

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Efectividad de la profilaxis antibiótica en el curso de la colecistectomía laparoscópica electiva. Revisión sistemática de la literatura*

Systematic review on the effectiveness of antimicrobial prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy

Drs. NATANIEL CLAROS^{1,2}, CARLOS MANTEROLA^{2,3}, MANUEL VIAL^{2,3}, ANTONIO SANHUEZA^{2,4}. GRUPO MINCIR

¹Departamento de Cirugía, Hospital Obrero Nº 1, Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia. ²Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina. ³CIGES (Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia), ⁴Departamento de Matemáticas, Facultad de Ingeniería. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Tesis para la obtención del grado de Magister en Ciencias Médicas mención Cirugía.

RESUMEN

Introducción: El uso de la profilaxis antibiótica (PA) es una práctica común en cirugía, sin embargo, su indicación en la colecistectomía laparoscópica electiva (CLE) es controversial. El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la PA en CLE en relación a incidencia de infección del sitio operatorio (ISO). **Material y método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RS), analizando ensayos clínicos aleatorios (ECA) y estudios de cohortes (EC), cuya población fueran sujetos mayores de 18 años sometidos a CLE en quienes se comparara el uso de un esquema de PA vs. placebo. Se consultaron las bases de datos Cochrane, MEDLINE, SciELO y LiLACS, a través de términos MeSH, palabras libres y términos booleanos. La calidad metodológica de los estudios fue valorada mediante la aplicación del score MINCIR cuya puntuación fluctúa entre 6 y 36 puntos. Se aplicó estadística descriptiva, meta-análisis para la comparación de grupos y análisis de sensibilidad. **Resultados:** Se analizaron 10 artículos que generaron 11 estudios comparativos (9 ECA y 2 EC). La mediana de la calidad metodológica de los estudios analizados fue de 18,5 puntos. La población de los estudios es de 2271 pacientes (1196 con PA y 1077 con placebo). No se verificaron diferencias estadísticamente significativas en las variables edad, peso, tiempo quirúrgico ni estancia hospitalaria en los grupos en estudio. El meta-análisis dió un odds ratio final de 0,726 (IC de 95% de 0,429 - 1,226); y el análisis de sensibilidad excluyendo los EC, un OR de 0,954 (IC de 95% de 0,480 - 1,897); es decir que, en ambas situaciones, no se estableció un efecto protector del uso de PA sobre el desarrollo de ISO en pacientes sometidos a CLE. **Conclusión:** La evidencia encontrada en esta RS no sustenta el uso de PA en CLE.

PALABRAS CLAVE: : **Colecistectomía laparoscópica, profilaxis antimicrobiana, meta-análisis, revisión sistemática.**

*Recibido el 28 de Abril de 2007 y aceptado para publicación el 25 de Junio de 2007.

Correspondencia: Dr. Carlos Manterola
Casilla 54-D, Temuco, Chile.
Fax: 56-45-325761
email: cmantero@ufro.cl

SUMMARY

Background: Antimicrobial prophylaxis is a common practice in surgery. However its indication in elective laparoscopic cholecystectomy is controversial. **Aim:** To determine the effectiveness of antimicrobial prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. **Material and methods:** Systematic literature review of clinical trials and cohort studies in subjects over 18 years of age, comparing the effect antimicrobial prophylaxis versus placebo in the incidence of operative site infections. Cochrane, MEDLINE, Scielo and LiLACS databases were consulted. The methodological quality of studies was assessed using the MINCIR score, that ranges from 6 to 36. **Results:** Nine clinical trials and two cohort studies were analyzed. The mean MINCIR score of the studies was 18.5. The total population of all studies were 2271 patients (1196 receiving antimicrobial prophylaxis and 1077 receiving placebo). Both groups were comparable in age, weight, surgical time and length of hospital stay. The meta analysis gave a final odds ratio for the risk of infection of 0.73 (95% confidence interval 0.43-1.23). Sensitivity analysis, excluding cohort studies gave an odds ratio of 0.95 (95% confidence interval 0.48-1.9). Thus, in both situations no protective effect of antimicrobial prophylaxis on operative site infections was demonstrated. **Conclusions:** This systematic review does not support the use antimicrobial prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy

