

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA



**APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN BASE A LAS DIRECTRICES DE TOKIO
2018 EN PACIENTES CON COLANGITIS AGUDA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO
ESPEJO PERÍODO ABRIL 2019 A ABRIL 2021**

**TESIS DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

Autor:

Gabriela Carolina Camacho Guillén

Director: Dr. Jaysoom Willeem Abarca Ruiz

Tutor metodológico: Ana María Troya, M.Sc

Quito, 2022

DEDICATORIA

Dedico mi tesis a Dios, por poner en mi camino a mi esposo Carlos, quien me ha brindado la comprensión, paciencia y el apoyo necesario durante todos los días de esfuerzo para lograr esta meta, por impulsar mi superación para vencer los retos y desafíos que se presentaron durante el tiempo de posgrado.

A mis padres Carmen y Efraín que me enseñaron y forjaron en mí valores como la dedicación, la disciplina y persistencia necesarios para enfrentar la vida y las responsabilidades que esta conlleva.

Finalmente, a mi ángel en el cielo, que fue la luz en medio de la oscuridad, la ilusión y esperanza que me dieron la fuerza suficiente para continuar y culminar uno de los sueños más importantes de mi vida.

Gabriela.

AGRADECIMIENTO

Agradezco al doctor Galo Pazmiño por su vocación de enseñanza y por crear las circunstancias necesarias para formar especialistas que puedan contribuir con la sociedad al cuidado de la salud de su gente.

Al doctor Jaysoom Abarca, quien ha sido un gran maestro y amigo, al recibirme por primera vez en un servicio de Gastroenterología, encargándose de guiarme y conducirme durante este camino hacia la obtención de mi título de especialista.

A la doctora Wendy Calderón por ser un ejemplo de amor y pasión por el cuidado y servicio a los pacientes y por tener palabras alicientes para quienes hemos tenido el privilegio de ser sus pupilos.

A la magister Ana María Troya, tutora metodológica, por brindarme sus conocimientos para la elaboración de esta investigación.

Para todos los maestros que he conocido en esta etapa de mi vida, para mis amigos, para las enfermeras y finalmente para mis amados pacientes, quienes me han permitido acceder a su intimidad, ver de frente la vulnerabilidad de su ser al encontrarse enfermos y sensibilizarme de la manera más sublime para crear el compromiso de prepararme cada día en función de curar o aliviar sus dolencias.

Gabriela.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	4
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	6
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE GRÁFICOS	9
RESUMEN	10
CAPÍTULO I	1
1. Introducción	1
CAPÍTULO II	3
2. MARCO TEÓRICO	3
COLANGITIS AGUDA.....	3
2.1. DEFINICIÓN	3
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	3
2.3. FISIOPATOLOGÍA	4
2.4. FACTORES DE RIESGO	6
2.5. ETIOLOGÍA.....	9
2.6. MICROBIOLOGÍA	10
2.7. RESISTENCIA BACTERIANA.....	11
2.8. DIAGNÓSTICO	14
2.9. GRAVEDAD.....	20
2.10. TRATAMIENTO	21
2.11. COMPLICACIONES	30
2.12. PRONÓSTICO.....	31
CAPÍTULO III	33
3. METODOLOGÍA	33
3.1. JUSTIFICACIÓN	33
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	35
3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	36
3.4. OBJETIVOS	37
3.4.1. OBJETIVO GENERAL:	37
3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	37
3.5. TIPO DE ESTUDIO:	37
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	37
3.7. POBLACIÓN Y MUESTRA	42
3.8. RECOLECCIÓN DE DATOS	43

	5
3.9. ANÁLISIS DE DATOS	43
3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS	44
CAPÍTULO IV	45
4. RESULTADOS	45
4.1. ANÁLISIS UNIVARIADO	45
4.1.1. Características sociodemográficas	45
4.1.2. Características clínicas	46
4.1.3. Hallazgos de exámenes de laboratorio.....	48
4.1.4. Características imagenológicas	50
4.1.5. Gravedad de la enfermedad	52
4.1.6. Características microbiológicas.....	52
4.1.7. Tiempo de realización de drenaje biliar	53
4.1.8. Complicaciones	54
4.2. ANÁLISIS BIVARIADO	56
4.2.1. Valores de GGT y realización de CPRE	56
4.2.2. Lugar de residencia y escala de gravedad.....	57
4.2.3. Escala de gravedad y estancia hospitalaria.....	57
4.2.4. Subtipos de colangitis aguda y cumplimiento de las directrices de Tokio 2018 para su tratamiento	58
4.2.5. Cumplimiento de las directrices de Tokio 2018 y estancia hospitalaria.....	58
4.2.6. Cumplimiento de las directrices de Tokio 2018 y mortalidad	59
CAPÍTULO V	60
5. DISCUSIÓN	60
6.1. CONCLUSIONES	65
6.2. RECOMENDACIONES	67
7. BIBLIOGRAFÍA:	68

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

CA: Colangitis aguda

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

IMC: Índice de masa corporal

IgA: Inmunoglobulina A

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TNF: Factor de necrosis tumoral

IL: Interleuquina

LPS: Lipopolisacáridos

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

BLEE: Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido

SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

PCR: Proteína C reactiva

FAL: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma-glutamil transferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa

BUN: nitrógeno ureico en sangre

TP: Tiempo de protrombina

INR: Relación normalizada internacional

PCT: Procalcitonina

PaO₂: Presión parcial de oxígeno

FIO₂: Fracción inspirada de oxígeno

TG18: Grupo de Tokio 2018

PAS: Presión arterial sistólica

EI: Endocarditis infecciosa

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Causas de colangitis aguda	10
Tabla 2. Criterios diagnósticos según Tokio 2018	19
Tabla 3. Escala de gravedad de la colangitis aguda	20
Tabla 4. Tratamiento antibiótico para colangitis grado I	24
Tabla 5. Tratamiento antibiótico para colangitis grado II	24
Tabla 6. Tratamiento antibiótico para colangitis grado III	25
Tabla 7. Tratamiento antibiótico para colangitis asociada a la atención médica	26
Tabla 8. Resumen de registro de signos vitales	48
Tabla 9. Resumen de hallazgos de exámenes de laboratorio	49
Tabla 10. Resumen disfunción renal y hematológica	55
Tabla 11. Resumen de comparación de muestras de valores de GGT antes y después de la CPRE	56
Tabla 12. Escala de gravedad según Tokio 2018 y zona de residencia	57
Tabla 13. Escala de gravedad según Tokio 2018 y estancia hospitalaria	57
Tabla 14. Subtipo de colangitis y cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento antibiótico y drenaje biliar según Tokio 2018	58
Tabla 15. Cumplimiento directrices de Tokio 2018 y estancia hospitalaria	59
Tabla 16. Cumplimiento directrices de Tokio 2018 y mortalidad	59

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1. Inmunología del colangiocito. Tomado de Chen et al,2008	5
Figura 2. Factores de riesgo para litiasis biliar. Tomado de ABRAHAM et al, 2014	6
Figura 3. Patógenos más comunes en la colangitis aguda. Tomado de Gadiyev, 2022	11
Figura 4. Índice de comorbilidad de Charlson. Tomado de Charlson et al, 2022	13
Figura 5. Manejo de la colangitis aguda. Tomado de Miura et al, 2018	23
Figura 6. Stent biliar. Tomado de Entezari et al, 2021	29
Figura 7. Selección de muestra de investigación	43
Figura 8. Distribución de pacientes por sexo	45
Figura 9. Distribución de pacientes por grupo étnico	45
Figura 10. Distribución de pacientes por zona de residencia	46
Figura 11. Registro de temperatura	46
Figura 12. Registro de frecuencia respiratoria	47
Figura 13. Registro de frecuencia cardíaca	47
Figura 14. Valores de PCT según escala de gravedad de colangitis aguda Tokio 2018	50
Figura 15. Distribución de pacientes por dilatación de colédoco por ecografía	50
Figura 16. Distribución de pacientes por patología biliar según colangiografía	51
Figura 17. Tamaño de los cálculos	51
Figura 18. Distribución de pacientes por gravedad según Tokio 2018	52
Figura 19. Distribución de pacientes por gravedad según resultado del hemocultivo	52
Figura 20. Distribución de pacientes por resistencia a antibióticos	53
Figura 21. Distribución de pacientes por tiempo de realización de CPRE	53
Figura 22. Distribución de pacientes por la PAFI	54
Figura 23. Distribución de pacientes por el INR	55
Figura 24. Distribución de pacientes por estancia hospitalaria	55
Figura 25. Distribución de pacientes por mortalidad al egreso	56

RESUMEN

Introducción: La colangitis aguda es una enfermedad con una mortalidad considerable, que tiene como principal etiología la litiasis biliar, causa importante de morbilidad en nuestra población, convirtiéndose en un problema de salud pública de interés. Centrando la atención en su tratamiento, ya que al realizar un drenaje biliar e iniciar un esquema antibiótico oportunos mejora su pronóstico y supervivencia. **Objetivo:** Determinar el grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento en base a las directrices de Tokio 2018 en pacientes con colangitis aguda en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo período abril 2019 a abril 2021. Se analizó variables relacionadas a características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, imagenológicas y microbiológicas. **Metodología:** Se realizó un estudio Descriptivo transversal. Con un universo de 103 pacientes, una vez obtenida la información con un instrumento de recolección de datos, para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático IBM SPSS Statistic v25. **Resultados:** Se analizaron 103 pacientes con colangitis aguda, correspondiendo 60,2% al sexo masculino y 39,8% al sexo femenino, El 59,2% de los pacientes presentó una enfermedad severa grado III, con valores promedio de procalcitonina más altos de 16,2 ng/ml. *Escherichia coli* se reportó en el 75% de los hemocultivos. Predominó la resistencia antibiótica para inhibidores de la betalactamasa con el 52,8%. El grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento fue del 47,6%. Dentro de las complicaciones asociadas reportadas están la disfunción del sistema respiratorio en el 52,4% y disfunción del sistema hepático en el 14,6%. La mortalidad fue del 11,7%. El incumplimiento de estas directrices se asoció con una estancia hospitalaria prolongada ($X^2=99,06$; $p\leq 0,001$) y con una mayor mortalidad ($X^2=8,38$; $p=0,004$). **Conclusiones:** Adoptar estas directrices de tratamiento pueden mejorar el pronóstico de los pacientes. Las resistencias bacterianas registradas deben ser consideradas al momento de escoger un esquema antibiótico. El valor de procalcitonina es un factor prometededor para predecir la gravedad de la colangitis aguda, sin embargo, se necesitan más estudios.

Palabras clave: Colangitis, infecciones bacterianas, guía de Tokio, nuevo modelo de severidad, tratamiento

ABSTRACT

Introduction: Acute cholangitis is a disease with considerable mortality, whose main etiology is biliary lithiasis, an important cause of morbidity in our population, becoming a public health problem of interest. Focusing attention on its treatment, since performing a biliary drainage and initiating an opportune antibiotic scheme improves its prognosis and survival. **Objective:** To determine the degree of adherence to treatment recommendations based on the Tokyo 2018 guidelines in patients with acute cholangitis in the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo from April 2019 to April 2021. Variables related to sociodemographic, clinical, laboratory, imaging and microbiological characteristics were analyzed. **Methodology:** A cross-sectional descriptive study was carried out. With a universe of 103 patients, once the information was obtained with a data collection instrument, the IBM SPSS Statistic v25 software package was used for statistical analysis. **Results:** 103 patients with acute cholangitis were analyzed, 60.2% were male and 39.8% were female. 59.2% of the patients presented severe grade III disease, with average procalcitonin values higher than 16.2 ng/ml. *Escherichia coli* was reported in 75% of blood cultures. Antibiotic resistance to beta-lactamase inhibitors predominated with 52.8%. The degree of adherence to treatment recommendations was 47.6%. Among the associated complications reported were dysfunction of the respiratory system in 52.4% and dysfunction of the hepatic system in 14.6%. Mortality was 11.7%. Non-compliance with these guidelines was associated with prolonged hospital stay ($\chi^2=99.06$; $p\leq 0.001$) and increased mortality ($\chi^2=8.38$; $p=0.004$). **Conclusions:** Adopting these treatment guidelines may improve patient prognosis. Recorded bacterial resistances should be considered when choosing an antibiotic scheme. Procalcitonin value is a promising factor to predict the severity of acute cholangitis, however, more studies are needed.

Key words: cholangitis, bacterial infections, Tokyo guidelines, new severity model, treatment.

CAPÍTULO I

1. Introducción

La colangitis aguda es el resultado de la obstrucción y la posterior infección de los conductos biliares. Su etiología puede ser benigna o maligna. Es una enfermedad con una tasa de mortalidad significativa que varía entre el 10 al 30%. Los criterios diagnósticos se basan en las manifestaciones clínicas caracterizadas por dolor abdominal en el hipocondrio derecho, ictericia y fiebre, además de los hallazgos de exámenes de laboratorio y de imagen. El pronóstico depende del momento del drenaje biliar, la administración de antibióticos y las comorbilidades del paciente. Si no se trata de forma oportuna, puede provocar complicaciones como sepsis con afectación multiorgánica e incluso la muerte (Ahmed, 2018; Akhtar et al., 2020; Navuluri et al., 2020).

Con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad y la evolución clínica de los pacientes se crearon las Directrices de Tokio, publicadas originalmente en el 2007 y posteriormente revisadas en el 2013 y 2018, que incluyen el proceso de diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el enfoque terapéutico. Para la colangitis grado I, la terapia con antibióticos es suficiente en la mayoría de los pacientes y si no responden inicialmente, se debe considerar el drenaje biliar. Para la colangitis grado II y III, está indicado el drenaje biliar temprano (Miura et al., 2018).

En pacientes con choque séptico, el inicio de la terapia antimicrobiana adecuada oportuna es crucial. El objetivo de los antibióticos es limitar la aparición de complicaciones, así como también permitir que los pacientes tengan procedimientos de drenaje biliar planificados y que no sean de emergencia, tratando de minimizar los riesgos asociados. La elección del antibiótico depende en gran medida de los datos de susceptibilidad local, así como de la gravedad de la enfermedad. Al seleccionar un esquema empírico, se debe tomar en cuenta la incidencia de bacterias resistentes. En las directrices de Tokio 2018 se establecen antimicrobianos basados en estudios de investigación previos con reportes de cultivos, de los cuales el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (Gomi et al., 2018).

El drenaje biliar es el eje principal del tratamiento de la colangitis aguda y tiene un impacto significativo en la mortalidad, descendiendo después de su realización temprana del 50% hasta menos del 10%. La mejor manera de hacerlo es mediante la colangiopancreatografía retrógrado endoscópica (CPRE).

Fomentar la adherencia a las directrices clínicas mejoran los procesos de atención de los pacientes; y su cumplimiento puede aumentar su supervivencia. Basado en lo antes mencionado, identificar la gravedad de la enfermedad y su tratamiento instaurado, así como también conocer los datos de microbiología local y patrones de resistencia, además de identificar las complicaciones en nuestro medio, permitirá optimizar recursos y brindar un mejor abordaje en el margen de la prevención y la terapéutica de esta enfermedad, a fin de reducir su morbimortalidad.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

COLANGITIS AGUDA

2.1. DEFINICIÓN

La colangitis aguda (CA) es la inflamación e infección que ocurre como resultado de la obstrucción parcial o completa del sistema de conductos biliares, condicionando niveles elevados de presión intraductal y el aumento de la carga bacteriana, favoreciendo así la traslocación de microorganismos y el paso de endotoxinas a la circulación sistémica, que puede causar compromiso multiorgánico. Es una entidad clínica heterogénea que tiene un patrón de presentación de leve a grave, de progresión rápida y potencialmente mortal, si no se reconoce a tiempo (Zimmer & Lammert, 2015).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La litiasis biliar se encuentra entre los padecimientos gastrointestinales más prevalentes en el mundo occidental y varía en las diferentes etnias, con tasas de incidencia en ascenso debido a la epidemia de la obesidad asociada. Es mucho más frecuente en nativos americanos (60-70%) e hispanos, pero menos común en asiáticos y afroamericanos. Según los datos nacionales citados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) la patología biliar constituyó la principal causa de morbilidad en el 2019 en Ecuador (Hakuta et al., 2019; Herrera, 2019).

