



Bacteriología biliar en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular sintomática

RESUMEN

Antecedente: la litiasis vesicular es una condición frecuente en el mundo. En estudios de necropsias en México el Hospital General de México reportó una prevalencia para ambos sexos de 14.3% (8.5 varones y 20.4% en mujeres). En condiciones no patológicas la bilis es estéril y es motivo de controversia si las bacterias son la causa de la litiasis o si la litiasis es la causa de la colonización bacteriana.

Material y métodos: serie de casos de pacientes a quienes se les practicó colecistectomía laparoscópica con siembra subsecuente de bilis para documentar desarrollo bacteriano.

Resultados: 40% de los pacientes tuvo desarrollo bacteriano en la bilis, con sensibilidad diversa a antimicrobianos. Las complicaciones posquirúrgicas fueron infección de la herida umbilical en 11.1 % y ninguna atribuida a bacterias presentes en la bilis.

Conclusiones: la litiasis vesicular y las bacterias en la bilis son una asociación frecuente; nuestro estudio mostró mayor prevalencia que la reportada en la literatura especializada. El desarrollo bacteriano no parece influir en el resultado final de la cirugía en términos de complicaciones infecciosas, aunque aún debe determinarse si es necesaria la profilaxis con antibióticos en la colecistectomía laparoscópica. Nuestra recomendación es utilizar una dosis de antibióticos con cobertura para gramnegativos.

Palabras clave: litiasis vesicular, bacteriología, colecistectomía, profilaxis antibiótica.

Biliary bacteriology in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gallstones

ABSTRACT

Background: The gallstone is a recurring condition in the world. In autopsy studies in Mexico, the General Hospital of Mexico, reported a prevalence for both sexes of 14.3% (8.5% males and 20.4% for women); In non-pathological conditions bile is sterile and is controversial if bacteria are the cause of calculi or stones cause bacterial colonization.

Tte. Cor. M. C. José Lauro Gilberto Delgado-Arámburo¹

Mayor M. C. Francisco Javier López-Cabral¹

Tte. Cor. M. C. José Ángel Calderón-Rodríguez¹

Mayor M. C. Yessica Alexandra Ruiz-Niño²

Mayor M. C. Sócrates García-Carrizosa³

Tte. Cor. M. C. Ret. José María Rivera-Cruz⁴

¹ Servicio de Cirugía General, Hospital Militar Regional de Guadalajara, Jalisco, México.

² Servicio de Patología Clínica, Hospital Militar Regional de Guadalajara, Jalisco, México.

³ Servicio de Radiología e Imagen, Hospital Militar Regional de Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Cirujano General, profesor adjunto de cirugía, Escuela Médico Militar, México, D.F.

Recibido: 11 de marzo del 2015

Aceptado: 27 de abril del 2015

Correspondencia: Tte. Cor. M. C. José Lauro Gilberto Delgado-Arámburo
Hospital Regional Militar de Guadalajara
Departamento de Cirugía
Servicio de Cirugía General
Calzada del Ejército 100
CP 44450, Guadalajara, Jalisco, México.
Tel. 01 33 3617 7310
joselaurodelgado@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Delgado-Arámburo JLG, López-Cabral FJ, Calderón-Rodríguez JA, Ruiz-Niño YA, García-Carrizosa S, Rivera-Cruz JM. Bacteriología biliar en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular sintomática. Rev Sanid Milit Mex 2015;69:196-203.



Material and methods: Our study is to present a case series of patients in whom laparoscopic cholecystectomy was performed with subsequent seeding of bile to document bacterial growth.

Results: 40% of patients had bacterial growth in bile, with different antimicrobial susceptibility testing, post-surgical complications were infection of the umbilical wound and 11.1% attributed to any bacteria present in the bile.

Conclusions: Gallstones and bacteria in bile are a frequent association, our study showed higher prevalence than that reported in the literature, bacterial growth does not seem to influence the final outcome of surgery in terms of infectious complications but yet to be determined if necessary antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy. Our recommendation is to use a dose of antibiotics for gram-negative coverage.