KEY WORDS: **Cholecystectomy, antimicrobial prophylaxis, operative site infection.**

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 10 a 15% de la población adulta desarrolla colelitiasis en algún momento de su vida, lo que se traduce en 1 millón de personas que anualmente son diagnosticadas con dicha patología y por ende existen más de 20 millones de personas con patología litiasica vesicular en Estados Unidos¹. Tiene mayor prevalencia en mujeres y está asociada con varias condiciones como embarazos reiterados, obesidad o pérdida de peso brusca²⁻³.

Por lo tanto la colelitiasis constituye mas del 60% de internaciones y cirugías de un servicio de cirugía general que, de no operarse pueden complicarse con cólicos biliares, colecistitis aguda, litiasis de la vía biliar principal, pancreatitis aguda o incluso, con el desarrollo de cáncer de la vesícula biliar¹.

Al finalizar la década de los ochenta, Dubois publicó la primera serie de pacientes colecistectomizados por celioscopia⁴ iniciando el desarrollo tecnológico de la cirugía laparoscópica. En los inicios de los años noventa, la colecistectomía laparoscópica (CL), se había impuesto a la cirugía abierta^{5,6}, estableciéndose como el "estándar de referencia en el tratamiento de la litiasis sintomática"^{1,7}. Sin embargo, la indicación de PA como norma en la cirugía abierta⁸, ha sido motivo de controversia con el advenimiento de la CL, en especial de la colecistectomía laparoscópica electiva (CLE)⁹.

Si bien es cierto que existen artículos que apoyan el no uso de PA durante la CLE debido a que la prevalencia de infección del sitio operatorio (ISO) es menor al 1%^{10,11}, la costumbre de usar PA está aún arraigada en muchos cirujanos, incluso como

parte de protocolos de servicio; de hecho, existe evidencia en términos que alrededor del 79% de los pacientes sometidos a CLE reciben PA en el preoperatorio y 63% en el postoperatorio¹².

El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la PA en CLE, medida en relación a la incidencia de ISO.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Revisión sistemática de la literatura (RS).

Criterios de selección de los artículos: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios (ECA) y estudios de cohortes (EC), cuya población en estudio fueran pacientes mayores de 18 años de sometidos a CLE, que hubiesen recibido algún esquema de PA o placebo. No se aplicó restricción idiomática ni por año de publicación. Se excluyeron artículos contaminados con pacientes portadores de patología pancreática, maligna de la vía biliar y otras RS.

Variable de respuesta: Desarrollo de ISO, definida como la presencia de secreción purulenta proveniente de una incisión, independientemente si se hubiese constatado o no aislamiento bacteriano del material purulento¹³.

Variable de exposición: Uso de algún esquema de PA^{13,14} vs uso de placebo.

Co-Variables: Se consideraron datos demográficos de los pacientes (edad, género y peso), variables intraoperatorias (tiempo de cirugía, ruptura de la vesícula y derrame de bilis), comorbilidades (hipertensión arterial y diabetes mellitus), clasificación de ASA y esquema de PA utilizado.

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sensible en las bases de datos Cochrane,

MEDLINE, SciELO y LiLACS, utilizando términos MeSH ("Antibiotic Prophylaxis", "Laparoscopy"), palabras libres y el término booleano AND (accesado el 8 de agosto de 2006).