Se ha descrito que entre un 10 a 15% de la población adulta desarrollará cálculos biliares y que de estos un 10 a 15% se formarán en el conducto biliar, teniendo hasta el 0,2 % el riesgo de presentar colangitis aguda, hombres y mujeres se ven afectados por igual (Ahmed, 2018; Mohan et al., 2021).

La CA se ha descrito como la segunda causa de bacteriemia adquirida en la comunidad y bacteriemia en pacientes adultos mayores (Masuda et al., 2022).

Al aumentar la esperanza de vida, las enfermedades pancreáticas y biliares se han convertido en problemas comunes en los ancianos. La edad promedio de los pacientes que presentan colangitis aguda es de 50 a 60 años.

Representa el 5% de todos los casos de shock séptico y el 10-29% de los casos de sepsis intraabdominal (T. W. Lee et al., 2022).

La mortalidad posterior a la reanimación del paciente, el uso de antibióticos y el drenaje biliar como enfoque de intervención temprana, ha disminuido del 50% al 10-30% en los últimos 30 años. Un estudio a gran escala indicó una tasa de mortalidad del 2,4 %, 4,7 % y 8,4 % para colangitis grado I, II y III, respectivamente (Gomi et al., 2018; Hudgi et al., 2022; Touzani et al., 2021).

2.3. FISIOPATOLOGÍA

El tracto biliar comprende una red compleja de conductos revestidos por células epiteliales secretoras/excretoras especializadas llamadas colangiocitos, que normalmente es estéril. Existen diferentes mecanismos defensivos para prevenir la colangitis, entre los que intervienen los factores bacteriostáticos mediante la acción de los ácidos biliares, factores antiadherentes con la producción de inmunoglobulina A (IgA) y la integridad de las mucosas, mediante la unión estrecha entre los colangiocitos, factores inmunitarios como las células de Kupffer que regulan la respuesta inflamatoria a través de la fagocitosis y factores mecánicos como el flujo normal de bilis que elimina cualquier bacteria hacia el duodeno. Por otro lado, el esfínter de Oddi previene el flujo retrógrado de este último hacia el sistema biliar.

Se han descrito la vía venosa portal y los microorganismos duodenales como fuente importante de llegada de bacterias relacionadas con infecciones hepatobiliares (Ahmed, 2018).

Se requieren dos factores principales para el desarrollo de CA: 1) obstrucción biliar y 2) crecimiento bacteriano en la bilis estancada. La reducción u obstrucción del flujo de bilis de forma prolongada, promueve la proliferación de bacterias. El aumento concomitante de la presión intraductal provoca a su vez la dilatación de los complejos de adhesión intercelular del epitelio, con la consecuente activación de sus receptores de reconocimiento de patógenos tipo Toll que desencadenan cascadas de señalización intracelular, iniciándose la respuesta inmunitaria y comunicación cruzada con otras células de defensa en el hígado. Se ha determinado que el umbral crítico de presión intrabiliar por

encima del cual se produce la traslocación de bacterias desde los sinusoides hepáticos y el espacio de Disse y el paso de endotoxinas a la circulación sistémica, mediante el drenaje venoso y linfático es >20-25cm H₂O₂, desencadenando bacteriemia y toxemia con liberación de mediadores inflamatorios, que condicionan falla multiórgano, shock séptico y en última instancia, la muerte. Existen otros factores que contribuyen con este suceso: el mal funcionamiento de las células de Kupffer y la disminución de la producción de IgA (Chen et al., 2008; Hudgi et al., 2022; S. H. Lee et al., 2022).

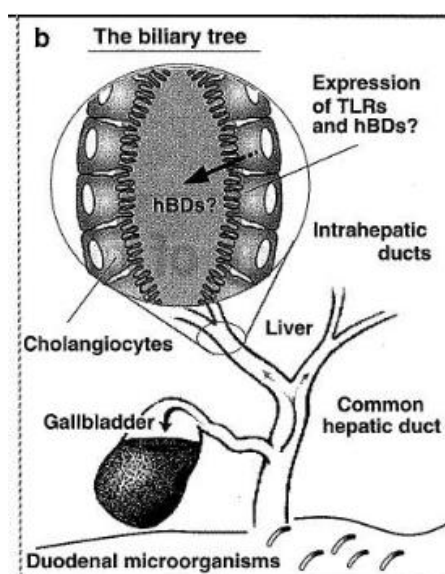


Figura 1. Inmunología del colangiocito. Tomado de Chen et al,2008

La CA se asocia con la activación de la inmunidad innata, a través de la acción de los neutrófilos que promueven la inflamación sistémica al secretar citocinas proinflamatorias y los linfocitos que regulan esta respuesta a medida que avanza la enfermedad, causando linfopenia, lo que lleva al Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y shock séptico en los casos graves. La relación neutrófilos/linfocitos refleja las respuestas inmunitarias e inflamatorias con mayor precisión que el recuento total de glóbulos blancos. Estudios clínicos confirman su sensibilidad para el diagnóstico y estratificación de la infección, sepsis y bacteriemia, así como su sólido valor predictivo y pronóstico.

Teniendo la capacidad de predecir el requerimiento de vasopresor y hemocultivo positivo (S. H. Lee et al., 2022).

Además de esto, la liberación sistémica de agentes inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF) y sus receptores, la interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-10 conduce a un marcado compromiso hemodinámico (Ahmed, 2018; Zimmer & Lammert, 2015).

La patogénesis de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas y grampositivas no es la misma. Los lipopolisacáridos (LPS) son componentes importantes de la membrana externa de las bacterias gramnegativas que causan enfermedad y disfunción orgánica. Los patógenos grampositivos pueden causar daño a los órganos al liberar exotoxinas y otros componentes bacterianos, como peptidoglicano y ácidos lipoteicoicos, que también pueden causar inflamación sistémica. La infección microbiana mixta es sinérgica y aumenta la gravedad de la enfermedad (Tian et al., 2022).

2.4. FACTORES DE RIESGO

La CA aguda se produce como consecuencia de la oclusión de los conductos biliares y la principal etiología de obstrucción es la colelitiasis, se han descrito como factores de riesgo para su desarrollo: el sexo femenino, pacientes en terapia hormonal, el estilo de vida sedentario asociado a la obesidad con una mayor ingesta de grasas (triglicéridos), la pérdida rápida de peso, consumo excesivo de alcohol que puede provocar cirrosis, diabetes mellitus, entre otros (Ahmed, 2018).

<p>Demographics Family history, female sex, increasing age, specific races (e.g., Chilean Indians, Mexican Americans, Pima Indians)</p> <p>Dietary Diet high in calories and refined carbohydrates, low in fiber and unsaturated fats; total parenteral nutrition</p> <p>Lifestyle Low-grade physical activity, pregnancy and multiparity, prolonged fasting, rapid weight loss</p> <p>Associated conditions Alcoholic cirrhosis, bariatric surgery, diabetes mellitus, dyslipidemia, estrogen therapy or use of oral contraceptives, gallbladder or intestinal stasis, hyperinsulinism, metabolic syndrome, obesity*</p> <p>*—Obesity defined as body mass index greater than 30 kg per m². Adapted from Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. <i>Lancet</i>. Copyright 2006;368(9531):234, with permission from Elsevier.</p>
--

Figura 2. Factores de riesgo para litiasis biliar. Tomado de ABRAHAM et al, 2014

Durante la adolescencia hasta antes de la menopausia las mujeres tienen más riesgo de desarrollar cálculos biliares que los hombres, pero en años posteriores la frecuencia de litiasis biliar es similar para ambos sexos. El uso de hormonas anticonceptivas y el embarazo están asociados con una mayor prevalencia de la enfermedad, y la razón de esto se atribuye a concentraciones más altas de progesterona y estrógeno en la sangre. La progesterona retarda el movimiento de la vesícula biliar y el estrógeno promueve la formación de cálculos de colesterol (Hjaltadóttir et al., 2020).

Las personas con sobrepeso son más propensas a desarrollar cálculos biliares, duplicándose el riesgo al ser el índice de masa corporal (IMC) mayor a 25, y se multiplica por siete con un IMC mayor a 45. Esto parece estar justificado por una mayor producción de colesterol y su secreción en la bilis, que luego puede sobresaturar y aumentar la probabilidad de formación de cálculos. Por otro lado, perder mucho peso en un corto período de tiempo generalmente después de someterse a operaciones por síndrome metabólico, como la manga o el bypass gástricos, también puede aumentar el riesgo de formación de litos. Al hacer dieta, las reservas de grasa del cuerpo disminuyen, el colesterol entra en circulación y se repite el ciclo ya descrito, además el vaciado de la vesícula biliar también se ve afectado debido a la reducción de la ingesta de alimentos, los pacientes experimentan un cambio en la secreción de hormonas, lo que afecta la contracción de la vesícula, produce un cambio en la circulación enterohepática y posiblemente una mayor resistencia al flujo de bilis (Hjaltadóttir et al., 2020).

Existe una asociación entre la diabetes mellitus (DM) y CA en pacientes con coledocolitiasis. La fisiopatología subyacente incluye dos hipótesis relacionadas con la alteración en el vaciamiento de la vesícula biliar: la primera es la neuropatía autonómica de la hiperglicemia, y la segunda es la secreción alterada de colecistoquinina en el yeyuno y su sensibilidad reducida. Ambos mecanismos conducen a la estasis de los contenidos biliares, incluidos los cálculos si están presentes, lo que posteriormente conlleva a un sobrecrecimiento bacteriano e infección. Así también la DM asociada a hiperglicemia reduce la actividad bactericida de los neutrófilos y afecta los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos. Además, se asocia con una menor incidencia de dolor abdominal y, por lo

tanto, puede causar un retraso en la búsqueda de atención médica y en el tratamiento. Otra implicación clínica derivada del control deficiente de la DM se asocia con el fallo de los órganos diana con un mayor riesgo de lesión renal aguda (Khoury & Sbeit, 2022; Mohan et al., 2021).

Se han descrito otros factores de riesgo para colangitis entre ellos: el cálculo del conducto biliar impactado, tabaquismo, edad avanzada (> 70 años), antecedentes de estenosis/obstrucción biliar, divertículo periampular, instrumentación biliar previa (CPRE/ colangiografía transhepática percutánea (CPTH) o exploración quirúrgica), antecedentes de bacteriemia y enfermedad neurológica (Akhtar et al., 2020; Yamashita et al., 2013; Yeom et al., 2010).

En pacientes con cálculos impactados la presión del conducto biliar generalmente es significativamente mayor a 30 cm H₂O ocasionando la ruptura de los mecanismos de barrera, lo que resulta en una mayor incidencia de septicemia y endotoxemia.

El tabaquismo está asociado con una variedad de funciones alteradas de los sistemas inmunitarios celular y humoral. El efecto de la nicotina puede estimular la liberación de catecolaminas y corticosteroides, mediadores que se cree que aumentan la cantidad de linfocitos CD8+ en el sistema inmunológico mediado por células, lo que suprime las defensas del huésped contra las infecciones.

Los pacientes ancianos a menudo presentan síntomas atípicos. Esto puede conducir a un diagnóstico erróneo o tardío, con una alta incidencia de colangitis grave. Las condiciones médicas concomitantes, hipotensión, alteración del sensorio e insuficiencia renal, tienen una mortalidad más alta, incluso después de someterse a un drenaje biliar exitoso (Yeom et al., 2010).

La CA a menudo puede recurrir en pacientes con un stent biliar, mientras esperan el tratamiento definitivo. El riesgo de oclusión del stent aumenta con el tiempo de permanencia y es causada principalmente por la formación de lodo biliar que consiste en una mezcla de compuestos como bilirrubinato y palmitato de calcio, fibras vegetales o proteínas, impulsada por la adhesión de bacterias a través de la producción de enzimas, como la beta-glucuronidasa y la fosfolipasa A1.

Además, cualquier catéter integrado en el organismo humano constituye un cuerpo extraño que influye en la flora bacteriana local. La relevancia clínica de este hecho radica en que la bilis recolectada de pacientes con stents tiene una incidencia significativamente mayor de *Enterococcus* spp. *Staphylococcus* spp. y *Clostridium* spp en comparación con la bilis de pacientes sin stent dato importante a considerarse para la cobertura del tratamiento antibiótico. Por lo tanto, los cambios de stent en un intervalo de 3 meses se realizan de forma rutinaria en la mayoría de los centros de endoscopia para evitar esta complicación (Schneider et al., 2014).

Por otro lado se ha planteado como hipótesis que la esfinterotomía endoscópica podría relacionarse con la recurrencia de la coledocolitiasis y colangitis, debido a que este agrandamiento “mecánico” del orificio del conducto biliar común con el consiguiente deterioro “patológico” de la función de barrera del esfínter de Oddi, permite el reflujo duodenal-biliar de bacterias (Han et al., 2021).

2.5. ETIOLOGÍA

La obstrucción del tracto biliar es más comúnmente causada por coledocolitiasis, seguida de las estenosis malignas (colangiocarcinoma, tumor de vesícula, duodeno, ampolla de Váter, páncreas o metástasis hepáticas). Otras causas descritas incluyen: postquirúrgica (lesión de vía biliar, obstrucción del stent biliar, posterior a CPRE puede ocurrir en 0.5% a 2.4% de los casos , estenosis de la anastomosis bilioenterica, disfunción de una coledocoduodenostomía “síndrome del sumidero”), parásitos (*Ascaris lumbricoides*, *Taenia saginata*), viral, compresión extrínseca(síndrome de Mirizzi), divertículo duodenal, estenosis papilar, colangitis esclerosante primaria, depósito de amiloide, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y colangiopatía (Ahmed, 2018; Zimmer & Lammert, 2015).

Tabla 1. Causas de colangitis aguda

Primario	Causas litiáticas	Colelitiasis
		Coledocolitiasis
		Hepatitis
		síndrome de Mirizzi
	Causas no litiáticas	Malignidad
		Estenosis biliares benignas
		Anomalías congénitas
		Colangitis esclerosante primaria
		colangitis autoinmune
		colangiopatía por SIDA
		Pancreatitis
		Divertículo duodenal (síndrome de Lemmel)
		Parásitos
Secundario	obstrucción del stent	
	Lesión del conducto biliar	
	Estenosis anastomótica bilioentérica	
	CPRE con drenaje incompleto	

Nota: Tomada de: Entezari et al, 2021

2.6. MICROBIOLOGÍA

La CA con bacteriemia está determinada por el resultado positivo de hemocultivos obtenidos al ingreso o dentro de las 24 horas posteriores al inicio del cuadro clínico, en pacientes hospitalizados.

Los principales patógenos aislados en los cultivos en orden de frecuencia son, dentro de las bacterias Gram negativas *Escherichia coli* (44.4 % a 57.4%), seguido de *Klebsiella* spp. (23% a 29.6%), y dentro de las bacterias Gram positivas los *Enterococos* spp. (4.3% a 9.4%). Sin embargo, los factores individuales del paciente, así como los patrones de resistencia locales, pueden aumentar la probabilidad de infección con enterobacterias resistentes, *Pseudomona aeruginosa* u otros patógenos difíciles de tratar (Jeong et al., 2022).

Hay que tener en cuenta peculiaridades específicas de la etiología, por ejemplo, la tasa notoriamente alta de aislamientos de *Candida* y *Enterococcus* en la población de colangitis esclerosante en pacientes críticos (Zimmer & Lammert, 2015).