Key words. Cholelithiasis, bactibilia, cholecystectomy, antibiotic prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La litiasis vesicular o enfermedad calculosa de la vesícula biliar es una condición frecuente en el mundo, con amplia variabilidad y prevalencia entre razas y grupos étnicos. Se estima que los indígenas norteamericanos son el grupo con mayor prevalencia, estimada en 29.5% en varones y 64.1% en mujeres.¹ El Hospital General de México reportó, en un estudio de necropsias, una prevalencia para ambos sexos de 14.3 % (8.5 en varones y 20.4% en mujeres) de 1953 a 1988.²

Fisiopatología de la enfermedad calculosa

Hay dos tipos de cálculo biliar: pigmentario y de colesterol; este último se presenta con mayor frecuencia (75 a 89% de todos los casos de litos biliares). Los cálculos de colesterol son el resultado de una falla en la conservación de la homeostasis del colesterol biliar, cuando se pierde el balance fisicoquímico que se requiere para mantener al colesterol disuelto en la bilis de la vesícula es por un desequilibrio en la proporción de los componentes de la bilis causado

por disminución de las sales biliares y de los fosfolípidos, con un incremento del contenido de colesterol; la bilis sobresaturada, en presencia de agentes nucleantes como el gel de mucina, progresa a la precipitación de cristales de colesterol monohidratado que por aglomeración forman piedras de en la vesícula.³

Los cálculos pigmentarios son de bilirrubinato de calcio y pueden ser cafés o negros. Los cafés, terrosos o lodosos se componen en 40 a 60% de bilirrubinato de calcio y en menos de 30% de colesterol. Los diferentes tonos de café reflejan la dilución del bilirrubinato de calcio por el colesterol y los ácidos grasos. Se asocian principalmente con estasis biliar e infección. La presencia de la glucuronidasa beta, al parecer, juega un papel muy importante. Esta enzima está presente en *Escherichia coli*, *Bacteroides* y *Clostridium* spp. y desconjuga al diglucurónido de bilirrubina; la bilirrubina libre resultante se une con el calcio y forma un precipitado insoluble denominado bilirrubinato de calcio. La asociación de todos estos factores conlleva a la formación de una bilis sobresaturada que,

en un entorno de estasis e infección, lleva a la secuencia de nucleación y crecimiento. Los cálculos negros, también denominados de pigmento puro, no se asocian con infección ni estasis, su principal asociación es con las alteraciones hemolíticas.^{4,5} En condiciones no patológicas la bilis es estéril y es motivo de controversia si las bacterias son la causa de la litiasis o si la litiasis es la causa de la colonización bacteriana. Al respecto se ha encontrado que existe huella genética de colonización bacteriana para los cálculos de colesterol; la ARN polimerasa es negativa en los cálculos de bilis.⁶

Antecedentes

Uno de los primeros clínicos en documentar la bacteriología biliar fue el Dr. Csendes,⁷ quien en 1975 reportó que 30% de los pacientes con colecistitis crónica y 47% de aquellos con colecistitis aguda tenían desarrollo bacteriano. El tratamiento actual de la litiasis vesicular es la colecistectomía; han pasado más de 29 años desde la primera colecistectomía con mínima invasión, por el Dr. Erich Mühe en Alemania,⁸ y actualmente la colecistectomía laparoscópica se considera el procedimiento de elección.^{9,10}

Objetivo

El objetivo de este estudio fue describir la bacteriología en la bilis vesicular de pacientes con síntomas de dolor abdominal atribuido a la vesícula biliar y litos en la misma, sin datos clínicos de colecistitis y su sensibilidad a los antibióticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en un periodo de 2 años comprendidos entre el 1 de agosto del 2013 y el 31 de julio del 2014, en pacientes del Hospital Regional Militar de Guadalajara, Jalisco, con los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico clínico de litiasis vesicular sintomática.
2. Ultrasonido positivo a litiasis vesicular.
3. Mayores de 15 años.
4. Cualquier sexo.
5. Colecistectomía laparoscópica electiva.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con colecistitis aguda o crónica agudizada.
2. Cirugía de urgencia.
3. Antecedente de intervención previa en la vía biliar (ejemplo colangiopancreatografía retrograda endoscópica [CPRE])
4. Gravemente enfermos.
5. Alergia a las cefalosporinas.
6. Perforación de vesícula durante la cirugía.
7. Dolor de origen vesicular durante la semana previa a la cirugía.