Metodología de la revisión: Los artículos seleccionados fueron sometidos a una pauta de análisis crítico de literatura¹⁵ y posteriormente a un análisis de calidad metodológica utilizando el score MINCIR¹⁶⁻¹⁸, escala cuyo puntaje puede fluctuar entre 6 puntos (estudio de mala calidad metodológica) y 36 puntos (estudio de excelente calidad metodológica), considerando 18 puntos como punto de corte para el constructo "buena calidad metodológica". Este procedimiento fue realizado independientemente por dos investigadores (NC, CM) con formación en epidemiología clínica y lectura crítica, de forma independiente, dirimiéndose las diferencias por consenso.

Plan de análisis: Se realizó un análisis exploratorio de los datos. Posteriormente se aplicó estadística descriptiva con cálculo de promedios, medianas, valores extremos y promedios ponderados. Posteriormente, se realizó un meta-análisis incluyendo las 11 series de pacientes (provenientes de 9 ECA y 2 EC. Finalmente, se aplicó un análisis de sensibilidad excluyendo los EC. Esta última fase se realizó en dos etapas, aplicando y no aplicando la prueba de calidad metodológica a los artículos en estudio. Se aplicó el test de homogeneidad de Breslow Day y se calcularon odds ratios y sus respectivos intervalos de confianza de 95% en cada una de las etapas antes descritas.

RESULTADOS

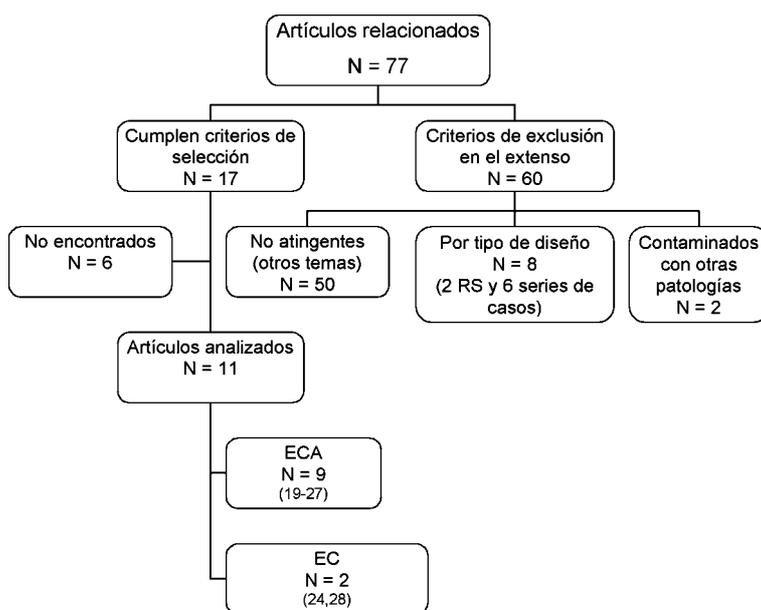
Se identificaron 77 artículos atingentes (ninguno en Cochrane, 70 en el MEDLINE, 3 en LILACS y 4 en búsqueda cruzada con SciELO), de los cuales se descartaron 60 por diversas razones, las que se pusieron de manifiesto después del análisis crítico de cada artículo (Figura 1). Finalmente, la muestra a estudio, quedó compuesta por 10 artículos (9 ECA¹⁹⁻²⁷ y 2 EC retrospectivas^{24,28}) que originaron 11 series de pacientes, pues uno de ellos se trata de un estudio bietápico caracterizado por una EC retrospectivo que posteriormente es continuado como un ECA y publicada como un solo artículo²⁴.

En relación al año de publicación se identificó una distribución heterogénea, destacando el período 1999 a 2001, en el que se publicó el 50% de los artículos analizados (Tabla 1).

La mediana de la calidad metodológica de los artículos analizados fue de 18,5 puntos (valores extremos de 15 a 32 puntos), reconociéndose dos artículos^{22,26} de buena calidad metodológica (32 y 27 puntos respectivamente) y 8 artículos entre 15 y 18 puntos.