A veces, las bacterias anaerobias como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* también pueden causar CA, particularmente en pacientes con instrumentación o cirugía biliar previa y en la población de edad avanzada.

Más común	Menos común
<i>Escherichia coli</i> (25-50%)	Especies de <i>Streptococcus</i> (6-9%)
Especies de <i>Klebsiella</i> (15-20%)	Especies de <i>Acinetobacter</i> (3%)
Especies de enterococos (10-20%)	Especies de estafilococos (2%)
Especies de <i>Pseudomonas</i> (4-14%)	<i>Clostridium perfringens</i>
Especies de <i>Enterobacter</i> (5-10%)	<i>Clonorchis sinensis</i>

Figura 3. Patógenos más comunes en la colangitis aguda. Tomado de Gadiyev, 2022

2.7. RESISTENCIA BACTERIANA

En la actualidad, la incidencia de infecciones resistentes a los antibióticos está aumentando y representa una amenaza para la atención sanitaria mundial, como resultado de la selección natural de bacterias. Dentro de las posibles razones están: una mayor exposición a los antibióticos debido a su uso excesivo y prolongado, lo que condiciona una estancia hospitalaria más larga, aumentando el riesgo a varias complicaciones bien documentadas, que incluyen neumonía, tromboembolismo

venoso y pérdida de masa muscular (especialmente en pacientes de edad avanzada) (Masuda et al., 2022).

Para seleccionar los antibióticos empíricos apropiados, son importantes la epidemiología regional y los patrones de resistencia, fundamentalmente a través de la monitorización de pruebas de antibiograma. Prestar una atención insuficiente a la resistencia a los antibióticos supondría una gran cantidad de gastos y complicaciones tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Se considera que la susceptibilidad aceptable de los antibióticos empíricos debe ser del 80% o más, y al menos del 70% o más. Datos han ilustrado que en aproximadamente el 44% de los pacientes, el régimen de antibióticos tuvo que ajustarse durante la estancia hospitalaria (Reiter et al., 2021; Shafagh et al., 2021).

Además, para la selección de un esquema de tratamiento, se debe considerar si la infección es de origen comunitario o asociado a los cuidados de la salud. La infección asociada a la atención médica se define como aquella que cumple con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: (1) presencia de un dispositivo invasivo en el momento de la admisión; (2) antecedentes de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o colonización; o (3) antecedentes de cirugía, hospitalización, diálisis o residencia en un centro de atención a largo plazo en los 12 meses anteriores a la fecha del cultivo y paciente con reporte de cultivo positivo obtenido 48 horas después del ingreso hospitalario. No solo los patógenos en general, sino también los factores del huésped, como el sexo masculino, exposición previa a antibióticos, la etiología de la oclusión biliar, el índice de comorbilidad de Charlson ≥ 5 , la inmunodeficiencia o las intervenciones biliares previas, pueden reflejar aspectos que pueden influir en la elección de la terapia con antibióticos (Jeong et al., 2022).

Conditions	Original CCI	Quan's "Updated Charlson"	Ghali CABG	Klabunde prostate	Klabunde breast	Chaundhury inpatients	Schneeweiss elderly	Elbhauser hospitalized patients
MI	1		1	1	3		1	
Peripheral vascular disease	1		2	1	1		1	1
Cerebrovascular disease	1		1	1			1	
CHF	1	2	4	2	2		1	1
Peptic ulcer disease	1							1
Diabetes	1			1	2		1	1
Chronic pulmonary disease	1	1		2	2		2	1
Connective tissue disease	1	1		3	3			1
Dementia	1	2					3	
Mild liver disease	1	2		2	3		2	1
Diabetes with end organ damage	2	1		2	2		2	1
Moderate or severe renal disease	2	4	3	2	4	2	3	1
Hemiplegia	2	2		1	3		1	
Any tumor without metastasis	2	2				2	2	1
Leukemia	2	2					2	
Lymphoma	2	2					2	1
Moderate or severe liver disease	3	4				2	3	
AIDS	6	4				3	6	1
Metastatic solid tumor	6	6					6	1
<i>Additional Elbhauser conditions</i>								
Arrhythmia								1
Coagulation								1
Fluid electrolyte								1
Alcohol dependence								1
Pulmonary circulation disorder								1
Hypertension								1
Hypothyroidism								1
Obesity								1
Weight loss								1
Anemia (blood loss)								1
Deficiency anemia								1
Drug abuse								1
Psychosis								1
Depression								1
Neurologic or degenerative disorder								1
Paralysis								1
Citations	39,225	2,849	296	1,644	1,644	309	1,569	7,361

MI, myocardial infarction; CHF, congestive heart failure.

Figura 4. Índice de comorbilidad de Charlson. Tomado de Charlson et al, 2022

En el pasado, la combinación de ampicilina y un aminoglucósido se consideraba la primera opción para el tratamiento de la infección del tracto biliar. Sin embargo, debido al aumento de la resistencia a la penicilina y la toxicidad renal de los aminoglucósidos, se cambió la terapia empírica. Las pautas actuales ahora recomiendan el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación o un agente basado en penicilina/inhibidor de betalactamasa.

En infecciones ocasionadas por bacilos gramnegativos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y las ureidopenicilinas, los carbapenémicos parecen ser la opción más segura. Sin embargo, el aumento de su uso promueve la resistencia de microorganismos. Se ha reportado resistencia por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con un 16,7% y carbapenemasas con 3,5%, que varían mucho de una región a otra. Por lo tanto, se recomienda

que se empleen de manera dirigida y restrictiva para minimizar la selección natural de bacterias resistentes (Kruis et al., 2020).

2.8. DIAGNÓSTICO

La CA puede manifestarse con una amplia variedad de presentaciones clínicas que tradicionalmente incluyen el reconocimiento de la triada de Charcot descrita en 1887 y que consta de alza térmica, ictericia y dolor abdominal en el hipocondrio derecho, reportado en el 70% de los enfermos. En casos graves se completa la pentada de Reynolds descrita en 1958 por la presencia de hipotensión arterial y alteración del estado de conciencia, sin embargo, estas herramientas tienen una utilidad limitada debido a su baja sensibilidad reportada alrededor del 36.3% que podría estar explicada por la presentación atípica, especialmente en los adultos mayores. Los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad han llevado a una reevaluación de los criterios diagnósticos (Hudgi et al., 2022).

Antes del 2007 no había pautas claras de diagnóstico y manejo para colangitis aguda y es a partir de esta fecha que se establecen las directrices derivadas de la Reunión de Consenso Internacional celebrada en Tokio y actualizada en 2013 y 2018, que toma en cuenta hallazgos: clínicos, de laboratorio y de imagen proponiendo un algoritmo de diagnóstico. Estas pautas han sido citadas por múltiples publicaciones y ha tenido un gran impacto en la práctica clínica e investigaciones previas, aumentando la sensibilidad diagnóstica al 98,1% y también permiten identificar a los pacientes cuyo pronóstico puede mejorar con el drenaje biliar temprano, detectando los verdaderos negativos, evitando la CPRE innecesaria con su potencial de complicaciones (Hudgi et al., 2022).

2.8.1. Criterios clínicos

En el diagnóstico de CA el examen físico puede mostrar fiebre, taquicardia, hipotensión, ictericia, sensibilidad en el hipocondrio derecho o epigastrio y alteración del estado neurológico, dependiente de la gravedad de la enfermedad.

2.8.2. Exámenes de laboratorio

Dentro de los exámenes de gabinete se debe solicitar pruebas de sangre que incluya: recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, proteína C reactiva (PCR), albúmina, fosfatasa alcalina (FAL), gamma-glutamyl transferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, tiempo de protrombina (TP) y relación normalizada internacional (INR); también se debe realizar una gasometría a fin de clasificar la gravedad (Miura et al., 2018).

Las enzimas hepáticas pueden permanecer dentro de parámetros de referencia incluso cuando están presentes *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales, especialmente si se limitan a segmentos hepáticos más pequeños (Pötter-Lang et al., 2021).

La elevación significativa de GGT y FAL pueden tardar entre 24 y 48 horas. La colestasis se produce por la disminución de captación y excreción de ácidos biliares y como resultado de la sepsis inducida por los lipopolisacáridos bacterianos o de la respuesta inmune a la infección (Ghenu et al., 2022).

La PCR es una proteína sintetizada principalmente en el hígado que se eleva cuando hay inflamación sistémica, en respuesta a la IL-6, a las 4 a 6 horas y alcanza su punto máximo a las 36-50 horas después del inicio de la injuria, siendo menos precisa para detección de sepsis (Jiang et al., 2020).

En los últimos años, la Procalcitonina (PCT), que puede detectarse antes que la PCR, se ha convertido gradualmente en un marcador sanguíneo específico de infecciones causadas por bacterias, parásitos y hongos, por lo que puede ser útil para diagnosticar pacientes con CA y sepsis. Investigaciones recientes, han demostrado que un nivel de procalcitonina superior a 2,2 ng/ml predice los casos de CA grave mejor que los biomarcadores tradicionales, lo que tiene significancia clínica para el establecimiento de los pacientes que se beneficiarían de un drenaje biliar urgente en el momento de la admisión, sin embargo, se necesitan más estudios a futuro. Algunas investigaciones recientes también han encontrado que las concentraciones de PCT en la presentación hospitalaria inicial se

correlacionan bien con la positividad del hemocultivo. Cuando se produce bacteriemia por gramnegativos, el nivel de PCT aumenta, mientras que el nivel de PCT se mantiene normal en el caso de la bacteriemia por estafilococos coagulasa negativos (Entezari et al., 2021; Jiang et al., 2020).

Otros predictores sugeridos para la gravedad de la colangitis aguda incluyen presepsina, IL-7, sin embargo, a pesar de su predictibilidad prometedora no se miden de forma rutinaria en todas las instituciones, y su costo es relativamente alto.

2.8.3. Cultivos

Las dos pruebas microbiológicas clave en caso de colangitis aguda son el hemocultivo y el cultivo de bilis.

Se deben obtener cultivos de bilis al comienzo de cualquier procedimiento y los hemocultivos es preferible tomarlos si hay fiebre alta. La identificación de los organismos causantes es esencial para el manejo de las infecciones biliares agudas. Las tasas positivas de cultivos de bilis oscilan entre el 28 % y el 93 % y para hemocultivos alrededor del 21-71%, en la población con colangitis. En el 20% de los casos, los hemocultivos pueden ser polimicrobianos (Zimmer & Lammert, 2015).

El argumento para el beneficio de la toma de hemocultivos en pacientes con infecciones agudas del tracto biliar es identificar microorganismos específicos y realizar pruebas de susceptibilidad en la era de la resistencia a los antimicrobianos. La mayoría de los aislamientos bacteriémicos informados son organismos que no se relacionan con el desarrollo de endocarditis infecciosa, por lo que no alteran la selección de regímenes de antibióticos. Sin embargo, se recomienda que los cultivos se tomen solo en infecciones de mayor gravedad cuando tales resultados puedan exigir cambios en la terapia.

2.8.4. Hallazgos de imagen

Al ser la colangitis aguda un proceso inflamatorio, su diagnóstico por imágenes es difícil, pero se pueden evaluar signos indirectos como la dilatación, oclusión/estenosis, así como el grosor de las paredes de los conductos biliares o cálculo de la vía biliar (Miura et al., 2018).

La dilatación del colédoco es causada por un deterioro del flujo de bilis. Generalmente se acepta una dilatación de 7 mm o más como punto de corte para fines clínicos y de investigación. Los rangos de medición varían según la modalidad de imagen, el sitio de medición a lo largo del conducto y los factores del paciente (p. ej., edad, antecedentes de colecistectomía). El límite superior normal para el diámetro del conducto biliar común es de 6 a 8 mm cuando se mide con ecografía transabdominal y de 8 a 10 mm con tomografía. Para ajustar por edad, se ha propuesto agregar 1 mm a la medición por década de vida después de los 60 años. Después de la colecistectomía, se ha informado que la dilatación asintomática del conducto biliar común de hasta 10 mm está dentro del rango normal. Sin embargo, algunos pacientes con colangitis aguda presentan inflamación del colédoco sin dilatación, lo que podría estar explicado por la presencia de lodo biliar (Rizvi et al., 2022; Tomizawa et al., 2017).

Se han descrito varias modalidades diagnósticas para obtener imágenes del tracto biliar, que albergan ventajas y desventajas.

a. Ecografía abdominal

La ecografía abdominal es el primer estudio que se debe realizar en pacientes con sospecha de colangitis para evaluar los cálculos biliares, el diámetro del conducto biliar y la exclusión de otras causas de infección abdominal y complicaciones, ya que ofrece como ventajas que es mínimamente invasiva, ampliamente disponible, simple y barata. Sin embargo, también presenta desventajas que incluyen el hecho de ser operador dependiente y que su resultado se puede alterar por la condición previa del paciente. Su sensibilidad es del 75 % para la coledocolitiasis cuando el colédoco está

dilatado, del 50 % cuando el colédoco es de calibre normal e incluso puede llegar desde el 22 al 40 % para cálculos pequeños o alojados cerca de la ampolla que no son evidenciados por la presencia de gas intestinal.

En situaciones particulares como en la ascariasis biliar, los hallazgos pueden revelar una imagen longitudinal típica de una estructura tubular hiperecoica, sin sombra acústica o una estructura hiperecoica redonda, con un centro hipoecoico (franja ecoica paralela). Otros hallazgos descritos son signos de 'tira', 'cámara de aire' y 'espagueti' (Rujeerapaiboon & Kaewdech, 2021).

b. Colangioresonancia

La colangioresonancia tiene una precisión en la detección de cálculos biliares de gran tamaño que supera el 90%, proporcionando una excelente visión general de la anatomía, puede evaluar el diámetro de conducto biliar intrahepático y extrahepático, así como caracterizar las estenosis. Para pacientes sin dilatación del colédoco, las técnicas de imágenes pueden permitir un diagnóstico preciso de colangitis aguda. En el 85 % de las CA, el colédoco aparece liso con un engrosamiento simétrico y también con realce de la pared, evidenciado las fases en T2 (Tomizawa et al., 2017).

Si se inyecta ácido gadoxético, la resonancia aporta simultáneamente información morfológica y funcional sobre el sistema hepatobiliar. Una de las principales ventajas es su naturaleza no invasiva y tiene como desventaja que no detecta litos de pequeño tamaño (Alizadeh, 2017; Zimmer & Lammert, 2015).

c. Ecoendoscopia o Ultrasonografía endoscópica (USE)

Permite diagnosticar bien la dilatación del conducto biliar, los cálculos pequeños y detección de transformaciones malignas. Se considera como un método de drenaje alternativo para los casos en los que ha fallado la CPRE. El drenaje biliar guiado por USE se divide en coledocoduodenostomía, hepaticogastrostomía y drenaje de vesícula biliar que pueden usarse en varios trastornos hepáticos

biliares obstructivos, cada uno con una alta tasa de éxito (93%, 97% y 100%, respectivamente) (Alizadeh, 2017).

La ecoendoscopia y/o CPRE pueden estar indicadas si es necesaria la citología por cepillado, la toma de biopsias y evaluación del colédoco prepapilar.

d. Tomografía

La tomografía computarizada tiene valor clínico en pacientes inestables y con sospecha de malignidad subyacente o sospecha de complicaciones como absceso hepático y post operatorios (Zimmer & Lammert, 2015).