El desarrollo del estudio incluyó la realización de colecistectomía laparoscópica en pacientes con litiasis vesicular sintomática pura (dolor abdominal de origen vesicular y litiasis vesicular), sin evento inflamatorio agudo agregado (sin síndrome febril ni leucocitosis, con ultrasonido de vesícula biliar con pared menor de 0.4 cm y sin halo perivesicular), conversión a cirugía abierta. Se utilizó la técnica de 4 puertos (umbilical y subxifoideo de 12 mm, línea media clavicolar y línea axilar anterior de 5 mm), obtención de la vesícula biliar en bolsa de extracción, sin perforar durante la cirugía a través del puerto umbilical, punción inmediata de vesícula para obtención de bilis y siembra en medios de cultivo agar enriquecido, chocolate y Sabouraud. La lectura de los medios de cultivo se llevó a cabo mediante estudio espectroscópico automatizado a las 48, 72, 96 y 120 horas. Los pacientes recibieron una dosis de antibióticos después de la extracción de la vesícula (1 gramo de cef-



triaxona). Se estudiaron los valores a partir de las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, resultado del cultivo, antibiograma para cultivo con desarrollo bacteriano y complicaciones.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron incluidos 45 pacientes (100%), 40 mujeres (88.8%) y 5 varones (21.2%) Figura 1.

La edad media del grupo fue 39 años, con una mínima de 21 años y una máxima de 63; desviación estándar de 12.4 años. Figura 2.

De los 45 pacientes (100%), 11 (24.4%) tenían otras enfermedades como obesidad definida como índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² (13%, n = 6), hipertensión arterial sistémica (6.6%, n = 3), diabetes mellitus tipo 2 (2.2%, n = 1) y diabetes mellitus tipo 2 más hipertensión arterial sistémica (2.2%, n = 1) Figura 3.

De nuestro universo 13 pacientes (28.8%) tuvieron más de un episodio de dolor atribuido a la litiasis vesicular (DOV+1).

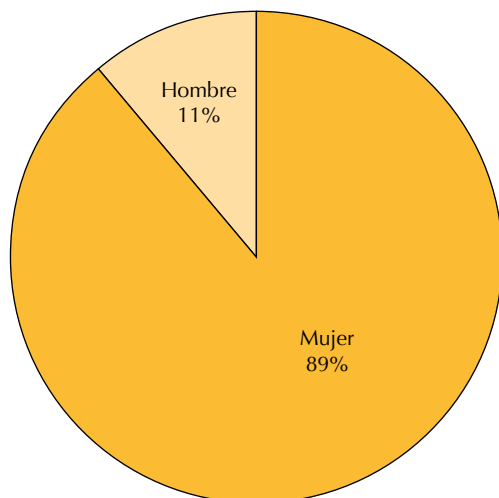


Figura 1. Distribución por sexo (n = 45).

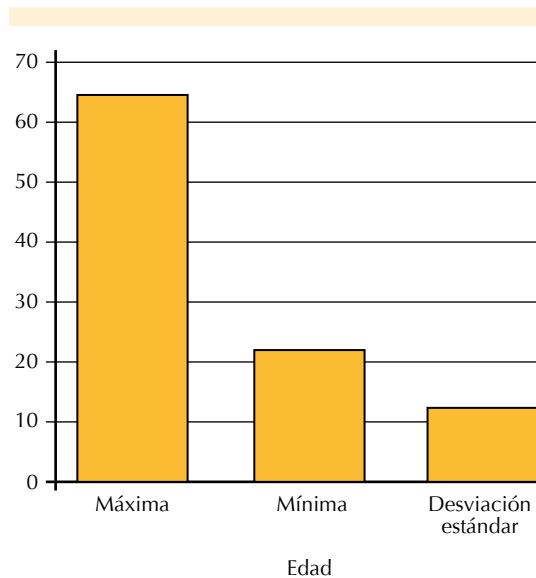


Figura 2. Edad.