Las 11 series de pacientes representan un total de 2273 pacientes (52,4% que recibieron PA y 47,6% tratados con placebo); con un 67,8% de género femenino y una distribución por edad, peso, tiempo de cirugía y estancia hospitalaria similar (Tabla 2).

Sólo en 3 artículos se reportó la variable "rup-



Un artículo generó dos estudios, pues fue publicado como EC retrospectiva y ECA²⁴

Figura 1. Estrategia de selección de los estudios primarios.

Tabla 1
DISTRIBUCION DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS
SEGÚN AÑO DE PUBLICACION

Año de publicación	Nº de artículos	(%)
1995	1	10
1996	0	0
1997	1	10
1998	0	0
1999	2	20
2000	2	20
2001	1	10
2002	0	0
2003	2	20
2004	0	0
2005	0	0
2006	1	10
Total	10	100,0

tura vesicular”, registrándose en el 24,1% del total de pacientes (25,6% en el grupo de PA vs 24,8% en el grupo placebo); por otra parte, en 5 artículos se reportó la variable “derrame de bilis”, la que se informó en el 19,0% del total de los pacientes (19,5% en el grupo de PA vs 19,3% en el grupo placebo). Solamente en un artículo se mencionó la eventualidad de posibles efectos adversos por el uso de PA²³, aunque en este, no se consignó si ocurrió, cual fue, que desenlace se observó ni como se trató.

En 9 de las 11 series analizadas se describe el esquema de PA utilizado y en dos de ellas no se consigna el antibiótico empleado. De los esquemas utilizados, destaca la cefazolina como el agente usado con mayor frecuencia (Tabla 3).

En el meta-análisis se determinó una heterogeneidad con un valor de $p=0,133$ y un odds ratio final de 0,726 (IC de 95% de 0,429-1,226) Figura 2.

En el análisis de sensibilidad, utilizando sólo los 9 ECA, se verificó una heterogeneidad con un

valor de $p=0,999$. En este punto se subdividió el estudio. Cuando se aplicó el escore de calidad metodológica se obtuvo un OR de 0,954 (IC de 95% de 0,480-1,897); y al omitir la evaluación de la calidad metodológica se verificó un OR de 0,913 (IC de 95% de 0,470-1,773). Es decir, en ninguna de las situaciones antes descritas, se constató que el uso de PA en pacientes sometidos a una CLE tenga efecto protector contra el desarrollo de una ISO.

DISCUSIÓN

La CL ha modificado muchos preceptos y doctrinas quirúrgicas largamente aceptadas por los cirujanos, como la sutura del lecho vesicular, el uso de drenajes, la restricción de la dieta y el alta precoz²⁹. Otra estrategia que al menos ha sido polémica en su indicación, es la PA. En ese sentido, la administración de un fármaco con fines profilácticos implica la probabilidad de la eliminación de agentes potencialmente infectantes sin alterar u ocasionar alteraciones en el huésped como alérgicas.

La administración de antibióticos en forma de profilaxis preoperatoria es la principal utilización de dichos fármacos, los que pueden no sólo generar reacciones adversas, sino que además, su uso lleva implícito un impacto económico. Además, el uso indiscriminado de antibióticos conlleva la creación de resistencia y toxicidad, por ende resulta valedero analizar si la PA es eficaz, efectiva y eficiente en términos de salud pública³⁰.

Por otra parte, el desarrollo de ISO en la CL, se ha asociado a diversos factores como el potencial impacto del neumoperitoneo sobre el sistema inmune, tanto a nivel de la respuesta inflamatoria peritoneal como sistémico, sobre infecciones pre-existentes; a aspectos técnicos relacionados con la esterilización del instrumental; y, a la rotura vesicular y el derrame de bilis o cálculos a la cavidad peritoneal²⁹. A pesar de todo ello, las frecuencias

Tabla 2
DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES CONTINUAS EN LOS ARTÍCULOS ANALIZADOS

Variable	PA	(Cálculo de promedios ponderados) placebo	P
Edad (años)	49,5 ± 1,5	49,9 ± 2,5	0,708
Peso (Kg.) *	69,0 ± 8,4	69,1 ± 9,0	0,994
Tiempo quirúrgico (min)**	73,3 ± 19,3	72,1 ± 18,8	0,909
Estancia hospitalaria (días)***	2,7 ± 1,5	2,8 ± 1,5	0,865

*Solo 5 artículos consignan el peso de los pacientes.