Tabla 2. Criterios diagnósticos según Tokio 2018

A. Inflamación sistémica	e. Fiebre y/o escalofríos f. Analítica: Respuesta inflamatoria (Recuentos anormales de leucocitos, elevación de proteína C reactiva en suero y otros cambios que indican inflamación)
B. Colestasis	<ul style="list-style-type: none"> ● Ictericia ● Analítica: perfil hepático alterado (aumento de los niveles séricos de FAL, GGT, AST y ALT)
C. Imágenes	<ul style="list-style-type: none"> ● Dilatación biliar ● Evidencia de etiología (stent, lito, estenosis, etc.)
<p>Diagnóstico sospechoso: un componente en A más un componente en B o C Diagnóstico definitivo: un componente en A, un componente en B y un componente en C</p>	
Valores referenciales	
Fiebre	T >38°C
Evidencia de respuesta inflamatoria	
Leucocitos (×1000/μl)	<4 o >10
PCR (mg/dl)	≥1
Ictericia	Bilirrubina total ≥2 (mg/dl)
Pruebas de función hepática anormales	
FAL (UI)	mayor a 1,5 × Límite superior normal
GGT (UI)	mayor a 1,5 × Límite superior normal
AST (UI)	mayor a 1,5 × Límite superior normal
ALT (UI)	mayor 1,5 × Límite superior normal

Nota: Tomada de Miura et al, 2018

2.9. GRAVEDAD

El espectro del curso de la enfermedad va desde autolimitado hasta potencialmente mortal. Se estima que el 70% de los pacientes responde al tratamiento médico.

En la guía de Tokio 2018 se han establecido criterios de valoración de la gravedad de la colangitis aguda, los cuales son dinámicos y pueden variar de acuerdo a: 1) respuesta al tratamiento médico inicial; y 2) disfunción de órganos, trazando así un diagrama de flujo de actuación para toma de decisiones (Zimmer & Lammert, 2015).

Tabla 3. Escala de gravedad de la colangitis aguda

Colangitis aguda grado III (grave)	
Presenta alteración de uno de los siguientes sistemas:	
Sistema cardiovascular	hipotensión con requerimiento de vasopresores como norepinefrina o dopamina $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ por min
Sistema neurológico	alteración del estado de conciencia
Sistema respiratorio	Relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ menor a 300
Sistema renal	oliguria, creatinina sérica mayor a 2,0 mg/dl
Sistema hepático	TP-INR $>1,5$
Sistema hematológico	contaje de plaquetas menor a 100.000/mm ³
Colangitis aguda grado II (moderada)	
Presenta dos de las siguientes alteraciones:	
Contaje anormal de leucocitos	Mayor a 12 000/mm ³ , menor a 4 000/mm ³
Fiebre alta	Mayor o igual a 39°C
Edad	Mayor o igual a 75 años
Hiperbilirrubinemia	bilirrubina total mayor o igual 5 mg/dl
Hipoalbuminemia	Menor a Límite superior normal $\times 0,7$
Colangitis aguda grado I (leve)	
No cumple los criterios de colangitis aguda de las dos categorías II y III en el diagnóstico inicial	

Nota: Tomada de Miura et al, 2018

Otra forma de clasificar a la colangitis es la variante supurativa, su diagnóstico, se realiza cuando notamos que sale pus de la ampolla de Váter durante la CPRE y su presencia no siempre se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. A veces, los pacientes con colangitis aguda grave no tienen pus en el conducto biliar y los pacientes con colangitis supurativa no están gravemente enfermos.

2.10. TRATAMIENTO

En el manejo inicial de la colangitis es primordial establecer el estado general del paciente, de encontrarse en estado de shock, se debe iniciar su resucitación inmediata con soporte orgánico respiratorio/circulatorio y uso de vasoactivos. En todos los casos se administrarán líquidos intravenosos, uso de antibióticos y analgésicos y se programara el drenaje biliar emergente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.

Los analgésicos deben administrarse oportunamente en la fase inicial de la enfermedad. Los opioides como la morfina y otros agentes farmacológicos (no opioides y la pentazocina) provocan espasmo del esfínter de Oddi, incrementando la presión biliar, por lo que deben administrarse con cautela.

El tratamiento empírico de la colangitis representa una conjetura basada en el espectro y la probabilidad de los patógenos causantes y su susceptibilidad esperada a los antimicrobianos. El grupo de trabajo de Tokio ha emitido recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la literatura sobre ensayos clínicos, para el uso apropiado de antimicrobianos para infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas a la atención médica y estas son el uso cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam o carbapenémicos para el tratamiento empírico, cuya elección debe guiarse por los datos de susceptibilidad local y la gravedad de la infección, la cual debe ser ajustada a los microorganismos específicos identificados en los cultivos, evitando así el uso excesivo de agentes de amplio espectro. Para casos graves e infecciones nosocomiales se recomiendan agentes antipseudomonas y cobertura de enterococos. La importancia de la terapia con antibióticos se destaca por el hecho de que la terapia empírica inadecuada se asocia con una mayor mortalidad. Estas recomendaciones tienen como objetivo facilitar el manejo de la enfermedad y mejorar su pronóstico a fin de simplificar los procesos de atención médica (Kruis et al., 2020).

La colangitis aguda se considera una de las pocas emergencias gastrointestinales. Aunque aproximadamente el 70-80% de los pacientes con colangitis pueden controlarse o pueden mejorar con antibióticos. Hay múltiples factores a considerar en la selección de agentes antimicrobianos empíricos. Estos incluyen los organismos más comunes, epidemiología local y datos de susceptibilidad (antibiograma), características de los agentes tales como farmacocinética y farmacodinámica y toxicidades, función renal y hepática, historial de alergias y otros eventos adversos. Los antecedentes de uso de antimicrobianos son importantes porque la terapia reciente (<6 meses) aumenta en gran medida el riesgo de resistencia entre los organismos aislados (Gomi et al., 2018; F. Lee et al., 2015).

La penetración biliar de un agente antimicrobiano ha influido tradicionalmente en su selección. Sin embargo, hay datos clínicos y de laboratorio que muestran que la secreción de antibióticos en la bilis cae en picada a niveles bajos o nulos en el contexto de la obstrucción biliar, lo que cuestiona los beneficios teóricos de los compuestos biliares secretados para su elección (Zimmer & Lammert, 2015).

2.10.1. Diagrama de flujo para el manejo de la colangitis aguda

a. Grado I (colangitis aguda leve)

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con el uso de antibióticos es suficiente y no requieren drenaje biliar, sino se observa respuesta dentro de las 24 horas, el drenaje del tracto biliar debe ser inmediato.

b. Grado II (colangitis aguda moderada)

Está indicado el drenaje biliar endoscópico o percutáneo temprano.

c. Grado III (colangitis aguda grave)

La colangitis aguda grave o la colangitis tóxica está presente en el 5% de todos los casos.

El drenaje biliar endoscópico o percutáneo debe realizarse lo antes posible después de que el estado del paciente haya mejorado.

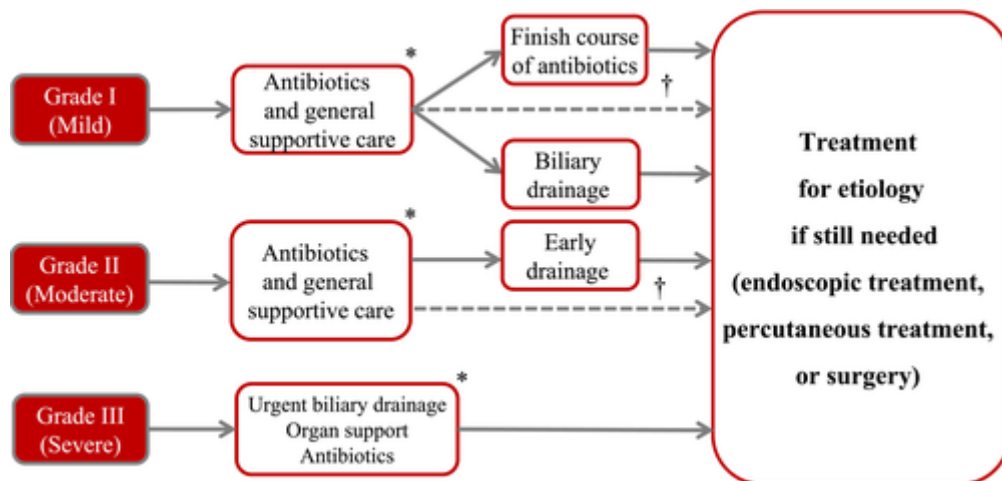


Figura 5. Manejo de la colangitis aguda. Tomado de Miura et al, 2018

2.10.2. Antibióticos

La administración de la antibioticoterapia debe iniciarse empíricamente lo antes posible en pacientes con CA y shock séptico, es decir, <1h. En aquellos casos con enfermedad menos aguda, la terapia debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores al diagnóstico, teniendo en ambos escenarios como objetivo principal limitar la respuesta inflamatoria local y sistémica, así como prevenir complicaciones. Permitiendo que los pacientes tengan procesos de drenaje electivos y no de emergencia y en mejores condiciones de salud (Gomi et al., 2018).

Los antibióticos empíricos deben cubrir tanto organismos gramnegativos como anaerobios.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico para colangitis grado I

Colangitis grado I	
Tratamiento a base de Penicilinas	No se recomienda ampicilina/sulbactam si la tasa de resistencia es >20 %.
Tratamiento a base de cefalosporinas	Cefazolina, o Cefotiam, o cefuroxima, o Ceftriaxona, o cefotaxima ± Metronidazol Cefmetazol, Cefoxitina, Flomoxef, Cefoperazona/sulbactam
Terapia basada en carbapenémicos	Ertapenem
Terapia basada en fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Pazufloxacina ± Metronidazol moxifloxacino

Nota: Tomada de Gomi et al, 2018

En TG18 no se recomienda ampicilina/sulbactam como terapia empírica si la susceptibilidad local es <80%. Se puede usar ampicilina/sulbactam o fluoroquinolonas si los resultados de las pruebas de susceptibilidad están disponibles, además se considera este último grupo de antibióticos en pacientes con alergia a los betalactámicos. La cefoxitina, el cefmetazol, el flomoxef y la cefoperazona/sulbactam son los agentes de las cefalosporinas que tienen actividad contra *Bacteroides* spp (Gomi et al., 2018).

Tabla 5. Tratamiento antibiótico para colangitis grado II

Colangitis grado II	
Terapia basada en penicilina	Piperacilina/tazobactam
Terapia basada en cefalosporinas	ceftriaxona, o Cefotaxima, o cefepima, o Cefozopran, o ceftazidima ± Metronidazol Cefoperazona/sulbactam
Tratamiento a base de carbapenémicos	Ertapenem
Tratamiento a base de fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Pazufloxacina ± Metronidazol moxifloxacino

Nota: Tomada de Gomi et al, 2018

En colangitis grado I y II, una vez controlada la fuente de infección, se recomienda una duración de 4 a 7 días de antibioticoterapia. Si la bacteriemia con cocos Grampositivos como *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. está presente, se recomienda una duración mínima de 2 semanas.

Tabla 6. Tratamiento antibiótico para colangitis grado III

Colangitis grado III	
Terapia basada en penicilina	Piperacilina/tazobactam
Terapia basada en cefalosporinas	cefepima, o Ceftazidima, o Cefozopran ± Metronidazol
Terapia basada en carbapenémicos	Imipenem/cilastatina, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
Terapia basada en monobactámicos	Aztreonam ± metronidazol

Nota: Tomada de Gomi et al, 2018

Los carbapenémicos parecen ser la opción más segura contra la mayoría de los bacilos gramnegativos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y las ureidopenicilinas. (Kruis et al., 2020).

Se recomienda vancomicina para cubrir *Enterococcus* spp. para pacientes con CA adquirida en la comunidad grado III, hasta que se disponga de los resultados de los cultivos, ya que una parte considerable de estos patógenos son potencialmente resistentes a cefalosporinas (Gomi et al., 2018).

En estudios previos las tasas de aislamiento de *Enterococcus* spp. fueron significativamente mayores en los episodios de colangitis con endoprótesis biliar y disfunción de Oddi (Saito et al., 2019).

En colangitis grado III. Si la bacteriemia con cocos Grampositivo, como *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. está presente, se recomienda una duración mínima de 2 semanas de tratamiento para disminuir el riesgo de endocarditis infecciosa EI. Sin embargo, en un estudio, la incidencia global de EI fue del 0,26% dentro de los tres meses, por lo que esta indicación puede ser apropiada en pacientes con riesgo de EI, como: enfermedad valvular y mala higiene oral crónica (Masuda et al., 2022).

Tabla 7. Tratamiento antibiótico para colangitis asociada a la atención médica

Colangitis asociada a la atención médica	
Tratamiento a base de penicilina	Piperacilina/tazobactam
Tratamiento a base de cefalosporinas	cefepima, o Ceftazidima, o Cefozopran ± Metronidazol
Tratamiento a base de carbapenémicos	Imipenem/cilastatina, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
Tratamiento a base de monobactámico	Aztreonam ± metronidazol

Nota: Tomada de Gomi et al, 2018

Los principios de la terapia empírica de las infecciones asociadas a la atención médica incluyen el uso de agentes con actividad anti-pseudomonas hasta que se encuentren los organismos causales definitivos.

Se recomienda la vancomicina cuando los pacientes están colonizados con bacterias grampositivas resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y/o *Enterococcus* spp. El *Enterococcus* resistente a la vancomicina debe cubrirse empíricamente con linezolid o daptomicina en casos de colonización por este microorganismo, si el esquema previo fue a base de vancomicina y/o si el patógeno es comunitario.

En TG18 se han recomendado carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y ceftazidima o cefepima, cada uno combinado con metronidazol, cuando la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente, enterobacterias productoras de BLEE, *Acinetobacter* u otros bacilos gramnegativos multirresistentes es menos del 20%. Para *Enterobacteriaceae*, se recomiendan carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos. Para *Pseudomonas aeruginosa*, si la prevalencia de resistencia a la ceftazidima es superior al 20 %, se recomiendan empíricamente carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos hasta que se disponga de los resultados de los cultivos y las pruebas de susceptibilidad (Gomi et al., 2018).

Si los resultados de los cultivos de sangre y vías biliares están disponibles, los regímenes de antibióticos de amplio espectro iniciados empíricamente deben cambiarse a agentes de espectro reducido y, si es factible, a una vía de administración oral (Zimmer & Lammert, 2015).

Son factores de riesgo de resistencia bacteriana: la colangiografía percutánea y endoscópica, la escala de gravedad y la presencia de comorbilidades concomitantes (Jeong et al., 2022).

Un estudio mostró resistencias a ampicilina (44,8%), cefalosporinas de 3.^a generación (36,5%) y ciprofloxacino (42%) y resultados similares han mostrado otros estudios de India y Barcelona (Akhtar et al., 2020).

2.10.3. Drenaje biliar

La evidencia confirma que la descompresión biliar puede disminuir sustancialmente las tasas de mortalidad asociadas a la enfermedad, sin embargo, el momento óptimo para su realización sigue siendo controvertido y es diferente de acuerdo con la escala de gravedad, según las pautas de Tokio 2018, recomiendan el drenaje biliar temprano <24 horas para la colangitis grado II y urgente dentro de las 12 primeras horas para la colangitis grado III. El momento de la CPRE puede verse influido por algunos factores, como el período de reanimación y coagulopatía. Una forma de medir la efectividad del cumplimiento de estas pautas es a través de los informes en la reducción de la mortalidad y estancia hospitalarias (Mayumi et al., 2018).

a. Drenaje endoscópico

La CPRE requiere la coordinación oportuna con múltiples disciplinas (médico del departamento de emergencias, gastroenterólogo, anestesiólogo e intensivista), un alto nivel de competencia y experiencia, para facilitar un procedimiento urgente, minimizar el riesgo de fracaso y los posibles eventos adversos. En los centros que brindan servicios de CPRE, es necesaria una dotación continua de endoscopistas biliares, incluso fuera del horario laboral y los fines de semana (Du et al., 2020).