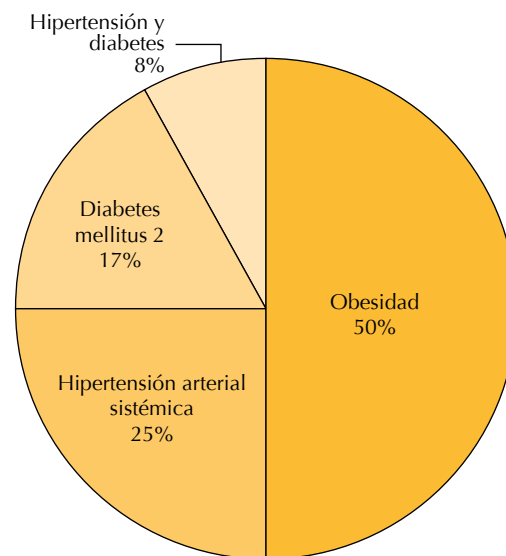


Figura 3. Comorbilidades.

El cultivo fue positivo en 40% de los pacientes (n = 18) (Figura 4) y el desarrollo bacteriano fue (Figura 5) fue como a continuación se especifica: 10 (55.5%) *P. aeruginosa*; 4 (22.2%) *E. coli*; 2

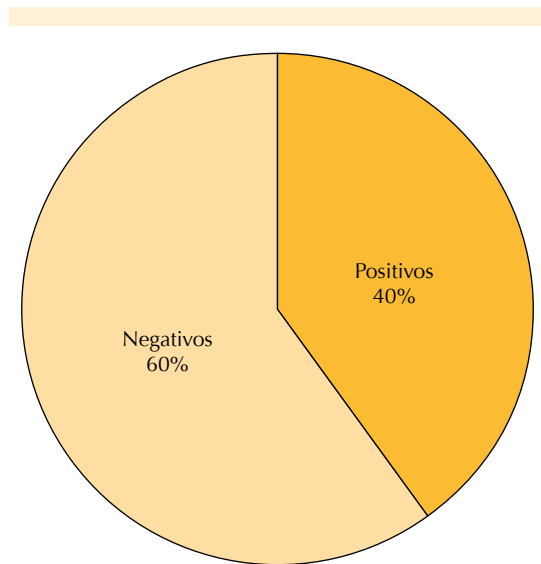


Figura 4. Cultivos (n = 45).

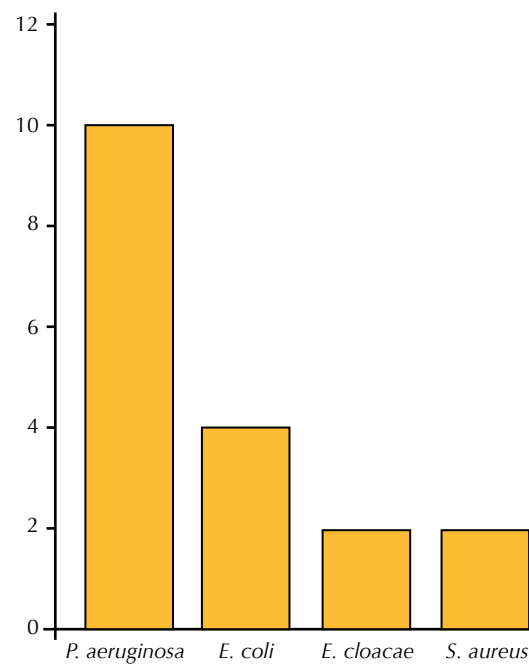


Figura 5. Bacteriología.

(11.1%) *E. cloacae*; 2 (11.1%) *S. aureus*. De los pacientes con DOV+1 sólo 2 (11.1%) tuvieron cultivo positivo (*E. cloacae* y *E. coli*) Figura 5.

La sensibilidad antimicrobiana tuvo una amplia variación; la mayor sensibilidad fue reportada como sigue: ceftazidima 6 cultivos (33.3%), gentamicina 3 cultivos (16.6%), cefepima 2 cultivos (11.1%), ciprofloxacina 2 cultivos (11.1%), piperacilina 1 cultivo (5.5%), amikacina 1 cultivo (5.5%), ampicilina 1 cultivo (5.5%), aztreonam 1 cultivo (5.5%). La menor sensibilidad antimicrobiana fue como sigue: amikacina 11 cultivos (61.1%), ceftriaxona 3 cultivos (16.6%), gentamicina 2 cultivos (11.1%) y ceftazidima 1 cultivo (5.5%). La resistencia fue variable: ceftriaxona 5 cultivos (27.7%), cefalotina 4 cultivos (22.2%), cefotaxima 3 cultivos (16.6%) amoxicilina 2 cultivos (11.1%), piperacilina 1 cultivo (5.5%), ceftazidima 1 cultivo (5.5%), cefuroxima 1 cultivo (5.5%), sin reporte 1 cultivo (5.5%). En la Cuadro 1 se describen en forma individual al patógeno, la sensibilidad y las resistencias.

