- Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149:680-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002>.
- National Healthcare Safety Network, Center for Disease Control and Prevention. Surgical site infection (SSI) event. 2017. <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hira I, Kenjo A, Kitagawa Y, et al. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from



- 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: The 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2014;259:773–80. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000263>.
20. Wang J, Ma R, Eleftheriou P, Churilov L, Debono D, Robbins R, et al. Health economic implications of complications associated with pancreaticoduodenectomy at a University Hospital: A retrospective cohort cost study. *HPB (Oxford).* 2018;20:423–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.001>.
  21. Domínguez-Comesaña E, Gonzalez-Rodriguez FJ, Ulla-Rocha JL. Morbidity and mortality in pancreatic resection. *Cir Esp.* 2013;91:651–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.12.004>.
  22. Augenstein VA, Reuter NP, Bower MR, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RCG, et al. Bile cultures: A guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2010;102:478–81. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21612>.
  23. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery.* 2017;161:939–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.001>.
  24. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: A meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol.* 2016;14:1–11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-016-0933-2>.
  25. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *Br J Surg.* 2017;104:e182–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.001>.
  26. Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahora K, Malleo G, De Pastena M, et al. Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg.* 2016;151:432–9. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4510>.
  27. Costi R, de Pastena M, Malleo G, Marchegiani G, Butturini G, Violi V, et al. Poor results of pancreaticoduodenectomy in high-risk patients with endoscopic stent and bile colonization are associated with *E. coli* diabetes and advanced age. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1359–67. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-016-3158-3>.
  28. Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:1–11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0460-1>.
  29. Stecca T, Nistri C, Pauletti B, Greco A, Di Giacomo A, Caratozzolo E, et al. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: A monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates Surg.* 2020;72:1073–80. <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-020-00772-z>.
  30. Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ulerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: A prospective observational study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:480–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2009.01.038>.
  31. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:903–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1405-8>.
  32. Dimitriou I, Bultmann U, Niedergethmann M. Perioperative antibiotic prophylaxis for pancreas resections with and without preoperative bile drainage: Is there room for improvement? *Chirurg.* 2019;90:557–63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00104-018-0781-4>.
  33. Nishida Y, Otagiri N, Yoshifuku S, Misawa K, Ko K, Sasahara K, et al. Gram staining of gallbladder bile samples is useful for predicting surgical site infection in acute cholecystitis patients undergoing an early cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020;27:962–7. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.790>.