Existen varias opciones transpapilares endoscópicas disponibles, incluida la colocación de un stent biliar o un drenaje nasobiliar por encima del sitio de la obstrucción con o sin esfinterotomía; y que tienen indicaciones apropiadas correspondientes con la gravedad de la enfermedad y el contexto clínico. En general, se ha informado que la esfinterotomía endoscópica y la extracción de cálculos tienen éxito en más del 90 %, con tasas de eventos adversos cercanas al 5 % y tasas de mortalidad <1 % (Zimmer & Lammert, 2015).

En observaciones previas se ha descrito que los pacientes con colangitis que requirieron drenaje urgente debido a cálculos en las vías biliares, tenían más probabilidades de tener: un colédoco dilatado (> 10 mm) lo que reflejaba una presión intraluminal alta, aumentando la susceptibilidad para el desarrollo de infecciones retrógradas de mayor gravedad, taquicardia mayor a 100 latidos por minuto, niveles de albúmina menores a 30 g/L, niveles de bilirrubina mayores a 50 mmol/L y un tiempo de protrombina mayor a 14 segundos (Yamashita et al., 2013).

Este método es una modalidad terapéutica eficaz que puede ser tolerada y estar indicada en: pacientes de edad avanzada incluso mayores a 80 años, en estado de shock, con compromiso del sistema nervioso o defectos de coagulación, sin embargo, con la optimización de la oxigenación y los fluidos, la reducción y restricción de la dosis de sedantes y personal experimentado, la CPRE temprana es segura y factible, incluso entre los ancianos. La realización de una CPRE puede no ser factible cuando hay estenosis pilórica o duodenal o antecedentes de operaciones previas en el tracto gastrointestinal. Se asocia con mayores tasas de complicaciones con respecto a otros procedimientos endoscópicos. Estas complicaciones incluyen pancreatitis, sangrado, colangitis, perforación y problemas cardiopulmonares (Alizadeh, 2017; Tohda et al., 2016).

En caso de colangitis causada por ascariasis, la CPRE para drenaje biliar y descompresión mediante asas, cesta de Dormia y fórceps de biopsia es el tratamiento de elección (Rujeerapaiboon & Kaewdech, 2021).

b. Drenaje biliar percutáneo transhepático y transyeyunal

Drenaje transhepático percutáneo es un procedimiento que se realiza bajo guía fluoroscópica ecográfica. Se inserta un cable guía en el conducto biliar, luego, con la ayuda de un catéter de 7 a 10 Fr, se puede cambiar el alambre guía por un alambre rígido para dilatar aún más la vía biliar. Finalmente, se inserta un catéter de drenaje biliar (ya sea externo o interno-externo) y se fija a la piel. Los drenajes externos son menos estables, más propensos a desalojar y conllevan un riesgo de pérdida de líquidos (deshidratación). Por lo tanto, los drenajes interno-externos son más deseables a menos que la estenosis sea tan grave que no se pueda atravesar. En estas situaciones se colocan drenajes externos para drenar la bilis durante unos días y, una vez remitida la inflamación local, se puede intentar la internalización del drenaje (Entezari et al., 2021).

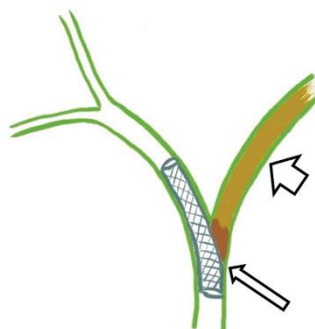


Figura 6. Stent biliar. Tomado de Entezari et al, 2021

La tasa de éxito es favorablemente alta (94-100%). Es un estudio que se considera cuando los procedimientos endoscópicos no logran proporcionar un drenaje exitoso o no son seguros. En situaciones como la colangitis piógena recurrente causada por cálculos intrahepáticos, la colangitis intrasegmentaria y la anatomía biliar alterada (como la anastomosis en Y de Roux). Se realiza con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad, con obstrucción maligna y con una puntuación del índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3 , sin embargo la CPTH está asociada con riesgo de sangrado

en pacientes con coagulopatía y técnicamente desafiante en pacientes con conductos biliares intrahepáticos no dilatados (Entezari et al., 2021).

Las complicaciones mayores se informan solo en casi el 4% de los pacientes. Se relacionan con problemas del catéter (por ejemplo, oclusión, dislocación), sangrado, sepsis y colangitis (Entezari et al., 2021).

c. Tratamiento quirúrgico

El drenaje quirúrgico se reserva cuando otras modalidades de drenaje biliar están contraindicadas o fallan, proporcionando una opción selectiva o de emergencia. La elección de una intervención quirúrgica depende de múltiples factores, incluidas las características del paciente (cumplimiento de los requisitos de anestesia general, tolerabilidad del procedimiento quirúrgico, antecedentes de fracaso del tratamiento) y características patológicas de las lesiones y obstrucciones hepatobiliares. Se realiza raramente debido a la alta morbilidad y mortalidad del 20% al 60% (Alizadeh, 2017).

Colecistectomía después de colangitis aguda

Una vez que se ha logrado la resolución de la enfermedad aguda, se debe realizar un tratamiento definitivo para la causa de la CA a fin de reducir el riesgo de complicaciones biliares futuras, en su mayor parte en forma de colecistectomía laparoscópica electiva a corto plazo (Zimmer & Lammert, 2015).

2.11. COMPLICACIONES

La colangitis aguda puede variar en gravedad desde enfermedad leve hasta insuficiencia hepática o multiorgánica. Las siguientes complicaciones están asociadas con la CA:

- Absceso hepático
- Colecistitis aguda

- Trombosis de la vena porta
- Pancreatitis biliar aguda
- Insuficiencia hepática
- Fallo renal agudo
- Bacteriemia/septicemia
- Fallo multiorgánico
- Muerte

2.12. PRONÓSTICO

En estudios previos el desarrollo de sepsis en pacientes con colangitis aguda, se correlaciona con la edad, comorbilidades (cirrosis, malignidad), el tiempo de soporte ventilatorio, coagulopatía y una PAS <90mmHg o >140mmHg por lo que requieren un tratamiento antibiótico precoz y un drenaje biliar oportuno (Ahmed, 2018; Liu et al., 2020).

La infección mixta con bacterias gramnegativas y grampositivas parece ser más grave que la infección mono-microbiana y más propensa a la disfunción orgánica, teniendo un mayor riesgo de muerte. Por otro lado, los pacientes con infecciones mixtas pueden tener una inmunidad deficiente y, una vez que están infectados, su condición se vuelve más grave. Por lo tanto, debe considerarse en la colangitis aguda grave (Grado III). Este hallazgo respalda las pautas de tratamiento antiinfeccioso de las directrices de Tokio, que establece la cobertura adicional para las bacterias Grampositivas (Kruis et al., 2020).

Los pacientes sometidos a CPRE diferida ≥ 48 h en comparación con CPRE < 48 h desde la hospitalización tienen una mayor tasa de insuficiencia orgánica, estancias hospitalarias más prolongadas y una mayor mortalidad a los 30 días. Además las comorbilidades, la presencia de SIRS, la hipoalbuminemia y la bacteriemia son factores independientes asociados a la insuficiencia orgánica (F. Lee et al., 2015).

Existe discrepancia sobre la definición de estancia prolongada, ya que proviene de datos observacionales, y depende del diagnóstico del paciente, sin embargo, según la evidencia disponible, se puede considerar a partir los 5 a 12 días de hospitalización, tomando en cuenta condiciones clínicas en general y excluyendo hemorragia o isquemia cerebral (Cedeño Rentería, 2019; Vaca, 2021).

Los pacientes con estenosis biliar maligna requieren un tratamiento adicional, debido a que generalmente se tratan con quimioterapia para la enfermedad subyacente, la mayoría de ellos tienen una ingesta oral y estado funcional deficientes y son susceptibles a infecciones. La etapa del cáncer también afecta el pronóstico. A diferencia de los pacientes con cáncer en etapa temprana, que pueden tratarse de forma curativa, el pronóstico para los pacientes con cáncer metastásico es peor, independientemente del drenaje biliar adecuado (Park et al., 2021).

Se ha informado que la mortalidad a los 30 días en pacientes con colangitis y bacteriemia es 10%, y los predictores independientes de muerte son la insuficiencia renal aguda, el shock séptico, la obstrucción maligna, la hiperbilirrubinemia y un alto índice de comorbilidad de Charlson >6 (Melzer et al., 2007).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

La colangitis es una enfermedad que resulta de la inflamación aguda e infección en los conductos biliares, ocasionada por diferentes agentes etiológicos, de los cuales la causa más frecuente son los cálculos biliares. Se ha demostrado que las mujeres de mediana edad, blancas y con obesidad presentan una mayor predisposición para la formación de estos. El riesgo de colelitiasis en la mujer comienza a aumentar en la adolescencia y disminuye cuando inicia la menopausia. Se considera, por tanto, que los niveles de estrógeno y progesterona están implicados en su formación. Sin embargo, se ha descrito que una vez establecida la colangitis hombres y mujeres se ven igualmente afectados y que más bien son factores de mal pronóstico la edad avanzada y comorbilidades concomitantes, entre ellas la malignidad (Ahmed, 2018; Kimura et al., 2007).

Según las estadísticas nacionales citadas por el INEC la patología biliar constituyó la principal causa de morbilidad en el 2019 en Ecuador, por lo que se convierte en un punto de interés de estudio en nuestra población a fin de establecer las recomendaciones más adecuadas para su tratamiento (Herrera, 2019).

La bacteriemia y el desarrollo de sepsis son las complicaciones más comunes que pueden desarrollar los pacientes. Los patógenos que se han aislado con mayor frecuencia en la colangitis aguda son organismos coliformes. Estos incluyen *Escherichia coli* (25%-50%), especies de *Klebsiella* (15%-20%), especies de *Enterococcus* (10%-20%) y especies de *Enterobacter* (5%-10%).

Debido a que las infecciones causadas por bacterias resistentes se han convertido en una amenaza real para un resultado clínico desfavorable en los pacientes, se ha vuelto necesario establecer una práctica adecuada de pronta vigilancia de la susceptibilidad local y definir recomendaciones para el uso correcto de antibióticos (Guzmán-Blanco et al., 2000).

Hasta tanto es una estrategia a considerarse basarnos en las recomendaciones de los perfiles bacterianos encontrados en sangre como en bilis de los estudios a gran escala llevados a cabo por varios expertos que se han reunido para crear un flujograma de tratamiento consensuado, actualizado y conceptualizado en las directrices de Tokio 2018 (Gomi et al., 2017; Kune & Schutz, 1974) .

El empleo racional y escalonado de la terapia antimicrobiana en la colangitis aguda permite limitar tanto la respuesta séptica sistémica como la inflamación local, prevenir complicaciones y ampliar el tiempo en el que los pacientes se someten a procedimientos de drenaje biliar planificados en mejores condiciones de salud (Gomi et al., 2018; Schneider et al., 2016).

La decisión de realizar un drenaje biliar en pacientes con colangitis aguda se basa en los hallazgos clínicos de progresión de la enfermedad o la falta de respuesta al tratamiento médico. Dado que el drenaje urgente no siempre es necesario o factible en todos los casos, al no estar disponible en la mayoría de centros o cuando los pacientes pertenecen a áreas rurales y requieren atención médica de mayor complejidad por lo cual deben ser derivados, es muy importante establecer la estratificación del riesgo de la gravedad para diferenciar las intervenciones emergentes como la CPRE que tiene un alto costo, requiere de muchos recursos y personal entrenado (Kiryama et al., 2018).

En el país existe poca investigación acerca de esta enfermedad. Las directrices de manejo específico para definir su tratamiento deben ser intensamente alentadas y fortalecidas para que sean tomadas como protocolos que puedan ser ejecutados en los hospitales. Por lo cual conocer sobre los subtipos de colangitis aguda y su respuesta a los antibióticos y el tiempo de realización del drenaje biliar, pueden contribuir al estado del arte, aportando además información sobre la existencia de variaciones de edad, sexo, etnia y localización geográfica.

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El manejo inicial de los pacientes con colangitis aguda comienza con la estratificación de la gravedad de la enfermedad ya que puede causar un rápido deterioro del estado general debido a la sepsis.

Tener un algoritmo para su abordaje permite establecer una terapia rápida y adecuada, disminuyendo sus complicaciones.

Hasta antes del 2007 no existían pautas de tratamiento claras, es a partir de esta fecha que se establece sobre la base del consenso alcanzado en la reunión internacional celebrada en Tokio, un diagrama de flujo que ha sido citado en múltiples publicaciones y que ha tenido un gran impacto tanto en la práctica clínica diaria, así como en el área de investigación. Estas directrices se revisaron posteriormente en 2013 y 2018. Entre sus recomendaciones se establecen criterios diagnósticos, de evaluación de la gravedad de la colangitis aguda e incluyen paquetes de manejo con elementos que se espera que produzcan resultados de tratamientos favorables, para asegurar las intervenciones adecuadas en el momento apropiado en cuanto al uso de antibióticos y del tiempo para el drenaje biliar (Miura et al., 2018).

La provisión de la terapia antimicrobiana exige un equilibrio entre garantizar la cobertura adecuada de los patógenos y minimizar el riesgo de daño colateral con el desarrollo de resistencias bacterianas.

Las directrices de Tokio 2018 recomiendan un enfoque estratificado para la selección de antimicrobianos y la duración de la terapia. Los regímenes con actividad de amplio espectro se recomiendan sólo para las infecciones relacionadas con la atención de la salud y para las infecciones adquiridas en la comunidad de grado III; se recomiendan agentes de espectro más estrecho para las infecciones adquiridas en la comunidad de grado I y II.

La emergencia de la resistencia antimicrobiana entre las enterobacterias aisladas de pacientes con infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad, especialmente Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas afecta significativamente la selección de terapia

empírica, por lo cual depende en gran medida de los datos locales de susceptibilidad propios de cada región (Gomi et al., 2018).

Las recomendaciones de estas directrices para el drenaje biliar se establecen como temprano menos de 24 horas del diagnóstico y como tardía mayor a 24 horas y serán establecidas de acuerdo con la gravedad. Otros factores como la edad avanzada, la hipotensión y la enfermedad maligna también deben ser consideradas en el momento de establecer el tiempo de su realización. Según investigaciones previas se ha reportado que las tasas de mortalidad hospitalaria total y a los 30 días son más altas si el drenaje se realizó pasadas las 48 horas, Así también se ha observado que cada día de retraso en el momento del procedimiento aumentó la estancia hospitalaria (Lavillegrand et al., 2021; Mohan et al., 2021).

Establecer el momento óptimo y los pacientes que son candidatos para el drenaje biliar tiene un gran impacto sobre los resultados clínicos. Una publicación realizada en Japón analizó que la selección adecuada de los candidatos para CPRE para disminuir un mayor deterioro en su estabilidad hemodinámica, se relacionó con una dosis más baja de vasopresores ($p = 0,004$) y una menor puntuación de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SIRS ($p = 0,04$), en quienes se podría realizar de manera segura, disminuyendo la estancia y costos hospitalarios (Ishii et al., 2021).

Existen varios estudios sobre la validación de estas directrices, cuyo objetivo es establecer si su cumplimiento presenta resultados favorables sobre el pronóstico de la enfermedad con la disminución de la mortalidad, para que pueda ser ampliamente difundida y utilizada en la práctica clínica, por lo cual contar con los datos de los resultados obtenidos en nuestra población puede mejorar la atención de los pacientes y aumentar su supervivencia, así como también reducir los costos hospitalarios.

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las pautas más útiles para el tratamiento de la colangitis aguda?