Las complicaciones posquirúrgicas tempranas (menores de un mes) se presentaron en 11.1% de los pacientes (n = 5), de los cuales 80% (n = 4) tuvieron infección de la herida a nivel umbilical (IU) y 20% (n = 1) dehiscencia de herida umbilical (DHU). A estos pacientes se les tomó cultivo reportándose 60% (n = 3) con desarrollo de *S. aureus* sensible a ceftazidima (los tres con IU) y 40% (n = 2) sin desarrollo bacteriano (1 DHU y 1 IU); de los pacientes con complicaciones y desarrollaron bacteriano de *S. aureus* sólo uno había desarrollado bacterias en el cultivo de bilis (*E. coli*). De los pacientes que presentaron complicaciones 3 tenían obesidad (2 IU, 1 DHU), 1 diabetes mellitus tipo 2 (1 IU) y 1 no tenía comorbilidades (IU).

El análisis estadístico arrojó un coeficiente de correlación para litiasis vesicular y desarrollo bacteriano de 0.54, al realizarse la transfor-



Cuadro 1. Cultivos y sensibilidad antimicrobiana

No.	Sujeto	Bacteria	Menor sensibilidad	Mayor sensibilidad	Mayor resistencia
1	1	<i>E. coli</i>	Amikacina >12	Piperacilina < 6	Cefalotina > 10
2	7	<i>E. cloacae</i>	Amikacina > 16	Cefepima < 8	Amoxicilina > 17
3	10	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 14	Ciprofloxacina < 4	Ceftriaxona > 8
4	12	<i>P. aeruginosa</i>	Ceftriaxona > 8	Aztreonam < 8	Amoxicilina > 11
5	13	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 11	Gentamicina < 8	Cefalotina > 9
6	15	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 11	Ceftazidima < 4	Cefalotina > 8
7	22	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 11	Gentamicina < 8	Cefalotina > 8
8	29	<i>S. aureus</i>	Gentamicina > 9	Cefepima < 6	Piperacilina > 16
9	30	<i>E. coli</i>	Amikacina > 11	Ampicilina < 8	Cefuroxima > 9
10	32	<i>P. aeruginosa</i>	Ampicilina > 16	Ceftazidima < 4	Ceftriaxona > 32
11	33	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 16	Ceftazidima < 4	Cefotaxima > 32
12	35	<i>S. aureus</i>	Gentamicina > 8	Amikacina < 8	Ceftriaxona > 8
13	36	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 16	Ceftazidima < 4	Cefotaxima > 32
14	37	<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima > 8	Ciprofloxacina < 1	Ceftriaxona > 32
15	39	<i>E. cloacae</i>	Amikacina > 4	Gentamicina < 1	Ceftazidima > 16
16	40	<i>P. aeruginosa</i>	Amikacina > 16	Ceftazidima < 4	Ceftriaxona > 32
17	41	<i>E. coli</i>	Ceftriaxona > 8	Ceftazidima < 1	-----
18	42	<i>E. coli</i>	Ceftriaxona > 16	Ceftazidima < 4	Cefotaxima > 16

mación z de Fisher el valor de α fue de 0.04 ($p = 0.4$) y una oportunidad relativa 1:2.5 para litiasis vesicular y cultivo positivo.