**Solo 7 artículos registran el tiempo quirúrgico.

***Solo 6 artículos consignan la estancia hospitalaria.

Tabla 3
ESQUEMAS DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA UTILIZADOS EN LOS ARTÍCULOS ANALIZADOS

Esquema utilizado	Nº de series	Nº pacientes con PA	Nº pacientes con placebo
Cefazolina 19,21,22,25,26	5	509	498
Cefotaxime 20,23	2	93	83
Sulbactam/cefoperazona 28	1	198	197
Cefuroxime 27	1	39	37
No descrito 24	2	357	262
Total	11	1196	1077

Un artículo generó dos estudios, pues fue publicado como EC y ECA²⁴.

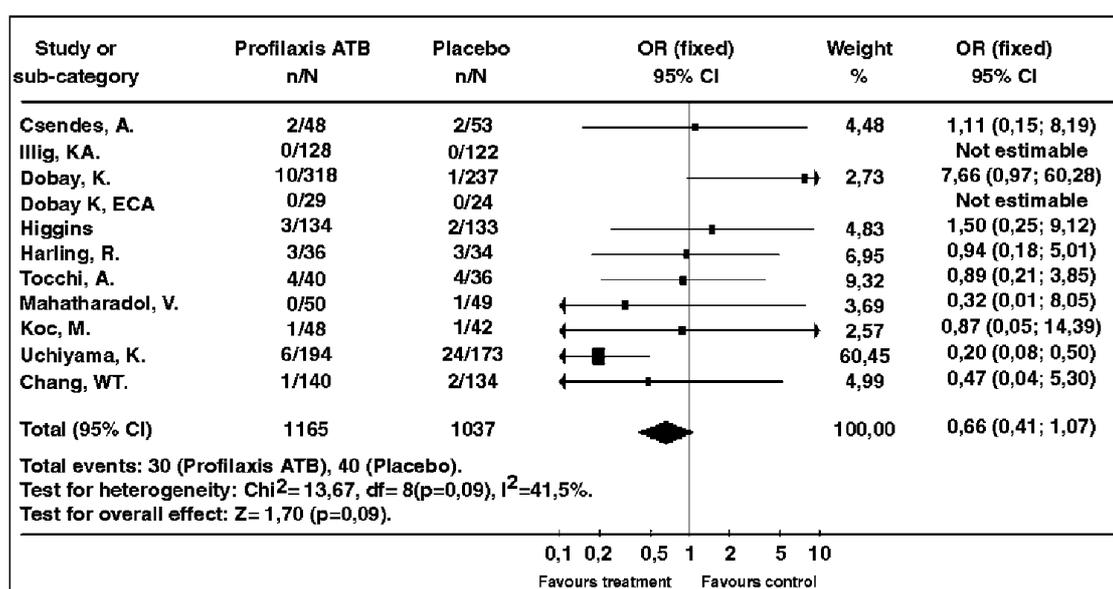


Figura 2. Meta-análisis de la variable "desarrollo de iso".

de ISO por CL reportada y comparada con la cirugía abierta que van de menos de 1% vs 3% respectivamente^{9,11,12,31}; por ende, la diferencia de efectos entre usar o no PA es tan pequeña que se requeriría de un ECA con un gran número de pacientes o una RS para poder aseverar o no dicho precepto, basándose en evidencia con validez interna y externa.