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar el grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento en base a las directrices de Tokio 2018 en pacientes con colangitis aguda en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo período abril 2019 a abril 2021

3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir la frecuencia de los subtipos de colangitis aguda de acuerdo con las directrices de Tokio 2018 y el tratamiento antibiótico y de drenaje biliar escogidos
- Describir el perfil microbiológico detectado en los cultivos
- Identificar las complicaciones asociadas al manejo de los pacientes con colangitis aguda mediante las directrices de Tokio 2018

3.5. TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio Descriptivo transversal.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la actualidad	Años	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Carga genética con la que nace un individuo (XX y XY)	Femenino Masculino	Frecuencias y porcentajes	1=Femenino 2=Masculino	Cualitativa nominal
Grupo étnico	Conjunto de personas que pertenecen a una misma etnia con una misma	Mestizo Blanco Afrodescendiente Indígena Montubios	Frecuencias y porcentajes	1=Mestizo 2= Blanco 3= Afrodescendiente 4= Indígena	Cualitativa nominal

	comunidad lingüística y cultural			5=Montubios	
Zona de residencia	Lugar de residencia	Área urbana Área rural	Frecuencias y porcentajes	1=Área urbana 2=Área rural	Cualitativa nominal
Gravedad según Tokio 2018	Grado de severidad de la enfermedad	Grado I Grado II Grado III	Frecuencia y porcentaje	1=Grado I 2=Grado II 3=Grado III	Cualitativa nominal
Leucocitos	Células que forman parte del sistema inmunitario	X1000 / μ L	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	x1000 / μ L	Cuantitativa discreta
PCR	Proteína que suele elevarse en respuesta a una inflamación	mg/dl	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	mg/dl	Cuantitativa discreta
PCT	Proteína que suele elevarse en el plasma en las infecciones bacterianas	ng/ml	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	ng/ml	Cuantitativa discreta
Frecuencia cardíaca	Número de contracciones cardíacas en un minuto	Latidos por minuto	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	Latidos por minuto	Cuantitativa discreta
Tensión arterial	Es la tensión ejercida por la sangre que circula sobre las paredes de los vasos sanguíneos	mmHg	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	mmHg	Cuantitativa discreta

Escala de Glasgow	Escala de coma que mide el nivel de alerta	>15 <15	Frecuencias y porcentajes	1=>15 2=<15	Cualitativa nominal
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular	Mg/dl	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	Mg/dl	Cuantitativa discreta
INR	Índice internacional normalizado es un cálculo que se basa en los resultados de las pruebas de tiempo de protrombina	>1.5 <1.5	Frecuencias y porcentajes	1=>1.5 2=<1.5	Cualitativa nominal
Plaquetas	Células sanguíneas que intervienen en la coagulación	X100000 / L	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	x100000 / L	Cuantitativa discreta
PAFI	Índice de oxigenación es la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	<300 >300	Frecuencias y porcentajes	1=<300 2=>300	Cualitativa nominal
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones en un minuto	Respiraciones por minuto	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	Respiraciones por minuto	Cuantitativa discreta
Temperatura Corporal	Capacidad del cuerpo humano de absorber o ceder calor y se mide en grados centígrados	°C	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	°C	Cuantitativa discreta

Tiempo de realización de la CPRE desde el ingreso	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica procedimiento endoscópico terapéutico de las enfermedades biliopancreáticas	Temprana <24 horas Tardía >24 horas	Frecuencia y porcentaje	1=temprana <24 horas 2= tardía >24 horas	Cualitativa nominal
Dolor abdominal	Dolor referido por el paciente a nivel del hipocondrio derecho	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje	1= Presente 2=Ausente	Cualitativa Nominal
Bilirrubina	Pigmento que resulta de la degradación de la hemoglobina	mg/dl	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	mg/dl	Cuantitativa discreta
Fosfatasa alcalina	Enzima hepática que puede elevarse en la obstrucción de vía biliar	UI/L	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	UI/L	Cuantitativa discreta
GGT	Enzima hepática que puede elevarse en la obstrucción de vía biliar	UI/L	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	UI/L	Cuantitativa discreta
AST	Enzima que puede elevarse en caso de daño del hepático	UI/L	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	UI/L	Cuantitativa discreta
ALT	Enzima que puede elevarse en caso de daño del hepático	UI/L	Media, mediana, moda, desviación estándar,	UI/L	Cuantitativa discreta

			mínimo y máximo		
Dilatación de colédoco por ecografía	Estudio de imagen que valora el hígado y las vías biliares	Colédoco dilatado Colédoco no dilatado	Frecuencia y porcentaje	1=Colédoco dilatado 2=Colédoco no dilatado	Cualitativa nominal
Patología biliar según Colangiografía	Estudio de imagen por resonancia magnética que valora el hígado y las vías biliares	Presencia de litos Presencia de tumor Estenosis Stent Otros	Frecuencia y porcentaje	1= Presencia de litos 2= Presencia de tumor 3= Estenosis 4=Stent	Cualitativa nominal
Tamaño de los cálculos	Dimensión física del cálculo	mm	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	mm	Cuantitativa discreta
Número de cálculos	Cantidad de cálculos	Único Múltiple	Frecuencia y porcentaje	1=Único 2=Múltiple	Cualitativa nominal
Hemocultivo Al ingreso	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre	Si No	Frecuencia y porcentaje	1= Si 2=No	Cualitativa nominal
Resultado de hemocultivo	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre	E coli Klebsiella Otras	Frecuencia y porcentaje	1= <i>E coli</i> 2=Klebsiella 3=Otras	Cualitativa nominal
Resistencia a antibióticos	Capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos	Penicilinas Cefalosporinas Inhibidores de la betalacmasa Nitroimidazólicos Quinolonas Otros	Frecuencia y porcentaje	1=Penicilinas 2=Cefalosporinas 3=Inhibidores de la betalacmasa 4=Nitroimidazólicos 5=Quinolonas 6=Otros	Cualitativa nominal
CPTH	Procedimiento que se usa para drenar la bilis y aliviar la presión que causa	SI NO	Frecuencia y porcentaje	1= Si 2=No	Cualitativa nominal

	una obstrucción en los conductos biliares.				
Tiempo de realización de la CPTH desde el ingreso	Tiempo de drenaje biliar en días	Días	Media, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo	Días	Cuantitativa discreta
Cumplimientos directrices de Tokio 2018	Recomendaciones de tratamiento antibiótico y de drenaje biliar para pacientes con colangitis aguda	cumple no cumple	Frecuencia y porcentaje	1=cumple 2=no cumple	Cualitativa nominal
Estancia hospitalaria	Tiempo de permanencia del paciente en el hospital	Corta Prolongada	Frecuencia y porcentaje	1=Corta 2=Prolongada	Cualitativa nominal
Mortalidad al egreso	Número de pacientes que mueren en un período de 30 días	si no	Frecuencia y porcentaje	1=si 2=no	Cualitativa nominal

3.7. POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo estuvo conformado por 103 pacientes con diagnóstico de colangitis aguda ingresados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo período abril 2019 a abril 2021.

La muestra estuvo conformada por aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se descartaron aquellos que presentaron criterios de exclusión, que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> · Pacientes mayores de 18 años · Pacientes con diagnóstico de colangitis aguda 	<ul style="list-style-type: none"> ● Historias clínicas sin información necesaria para el estudio ● Historias clínicas en las que no se pudo verificar el diagnóstico de colangitis aguda debido a una codificación incorrecta ● Pacientes en cuidados paliativos

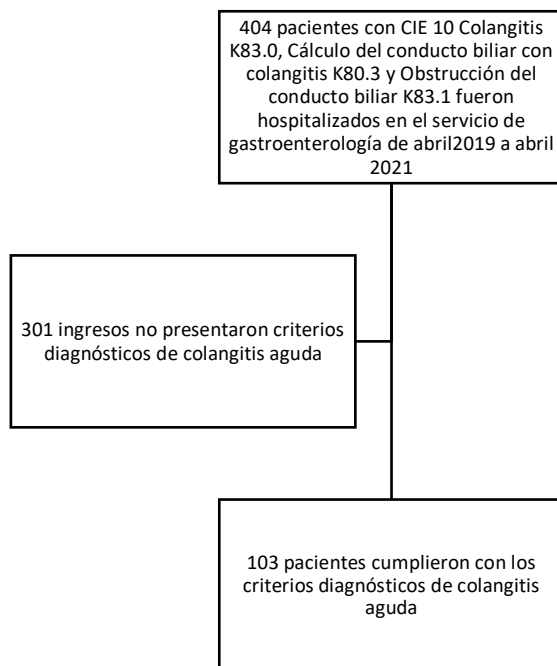


Figura 7. Selección de muestra de investigación

3.8. RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de información, se solicitó una base de datos al departamento de estadística del hospital, la misma que fue anonimizada y filtrada a través de códigos CIE 10 con los siguientes diagnósticos: Colangitis K83.0, Cálculo del conducto biliar con colangitis K80.3 y Obstrucción del conducto biliar K83.1. La información fue registrada mediante el uso de un instrumento de recolección de datos, elaborado para tal propósito en Microsoft Excel que estuvo resguardado a través de un drive con contraseña personal. Garantizando la privacidad de los pacientes. Dicha información se conservó durante el tiempo de la investigación.

3.9. ANÁLISIS DE DATOS

Una vez recolectada la información, para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático IBM SPSS Statistic v25. El análisis univariado se realizó mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y aplicación de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar, máximo y mínimo) para variables cuantitativas. En la asociación de variables cualitativas para buscar significancia estadística, se realizó un análisis bivariado con tablas de

contingencia mediante la prueba chi cuadrado con un error alfa menor del 5% y un intervalo de confianza del 95%. Se consideró una prueba estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor o igual de 0.05. Para establecer la asociación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student.

3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS

Se contó con la aprobación del comité de ética en investigación en seres humanos CEISH de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de las autoridades correspondientes del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. La presente investigación se basó en los principios bioéticos de justicia, beneficencia, no maleficencia y autonomía del paciente. Este proyecto no vulnera la integridad de la persona ni la pondrá en riesgo, ya que el mismo se realizó a través de una base de datos solicitada al departamento de estadística del hospital. En ningún caso se acudió al paciente para entrevistarlos. Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos, los mismos que fueron anónimos y se les asignó un código alfanumérico, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos personales y el Acuerdo Ministerial del MSP 00015- 2021, que solo fue conocido por el director del trabajo de titulación. La codificación se realizó mediante la Clasificación internacional de enfermedades CIE-10. La custodia de la base de datos fue manejada por el director del trabajo en un archivo único con contraseña. El estudio no cambia el manejo ni el tratamiento de los pacientes, sirviendo exclusivamente para enriquecer el conocimiento científico epidemiológico. Se consideraron únicamente datos de pacientes mayores de edad que cumplieron con los criterios de inclusión. Esta investigación pretende abordar si las diferencias de género, teniendo en cuenta que la litiasis biliar ha sido mayor descrita en mujeres y siendo esta la causa más común de la colangitis aguda, pueden o no afectar su evolución. Durante el proyecto se respetó la propiedad intelectual de los autores y la participación de los colaboradores. No existe conflicto de interés.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS UNIVARIADO

4.1.1. Características sociodemográficas

La población de estudio estuvo conformada por 103 pacientes, observándose predominio del sexo masculino con un 60,2% (62/103) comparado con el 39,8% (41/103) que correspondió al sexo femenino (Figura 8). Viendo además que el grupo etario más afectado corresponde a los adultos mayores, siendo la edad promedio de 64,05 años (+/-15,5).

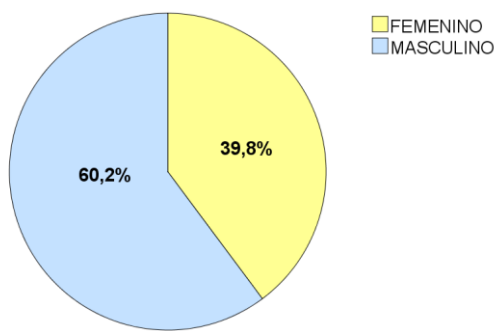


Figura 8. Distribución de pacientes por sexo

Del total de pacientes atendidos fueron dos los grupos étnicos identificados y de estos la infección del tracto biliar, fue más frecuente en los mestizos con un 98,1% (101/103) sobre los afrodescendientes con un 1,9% (2/103) (Figura 9).

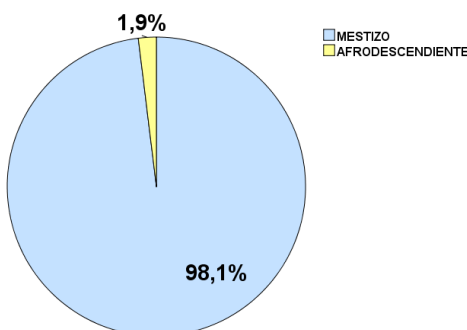


Figura 9. Distribución de pacientes por grupo étnico

El registro del lugar de residencia de los enfermos mostró que en su mayoría 87,4% (90/103) provenían de un área urbana, siendo menos frecuente 12,6% (13/103) de un área rural (Figura 10).

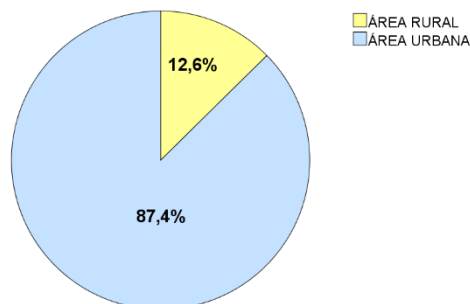


Figura 10. Distribución de pacientes por zona de residencia

4.1.2. Características clínicas

Una de las manifestaciones clínicas para colangitis aguda es el dolor abdominal, el cual fue una constante y se presentó en el 100% (103/103) de los pacientes.

La fiebre forma parte de los hallazgos del examen físico y signos clínicos en pacientes con infección de la vía biliar, sin embargo, la normotermia (36-37°) predominó en esta población de estudio. Por otro lado, se observaron valores extremos (35°) y valores máximos (38°) (Figura 11).

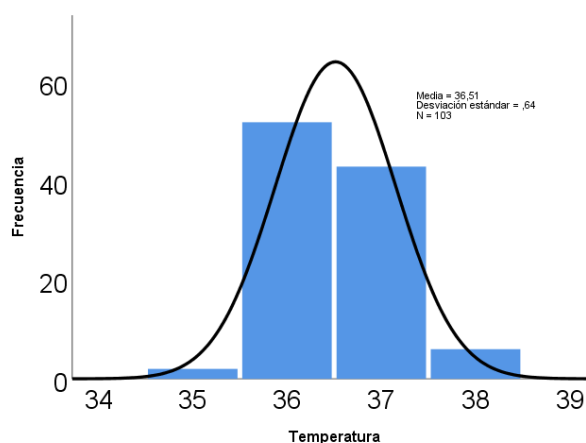


Figura 11. Registro de temperatura

Al analizar las constantes vitales se observó que la mayoría de los pacientes mantuvieron una frecuencia respiratoria normal alrededor de 20 respiraciones por minuto, con un valor mínimo de 16 y un valor máximo de 25 (Figura 12).

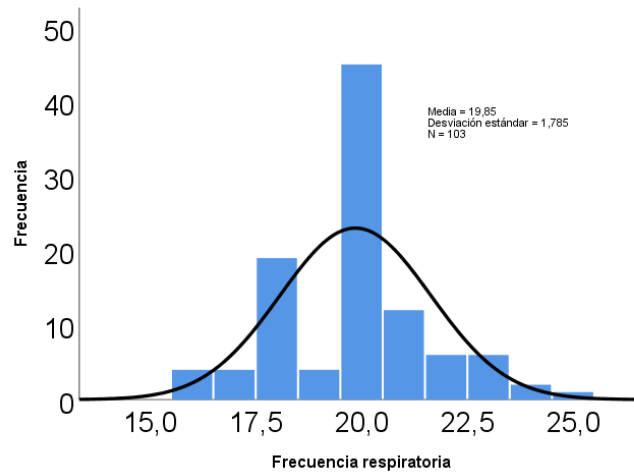


Figura 12. Registro de frecuencia respiratoria

De igual manera el registro de la frecuencia cardiaca se encontró dentro de parámetros normales con un promedio de 82 latidos por minuto, con un valor mínimo de 53 y un valor máximo de 121 (Figura 13).