DISCUSIÓN

El desarrollo bacteriano en pacientes con litiasis en la vía biliar es frecuente, como lo han demostrado en diversas publicaciones el doctor Csendes y diversos autores;^{7,11-16} sin embargo, este estudio es pionero en informar los cultivos producto de un abordaje laparoscópico en pacientes con litiasis vesicular sintomática pura, sin evento inflamatorio agudo agregado y sin conversión a cirugía abierta. El de Truedson¹⁷ fue un estudio similar pero incluyó pacientes con colecistitis aguda litiásica y reportó desarrollo bacteriano en 17.7% de los pacientes con afección no aguda de la vesícula y 58.8% en colecistitis aguda; reportó además alta incidencia de morbilidad posoperatoria e infecciones de la herida en pacientes con desarrollo bacteriano subsecuente. Se considera, en forma general, que la presencia de bacterias en la bilis (bactibilia) es

de 10 a 20% en pacientes con litiasis vesicular y hasta de 70% en pacientes con coledocolitiasis.¹⁸ Morris reportó una prevalencia de 15.6% de cultivos con desarrollo bacteriano en 128 pacientes a quienes les realizó colecistectomía laparoscópica, incluyó en ese reporte pacientes con conversión a cirugía abierta, infecciones del tracto biliar y con intervenciones previas en la vía biliar (ejemplo: colangiopancreatografía retrograda endoscópica). Utilizó profilaxis con metronidazol y cefuroxima en la inducción anestésica pero no reportó el tipo de bacterias desarrollado; identificó como factores de riesgo para bactibilia: coledocolitiasis, cirugía de urgencia y edad mayor de 70 años.¹⁹ Es conocido de diversos estudios que las bacterias que colonizan la bilis son aerobias gramnegativas, predominan las especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* sp y *Enterobacter*.^{20,21,22} Nuestro estudio reporta una prevalencia de 40% de bactibilia en un abordaje puramente laparoscópico y sin utilizar antibióticos hasta después de la extracción de la vesícula. Las bacterias que se desarrollaron fueron gramnegativas con excep-

ción de un cultivo con desarrollo de *S. aureus* que se presume fue debido a contaminación de la muestra. A pesar que la colecistectomía se considera una cirugía limpia se utiliza, en forma habitual, profilaxis antibiótica. Hay evidencia de que la profilaxis no es necesaria en la colecistectomía laparoscópica,²³⁻²⁷ sin embargo un metanálisis concluyó que se necesitaban más estudios y con mayor poder para demostrarlo.²⁸ Los que están a favor de no utilizar profilaxis sostienen que las complicaciones como infección de la herida quirúrgica son independientes de la presencia de bacteriemia y que los cultivos que se obtienen de las heridas quirúrgicas desarrollan gérmenes diferentes a los de la bilis.²⁹ Nuestra tasa de complicaciones fue de 11.1%, todas en el sitio del puerto umbilical, con desarrollo bacteriano de cultivo de herida quirúrgica en 3 pacientes; cocos grampositivos de los cuales sólo uno había presentado previamente bacteriemia (*E. coli*) pero desarrolló una bacteria diferente (*S. aureus*). No hubo complicaciones mayores.

CONCLUSIONES

La litiasis vesicular y las bacterias en la bilis son una asociación frecuente. Nuestro estudio mostró mayor prevalencia que la reportada en la literatura y consideramos que puede deberse a la utilización de profilaxis después de obtener la bilis vesicular. Consideramos, además, que las características de la población de nuestro estudio son en general aplicables a la población mexicana, pero son necesarios más estudios para comprobar si hay variabilidad de región a región en nuestro país. Este estudio prueba que un gran porcentaje de pacientes con litiasis vesicular tienen bacterias en la bilis; encontramos una gran variabilidad y sensibilidad a los antibióticos de los patógenos desarrollados y el desarrollo bacteriano no parece influir en el resultado final de la cirugía en términos de complicaciones infecciosas, aunque aún debe determinarse si es necesaria la profilaxis con antibióticos en la

colecistectomía laparoscópica. Nuestra recomendación es utilizar una dosis de antibióticos con cobertura para gramnegativos hasta que no exista evidencia sólida que pruebe lo contrario.