A pesar de la baja frecuencia del problema, la indicación de PA en CLE persiste como una práctica cotidiana y frecuente que llega en algunas series hasta el 79% de los sujetos operados. Sin embargo, un hecho que llama la atención, es que solo en el 1% la PA es administrada en el preoperatorio, mientras que en el 63% de los casos, se indica en el postoperatorio¹², lo que sugiere que la indicación se asocia fundamentalmente a diversas situaciones que ocurren en el curso de la CL que

finalmente motivan al cirujano a indicar su uso, incumpliendo de esta manera uno de los principios básicos del concepto de PA.

Otro hecho que se ha de considerar al momento de indicar PA en pacientes candidatos a CLE es que este procedimiento quirúrgico corresponde a cirugía limpia contaminada y que la contaminación intraoperatoria (que puede ser superior al 30%) secundaria a la ruptura de la vesícula biliar^{13,32}, no necesariamente ha de transformar esta cirugía en contaminada en todas aquellas oportunidades.

Es así como existe evidencia que sugiere que el uso de PA en CLE es innecesaria^{9,12}, generando controversia sobre la medida en cuestión. De hecho, uno de estos artículos es una RS que pone en evidencia que la reducción observada en el riesgo de desarrollar una ISO es modesta y que clínicamente no justifica el uso de la PA, lo que además

repercute en un costo adicional que sobrepasa de forma significativa el costo de curar a un paciente que desarrolle ISO⁹.

El resultado del meta-análisis de la variable respuesta incluyendo todos los artículos analizados en este estudio arrojó un OR final de 0,726 (IC del 95% de 0,429 - 1,226); por lo tanto, se puede señalar que la administración de PA no sería un factor protector de ISO en pacientes sometidos a CLE, pues el IC del 95% incluye el valor 1. Por otra parte, al eliminar los EC a través del análisis de sensibilidad se verificó que los valores prácticamente no se modifican; por ende, con los artículos analizados (nivel de evidencia tipo 1b y 2b) y la metodología empleada se puede concluir que no existe evidencia que respalde la tesis que la PA utilizada en CLE, disminuya la incidencia de ISO. Sin embargo, nos parece relevante destacar que la calidad metodológica de los estudios es adecuada en sólo dos de ellos, siendo los restantes de calidad regular debido a tamaños de muestra pequeños y no calculados, hechos fundamentales en la justificación de la diferencia de efectos que se pretende demostrar en un estudio comparativo; y este hecho no se superó con el tiempo, pues los dos mejores estudios fueron publicados en 1997 y 1999^{22,26}. A pesar de ello, la diferencia de calidad metodológica parece no afectar los resultados finales.

Comentario aparte es el hecho de no haber localizado artículos comparativos referentes al uso de PA en CL en colecistitis aguda ni en exploración laparoscópica de vía biliar, de lo que se desprende la necesidad de realizar ECA de buena calidad metodológica en estas áreas, en las que la polémica respecto del uso de PA continuará.