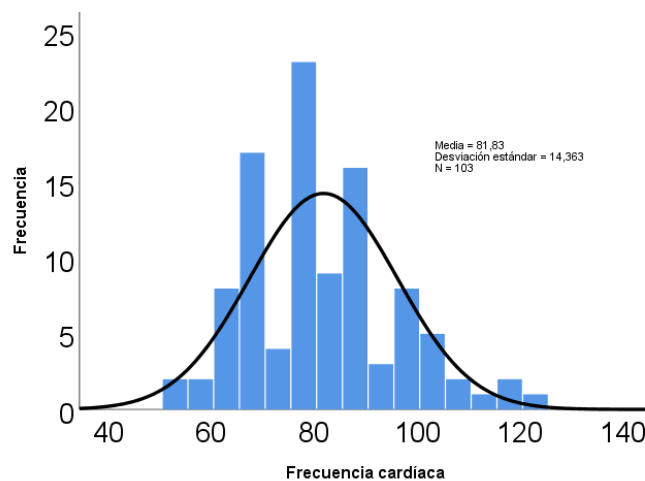


Figura 13. Registro de frecuencia cardiaca

Tabla 8. Resumen de registro de signos vitales

	N		Media	Mediana	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
	Válido	Perdidos					
Temperatura	103	1	36,5	36	0,64	35	38
Frecuencia respiratoria	103	1	19,9	20	1,78	16	25
Frecuencia cardíaca	103	1	81,8	80	14,36	53	121

4.1.3. Hallazgos de exámenes de laboratorio

En cuanto a la respuesta inflamatoria, la mayoría de los enfermos presentó leucocitosis con un promedio de 15.919 μ L, observándose en los extremos registros de valores mínimos compatibles con leucopenia 2630 μ L hasta valores máximos como 36560 μ L. Así mismo los niveles de PCR se elevaron en promedio en 126,3 mg/dl, con un valor mínimo de 3,7 y un valor máximo de 395,8.

La elevación de bilirrubina que determina el apareamiento de ictericia tuvo un ascenso marcado con un promedio de 8,7 mg/dl, registrándose un valor mínimo de 1,3 y un valor máximo de 32,5. La alteración de enzimas colestasis secundaria a la obstrucción biliar, predominó sobre la alteración de transaminasas, mostrando con una elevación marcada de la FAL con un valor promedio de 524,3 UI/L, con un valor máximo de 2697 y un valor mínimo de 114. De igual forma se muestra un ascenso considerable de la GGT antes de la CPRE, con un valor promedio de 576 UI/L, registrándose un valor mínimo de 79 y un valor máximo 2656 y mostrando un descenso después de la CPRE, con un valor promedio 279,8.

La elevación de las transaminasas no fue tan marcada comparada con la FAL y GGT, observándose un valor promedio de 195,3 UI/L para AST, con un valor mínimo de 24 y un valor máximo de 2510. La elevación de ALT en promedio fue de 241 UI/L, con un valor mínimo de 12 y un valor máximo 2917 (Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de hallazgos de exámenes de laboratorio

	N		Media	Mediana	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
	Válido	Perdidos					
Leucocitos	103	1	15919,1	15950	5389,6	2630	36560
PCR	102	2	126,3	89,3	105,9	3,7	395,8
Bilirrubina	103	1	8,7	5,8	7,7	1,3	32,5
FAL	103	1	524,3	370	444,1	114	2697
GGT ANTES DE LA CPRE	103	1	576	432	489,1	79	2656
GTT DESPUES DE LA CPRE	103	1	279,8	211	275,8	30	1789
AST	103	1	195,3	121	347,3	24	2510
ALT	103	1	241	138	423,3	12	2917

Se observa un mayor ascenso de PCT en dos de los tres grupos de pacientes con colangitis de acuerdo con su escala de gravedad, siendo el valor promedio más alto de 16,2 ng/ml en el grado III, con un valor mínimo de 0,4 y un valor máximo de 203 (Tabla 18), seguido de un valor promedio de PCT de 6,2 ng/ml en el grado I, con un valor mínimo de 0,1 y un valor máximo de 68,2.

Mientras que en los pacientes con colangitis grado II se registraron los valores más bajos con un promedio de 3,5 ng/ml, con un valor máximo de 28,1 y valor mínimo de 0,2 (Figura 14).

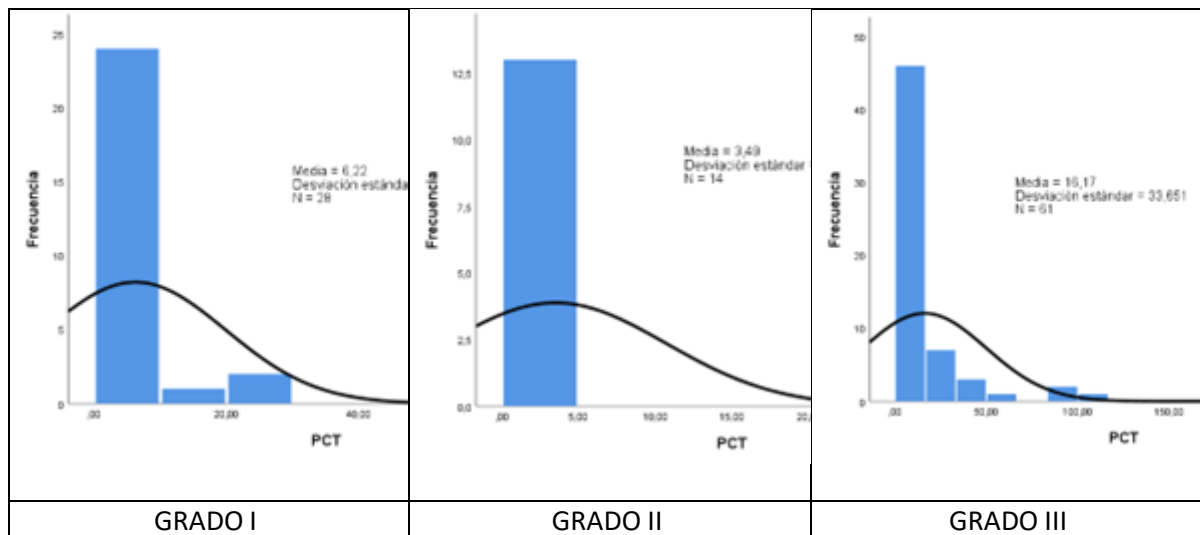


Figura 14. Valores de PCT según escala de gravedad de colangitis aguda Tokio 2018

4.1.4. Características imagenológicas

La mayoría de los pacientes mostraron dilatación del colédoco por ecografía con 91,3% (94/103) y existió una menor proporción el 8,7% (9/103) que no presentó alteración del diámetro de la vía biliar (Figura 15).

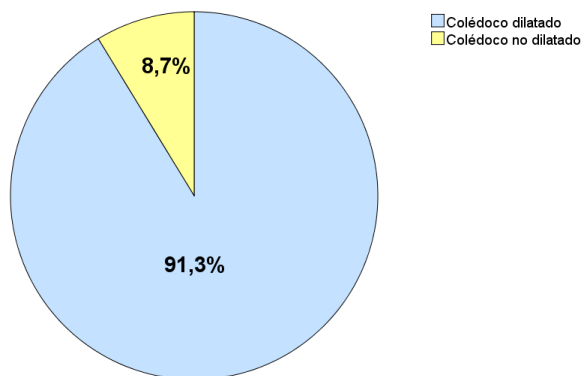


Figura 15. Distribución de pacientes por dilatación de colédoco por ecografía

Al analizar la patología biliar en pacientes con colangitis aguda se muestra que los litos son el principal hallazgo con 75,7% (78/103) reportado en la colangiografía, siendo predominantemente únicos en el 91,5% (71/78) y en menor proporción 8,5% (7/78) múltiples. Otras etiologías observadas fueron los tumores (ampuloma, tumor pancreático y hepático) en el 21,4% (22/103) y las estenosis (post quirúrgica y de etiología autoinmune) con 2,9% (3/103) (Figura 16).

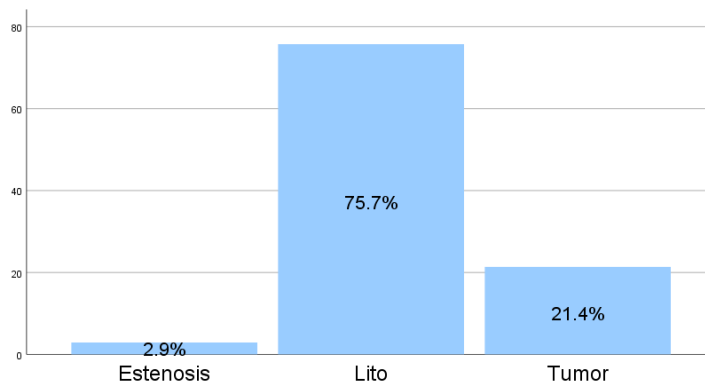


Figura 16. Distribución de pacientes por patología biliar según colangiografía

Los litos reportados en su mayoría midieron 8,9 mm, observándose microlitos de hasta 3mm y cálculos gigantes de hasta 21mm (Figura 17).

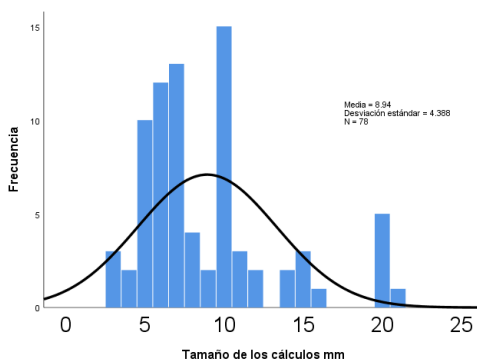


Figura 17. Tamaño de los cálculos

4.1.5. Gravedad de la enfermedad

La mayoría de los pacientes presentó una enfermedad severa categorizada como grado III 59,2% (61/103), seguida de una presentación moderada categorizada como grado II 13,6% (14/103). Por otro lado, la proporción de pacientes con un curso leve categorizado como grado I fue de 27,2% (28/103) (Figura 18).

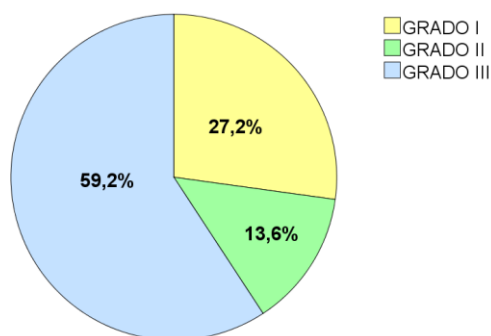


Figura 18. Distribución de pacientes por gravedad según Tokio 2018

4.1.6. Características microbiológicas

Analizando los resultados de los hemocultivos, que fueron obtenidos en el 35% (36/103) de los pacientes, el germen que se reportó con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* con 75% (27/36), seguido de otros (*Staphylococcus hominis*, *Pseudomonas aeruginosa*) con 19,4% (7/36) y en menor proporción *Klebsiella pneumoniae* con 5,6% (2/36) (Figura 19).

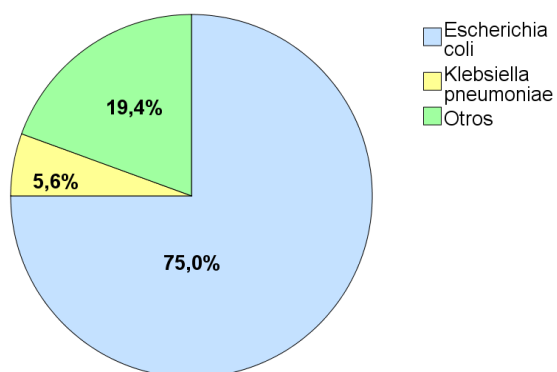


Figura 19. Distribución de pacientes por gravedad según resultado del hemocultivo

En relación con el resultado de los antibiogramas para la resistencia antibiótica en orden de frecuencia de mayor a menor, encabezan la lista los inhibidores de la betalactamasa con el 52,8% (19/36), seguido de las quinolonas 27,8% (10/36), cefalosporinas 16,7% (6/36) y penicilinas 2,8% (1/36) (Figura 20).

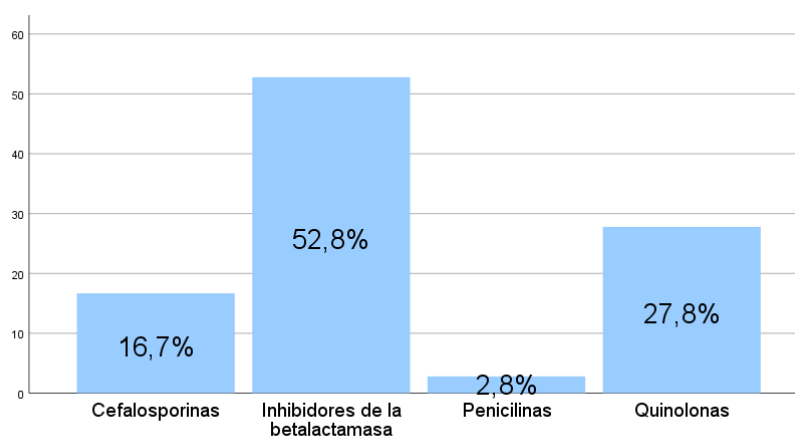


Figura 20. Distribución de pacientes por resistencia a antibióticos

4.1.7. Tiempo de realización de drenaje biliar

El drenaje biliar mediante CPRE en la mayoría de los casos 79,6% (82/103) se realizó de forma tardía >24 horas y en el 20,4% (21/103) de forma temprana <24 horas. No se realizaron otras opciones de drenaje biliar como CPTH (Figura 21).

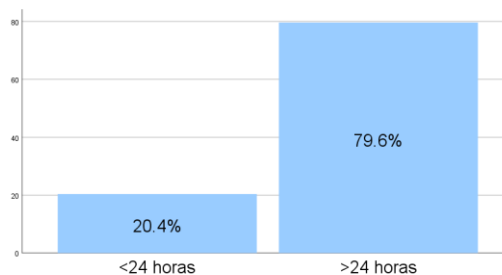


Figura 21. Distribución de pacientes por tiempo de realización de CPRE

4.1.8. Complicaciones

En la mayoría de los casos no se evidenció disfunción del sistema cardiovascular manteniendo una tensión arterial promedio de 117/ 72mmHg, con reporte en los extremos de hipotensión de hasta 63/38mmHg e hipertensión de hasta 164/105mmHg.

Todos los pacientes preservaron su estado de conciencia 100% (103/103) con una escala de Glasgow de 15/15, sin compromiso de su sistema neurológico.

La disfunción del sistema respiratorio con una relación PaO₂ /FiO₂ menor a 300 fue el hallazgo predominante observado en pacientes con colangitis aguda con el 52,4% (54/103) en comparación el 47,6% (49/103) de los enfermos que no la presentó (Figura 22).

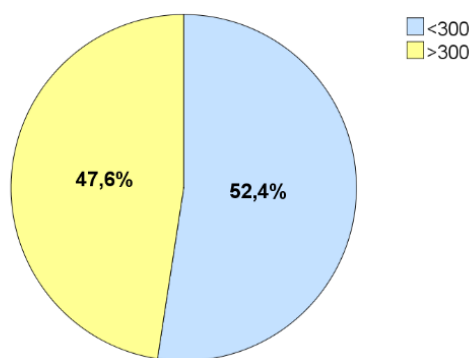


Figura 22. Distribución de pacientes por la PAFI

La mayoría de la muestra no presentó alteración del sistema renal observándose un valor promedio de creatinina 1,2 mg/dl, sin embargo, se evidenció en los extremos valores compatibles con falla renal con creatinina de 6,2 mg/dl y valores mínimos de hasta 0,3 mg/dl.