REFERENCIAS

1. Everhart JE, Yeh F, Lee ET, Hill MC, Fabsitz R, Howard BV, et al. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. *Hepatology*, 2002;35:1507-1512.
2. Méndez-Sánchez N, Jessurum J, Ponciano-Rodríguez G, Alonso de Ruiz P, Uribe M, Hernández-Ávila M. Prevalence of gallstone disease in México. A necropsy study. *Dig Dis Sci*, 1993;38:680-683.
3. González HM, Bastidas RB, Panduro CA. Factores de riesgo en la génesis de la Litiasis Vesicular, Investigación en Salud [en línea] 2005, VII (Marzo-Sin mes) : [Fecha de consulta: 8 de octubre de 2014] Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14220648003>> ISSN 1405-7980
4. Portincasa P, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP. Cholesterol crystallisation in bile. *Gut*. 1997;41:138-141.
5. Thistle JL. Pathophysiology of bile duct stones. *World J Surg*. 1998;22:1114-1118
6. Swidsinski A, Ludwig W, Pahlig H, Priem F. Molecular genetic evidence of bacterial colonization of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1995; 108 (3): 860-864.
7. Csendes A, Fernández M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg* 1975; 129: 629-631.
8. Reynolds W Jr. The first laparoscopic cholecystectomy. *JLS* 2001;5(1):89-94.
9. Mosimann F. Laparoscopic cholecistectomy has become the new gold standard for the management of symptomatic gallbladder stones. *Hepatogastroenterology* 2006; 53 (69):1.
10. Sain AH. Laparoscopic cholecistectomy is the current "gold standard" for the treatment of gallstones disease. *Ann Surg* 1996;224(5):689-690.
11. Roa I, Ibacache G, Carvallo J, Melo A, Araya O, De Aarétxabala XU. Estudio bacteriológico de la bilis vesicular en un área de alto riesgo de cáncer vesicular. *Rev Méd Chile* 1999;127:1049-1055.
12. Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, Díaz JC. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. *Hepato-gastroenterology* 1989;36:132-137.
13. Csendes A, Becerra M, Burdiles P, Demian I, Bancalari K, Csendes P. Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease. *Eur J Surg* 1994;160:363-367.



14. Csendes A, Burdiles P, Díaz JC, Maluenda F, Ferrario M, Compan A. Bacteriological studies of liver parenchyma in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepato-gastroenterology* 1995;42:821-826.
15. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Díaz JC, Mitru M. Simultaneous bacteriological assessment of bile from gallbladder and common bile duct in controls and patients with gallstones and common bile duct stones. *Arch Surg* 1996;131:189-194.
16. Csendes A, Mitru N, Maluenda F, Díaz JC, Burdiles P, Csendes P, Piñones G. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepato-gastroenterology* 1996;43:800-806.
17. Truedson H, Elmros T, Holm S. The incidence of bacteria in gallbladder bile at acute and elective cholecystectomy. *Acta Chir Scand*. 1983;149(3):307-313.
18. Badia MJ, Williamson CN. Antibióticos e infección biliar. *Cir Esp* 2004;76(4):203-206.
19. Morris-Stiff GJ, O'donohue P, Ogunbiyi S, Sheridan WG. Microbiological assessment of bile during cholecystectomy: is all bile infected?. *HPB* 2007;9:225-228.
20. Keighley MR, Drysdale RB, Quoraishi AH, Burdon DW, Alexander-Williams J. Antibiotics in biliary disease: the relative importance of antibiotic concentrations in the bile and serum. *Gut* 1976;17(7):495-500.
21. Reiss R, Eliashiv A, Deutsch AA. Septic complications of bile cultures in 800 consecutive cholecystectomies. *World J Surg* 1982;6:195-199.
22. Thompson JE, Benninon RS, Doty JE, Muller EIL, Pitt HA. Predictive factors of bactibilia in acute cholecystitis. *Arch Surg* 1990;125:261-264.
23. Tocchi A, Lepre L, Costa G, Liotta G, Mazzoni G, Maggiolini F. The need for antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2000;135:67-70.
24. Koc M, Zulfikaroglu B, Kece C, Ozalp N. A prospective randomized study of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 2003;17:1716-1718.
25. Kuthe SA, Kaman L, Verma GR, Singh R. Evaluation of the role of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized trial. *Trop Gastroenterol* 2006;27(1):54-57.
26. Choudhary A, Bechtold ML, Puli SR, Othman MO, Roy PK. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1847-1853.
27. Chang WT, Lee KT, Chuang SC, Wang SN, Kuo KK, et al. The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2006;191(6):721-725.
28. Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD005265. doi: 10.1002/14651858.CD005265.pub2.
29. Harling R, Moorjani N, Perry C, MacGowan AP, Thompson MH. A prospective, randomized trial of prophylactic antibiotics versus bag extraction in the prophylaxis of wound infection in laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82:408-410.