REFERENCIAS

- No authors listed. National institutes of health consensus development conference statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165: 390-398.
- Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 981-996.
- Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 527-533.
- Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H. Coelioscopic Cholecystectomy. Preliminary Report of 36 cases. *Ann Surg* 1990; 211: 60-62.
- McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN. Laparoscopic versus mini laparotomy cholecystectomy: a randomized trial. *The Lancet* 1994; 343: 135-138.
- Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS. Randomised controlled trial of laparoscopic versus minicholecystectomy: The McGill gallstone treatment group. *The Lancet* 1992; 340: 1116-1119.
- McMahon AJ, Fischbacher CM, Frame SH, MacLeod MC. Impact of laparoscopic cholecystectomy: a population-based study. *The Lancet* 2000; 356: 1632-1637.
- Meijer WS, Schmitz PIM, and Jeekel J. Meta-analysis of randomized controlled clinical trial of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990; 77: 283-290.
- Al-Ghnam R, Benjamin IS, Patel AG. Meta-analysis suggests antibiotic prophylaxis is not warranted in low-risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2003; 90: 365-366.
- Shea JA, Healy MJ, Berlin JA. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A Meta-Analysis. *Ann Surg* 1996; 224: 609-620.
- Shea JA, Berlin JA, Bachwich DR. Indications for and outcomes of cholecystectomy: a comparison of the pre and postlaparoscopic eras. *Ann Surg* 1998; 227: 343-350.
- McGuckin M, Shea JA, Schwartz JS. Infection and antimicrobial use in laparoscopic cholecystectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 224: 609-620.
- Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J. The European experience with Laparoscopic Cholecystectomy *Am J Surg* 1991; 161: 385-387.
- Giger, UF, Michel JM, Opitz I, Inderbitzin DT, Kocher T, Krahenbuhl L, *et al.* Risk Factors for perioperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: Analysis of 22953 consecutive cases from the swiss association of laparoscopic and thoracoscopic surgery database. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 723-728.
- Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H. Revisión crítica de la literatura para artículos de terapia. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 604-609.
- Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Revisión sistemática de la literatura Propuesta metodológica para su realización. *Rev Chil Cir* 2003; 55: 204-208.
- Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H; the MINCIR Group. What is the methodologic quality of human therapy studies in ISI surgical publications? *Ann Surg* 2006; 244: 827-832.
- Manterola C, Busquets J, Pascual M, Grande L. What is the methodological quality of articles on therapeutic procedures published in *Cirugía Española*? *Cir Esp* 2006;79:95-100.
- Chang WT, Lee KT, Chuang SC, Wang SN, Kuo KK, Chen SJ, *et al.* The impact of prophylactic antibiotic on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *J Am Surg* 2006; 191: 721-725.
- Koc N, Zulfikaroglu B, Kece C, Ozalp N. A prospective randomized study of prophylactic antibiotic in elective laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1716-1718.
- Mahatharadol V. A reevaluation of antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 105-108.

22. Higgins A, London J, Charland S, Ratzler E, Clark J, Haun W. *et al.* Prophylactic antibiotic for elective laparoscopic cholecystectomy. Are they necessary? *Arch Surg* 1999; 134: 611-614.
23. Tochi 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. Dobay KJ, Freier DT, Albear P. The absent role of prophylactic antibiotic in low risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1999; 65: 226-228.
25. Csendes A, Silva A, Burdiles P, Diaz JC, Korn O, Maluenda F. Profilaxis antibiotica en colecistectomía laparoscópica: estudio prospectivo randomizado. *Rev Chil Cir* 1995 47: 145-147.
26. Illig KA, Schmidt E, Cavanaugh J, Krusch D, Sax HC. Are prophylactic antibiotic required for elective laparoscopic cholecystectomy? *J Am Coll Surg* 1997; 184: 353-356.
27. Harling R, Moorjani N, Perry C, MacGowan AP, Thompson MH. A prospective, randomised trial of prophylactic antibiotic versus bag extraction in the prophylaxis of wound infection in laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82: 408-410.
28. Uchiyama K, Kawai M, Onoshi H, Tani M, Kinoshita H, Ueno M *et al.* Preoperative antimicrobial administration for prevention of postoperative infection in patients with laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1955-1959.
29. Targarona EM, Balagué C, Knook MM, Trías M. Laparoscopic surgery and surgical infection. *Br J Surg* 2000; 87: 536-544.
30. Mediavilla A, Flores J, García-Lobo M. Farmacología de las enfermedades infecciosas: Principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. Jesús Flores (director) En *Farmacología Humana*. 3ª edición Págs. 1081-1083.
31. Richards C, Edwards J, Culver D. Does using a laparoscopic approach to cholecystectomy decrease the risk of surgical site infection. *Ann Surg* 2003; 237: 358-362.
32. Jones DB, Dunnegan DL, Soper NJ. The influence if intraoperative gallbladder perforation on long-term outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 977-980.