No se observó alteración del sistema hematológico en la mayor proporción de la muestra, con un registro de plaquetas en promedio de 256.378, sin embargo, en los extremos se reportó plaquetopenia severa de hasta 4000 y trombocitosis de hasta 653.000 (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen disfunción renal y hematológica

	N		Media	Mediana	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
	Válido	Perdidos					
Creatinina	103	1	1,2	0,9	0,9	0,3	6,2
Plaquetas	103	1	256378,6	249000	134985,6	4000	653000

La alteración del sistema hepático con un INR >1,5 se mostró en una menor proporción de pacientes 14,6% (15/103), manteniéndose en rangos de normalidad en la mayoría de estos con el 85,4% (88/103) (Figura 23).

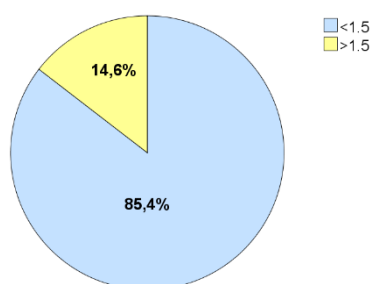


Figura 23. Distribución de pacientes por el INR

Al valorar las complicaciones se observó que con un predominio no marcado 53,4% (55/103) los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria prolongada y el 46,6% (48/103) tuvo una estancia hospitalaria corta (Figura 24).

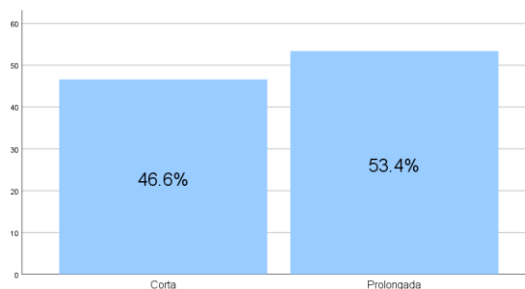


Figura 24. Distribución de pacientes por estancia hospitalaria

Otra complicación que se analizó fue la mortalidad al egreso siendo del 11,7% (12/103), con una mayor supervivencia del 88,3% (91/103) (Figura 25).

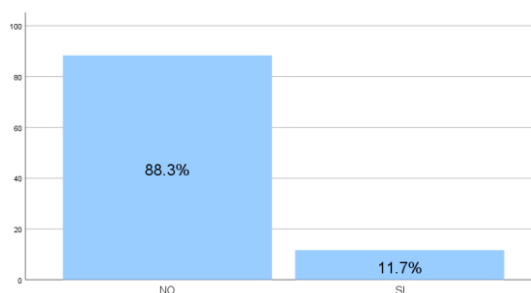


Figura 25. Distribución de pacientes por mortalidad al egreso

4.2. ANÁLISIS BIVARIADO

4.2.1. Valores de GGT y realización de CPRE

En el análisis del patrón de colestasis se observó que el promedio del valor de GGT antes de la realización de la CPRE que fue de 576 y después de la CPRE que fue de 279,8 (Tabla 26), esta diferencia se atribuyó a la realización del drenaje biliar, teniendo significancia estadística (t de student=12,78; $p \leq 0,001$) (Tabla 11)

Tabla 11. Resumen de comparación de muestras de valores de GGT antes y después de la CPRE

	Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia Inferior Superior			
GGT ANTES DE LA CPRE - GGT DESPUES DE LA CPRE	296,1	235,1	23,2	250,2 342,1	12,8	102	0,0

4.2.2. Lugar de residencia y escala de gravedad

Se analizó el lugar de residencia asociado a la gravedad de la enfermedad, observando que los pacientes que vivían en un área urbana presentaron una escala de gravedad mayor, subtipo III en el 61,1% (55/90), grado I en el 24,4% (22/90) y grado II en el 14,4% (13/90).

Por otro lado, en aquellos que residían en un área rural se observa por igual un porcentaje del 46,2% (6/13) para colangitis grado I y III y de 7,7% (1/13) para el grado II. Siendo esta asociación no significativa ($X^2=2,77$; $p=0,249$) (Tabla 12).

Tabla 12. Escala de gravedad según Tokio 2018 y zona de residencia

		Gravedad según Tokio 2018			Total
		GRADO I	GRADO II	GRADO III	
Zona de residencia	ÁREA RURAL	6	1	6	13
	ÁREA URBANA	22	13	55	90
	Total	28	14	61	103

$$X^2 = 2.77, p = 0.249$$

4.2.3. Escala de gravedad y estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria asociada a la escala de gravedad de colangitis aguda demostró que los pacientes con grado III tuvieron de forma predominante una estancia hospitalaria prolongada con 43,7% de, seguidos de los pacientes con grado II con 9,7%. Mientras que por el otro lado la mayoría de los pacientes con colangitis grado I 27,2% tuvieron una estancia hospitalaria corta, seguidos del grado III con 15,5% y grado II 3,9%. Con significancia estadística ($X^2=44,08$; $p \leq 0,001$) (Tabla 13).

Tabla 13. Escala de gravedad según Tokio 2018 y estancia hospitalaria

		Gravedad según Tokio 2018			Total
		GRADO I	GRADO II	GRADO III	
Estancia hospitalaria	Corta	28	4	16	48
	Prolongada	0	10	45	55
Total		28	14	61	103

$$X^2=44,08, p \leq 0,001$$

4.2.4. Subtipos de colangitis aguda y cumplimiento de las directrices de Tokio 2018 para su tratamiento

En relación con el tratamiento antibiótico y drenaje biliar escogidos según las directrices de Tokio 2018 de acuerdo con los subtipos de colangitis aguda se dividió a la muestra en dos grupos: los que cumplieron con estas recomendaciones 47,6% (49/103), de estos se observó el mayor cumplimiento en el grado I con el 57,1% (28/49), seguido del grado III 34,7% (17/49) y el grado II 8,2% (4/49). El incumplimiento se observó en el 52,4% (54/103) con predominio en el grado III 81,5% (44/54), seguido del grado II 18,5% (10/54) (Tabla 14).

Tabla 14. Subtipo de colangitis y cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento antibiótico y drenaje biliar según Tokio 2018

SUBTIPOS DE COLANGITIS	CUMPLE		NO CUMPLE	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
GRADO I	28/49	57,1%	0/54	0%
GRADO III	4/49	8,2%	10/54	18,5%
GRADO III	17/49	34,7%	44/54	81,5%

4.2.5. Cumplimiento de las directrices de Tokio 2018 y estancia hospitalaria

La muestra se dividió en dos grupos de pacientes: los que cumplieron con estas recomendaciones 47,6% (49/103), de estos la mayoría 98% (48/49) tuvieron una estancia hospitalaria corta y el 2% (1/49) tuvo una estancia hospitalaria prolongada.

En el grupo de pacientes en donde se dio incumplimiento de estas directrices 52,4% (54/103), la totalidad de los enfermos 100% (54/54) tuvieron una estancia hospitalaria prolongada, con significancia estadística ($\chi^2=99,06$; $p\leq 0,001$) (Tabla 15).

Tabla 15. Cumplimiento directrices de Tokio 2018 y estancia hospitalaria

		Cumplimientos directrices de Tokio 2018		Total
		CUMPLE	NO CUMPLE	
Estancia hospitalaria	Corta	48	0	48
	Prolongada	1	54	55
Total		49	54	103

$\chi^2=99,06$, $p\leq 0,001$

4.2.6. Cumplimiento de las directrices de Tokio 2018 y mortalidad

La muestra fue dividida en dos grupos de pacientes: los que cumplieron con estas recomendaciones 47,6% (49/103), en los que la supervivencia fue del 98% (48/49) y la mortalidad fue baja de hasta el 2% (1/49). Mientras que en el grupo de pacientes en donde se dio incumplimiento de estas directrices 52,4% (54/103), la mortalidad ascendió hasta el 20,4% (11/54) y la supervivencia fue del 79,6% (43/54), con significancia estadística ($\chi^2=8,38$; $p=0,004$) (Tabla 16).

Tabla 16. Cumplimiento directrices de Tokio 2018 y mortalidad

		Cumplimientos directrices de Tokio 2018		Total
		Cumple	No cumple	
Mortalidad al egreso	NO	48	43	91
	SI	1	11	12
Total		49	54	103

$\chi^2=8,38$, $p=0,004$

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

La litiasis biliar se encuentra entre las cinco principales causas de morbilidad, convirtiéndose en la primera causa en el grupo etario de 30 a 64 años en Ecuador (Herrera, 2019). Dentro de la historia natural de los pacientes con este padecimiento, se ha reportado que del 1 al 2% pueden presentar anualmente complicaciones como la colangitis aguda (Kimura et al., 2013), cuya mortalidad ha disminuido del 50% al 10-30% en las últimas décadas, gracias a un tratamiento oportuno y dirigido, resultando indispensable contar con un algoritmo de manejo. Frente a esta problemática el objetivo principal de realizar este estudio fue determinar el grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento en base a las directrices de Tokio 2018 en pacientes con colangitis aguda en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante tres años, lo que ha permitido llevar a cabo la siguiente discusión.

De los 103 pacientes analizados existió un predominio en el sexo masculino, por el contrario en otra investigación basada en datos de nuestro país con un total de 339 pacientes, se mostró una mayor frecuencia en el sexo femenino (Vaca, 2021), en contraste a estos hallazgos en muestras de mayor tamaño los datos epidemiológicos indican que tanto hombres y mujeres se ven igualmente afectados (Ahmed, 2018). Por lo que, al no encontrar una relación precisa entre el sexo y la colangitis aguda, podría atribuirse esta divergencia a la presentación de otros factores de riesgo concomitantes como el consumo de tabaco, influencia hormonal y comorbilidades con mayor incidencia en uno u otro género.

La distribución de resultados para la edad de presentación, hizo evidente la mayor afectación en la sexta década de la vida, similar a lo reportado previamente a nivel mundial y nacional (Ahmed, 2018; Vaca, 2021).

El grupo étnico conformado por los mestizos correspondió a la mayoría de los enfermos y solo dos casos fueron atribuidos a afrodescendientes, esta observación se replica en otras

publicaciones(Ahmed, 2018) y se ha asociado a variantes genéticas de poblaciones de latinos y amerindios, con alto riesgo para la formación de cálculos potenciado por el consumo de dietas ricas en carbohidratos y un estilo de vida sedentario, presente en países occidentalizados (Krawczyk et al., 2013).

La colangitis puede afectar a diversos grupos de habitantes socialmente desfavorecidos que parecerían tener con mayor frecuencia formas complicadas o graves de la enfermedad. Sin embargo, se observó que esta muestra estuvo constituida principalmente por pacientes procedentes de una zona urbana 87,4%, sin presentar una significancia estadística asociada a la severidad de esta patología. Por otro lado, un estudio sociodemográfico demostró que los pacientes procedían con mayor frecuencia de un área rural. Así mismo un análisis multivariado indicó que el solo hecho de vivir en un área rural se asoció significativamente con enfermedades del tracto biliar (odds ratio [OR] = 1,65, IC del 95 %: 1,49–1,82)(Dupont et al., 2022). Esta discrepancia en los resultados se podría correlacionar con la limitada accesibilidad a los sistemas de salud de mayor complejidad, determinada por la heterogeneidad geográfica y escasez de recursos económicos, sin lograr tener un registro de dichos casos.

Dentro de las manifestaciones clínicas el dolor abdominal fue el síntoma cardinal presente en la totalidad de los pacientes (100%) evidenciándose en un porcentaje superior al reportado al de la literatura (65,6%). Otra consideración clínica fue la normotermia como la constante de la mayoría de la muestra, siendo lo opuesto a lo que se menciona en datos demográficos anteriores, donde lo que prevalece es la fiebre (Gomi et al., 2017). Esta disparidad podría explicarse ya que al ser los ancianos los que más padecen esta infección, en este grupo etario la presentación puede ser atípica donde la fiebre suele estar ausente o atenuada (Yoshikawa & Norman, n.d.), retardando el tiempo para buscar atención médica hasta presentar un cuadro clínico más acentuado, además de otros factores idiosincráticos asociados a la automedicación.

Existe el antecedente de que se han comparado el recuento de leucocitos, los niveles de PCR y la PCT asociados con la gravedad de la enfermedad y se ha evidenciado que el valor de corte para PCT para deterioro clínico fue de 3,77ng/mL (Y. S. Lee et al., 2018), siendo esto congruente con los resultados de esta investigación evidenciándose el valor promedio más alto 16,2 ng/mL en colangitis grado III, por lo que se considera un marcador prometedor. Por otro lado, es importante considerar que la elevación de leucocitos y PCR pueden estar presentes en varias condiciones no inflamatorias y carecer de especificidad para la detección de infecciones bacterianas (Jain et al., 2022).

La sepsis puede estar asociada con la elevación de enzimas hepáticas AST, ALT y biliares FAL y GGT que sugieren colestasis con la consecuente hiperbilirrubinemia, como lo que se observó en este estudio. Se ha descrito que ocurren varias combinaciones de cambios en las enzimas hepáticas y en la colestasis inducida por la infección: bilirrubina conjugada alta y ALT, FAL y tiempo de protrombina casi normales; aumento de bilirrubina total, GGT y FAL, con ALT e INR normales; bilirrubina total alta y FAL con ALT y AST casi normales (Ghenu et al., 2022). En nuestra población predominio una elevación de todos estos parámetros al mismo tiempo que pudo verse sesgado, ya que la gran proporción de pacientes cursó con una enfermedad severa. Por otro lado, se considerará que la mayoría de estos valores descenderán posterior a la realización de CPRE, con significancia estadística.

La patología biliar causante de colangitis aguda estuvo determinada por la presencia de cálculos, hallazgo replicado en otras observaciones. Mientras que si bien es cierto la etiología tumoral es la segunda causa, en nuestra población se mostró un porcentaje más alto (21,4%) comparado con otros reportes (13,6%) (Gomi et al., 2017).

La influencia del tamaño y número de los cálculos, son predictores clave en el paso espontáneo por el colédoco en pacientes con infección biliar, pudiendo mejorar los síntomas clínicos antes del procedimiento de CPRE. La tasa de eliminación espontánea de cálculos en un estudio fue del 19,8% siendo únicos y con un diámetro <5mm ($p < 0,001$) (Sanguanlosit et al., 2020), sin embargo ya que en

esta muestra se reportaron litos con un tamaño promedio de 8,9 mm de diámetro fue imperativo el drenaje biliar.

El análisis de la gravedad de la enfermedad arrojó como resultado que la colangitis grado III se presentó hasta en el 59,2% de pacientes, siendo superior a lo descrito (5%) en otras revisiones (Gomi et al., 2018). Este hallazgo podría explicarse por las comorbilidades asociadas, así como la etiología de la enfermedad y la disponibilidad de recursos sanitarios y de CPRE en el momento de la atención médica.

El conocimiento de los principales patógenos reportados en hemocultivos, es indispensable para la elección del antibiótico, posicionando en este análisis a *Escherichia coli* como el germen más comúnmente asociado a colangitis aguda con el 75%, observación similar a la de un aislamiento de 596 patógenos correspondiendo al 50,5% (Jeong et al., 2022).

Información difundida con anterioridad indica que las tasas de resistencia a los antibióticos para inhibidores de la betalactamasa fueron del 16,7%, para fluoroquinolonas y cefalosporinas del 20% y para carbapenémicos del 3,5% y varían mucho de una región a otra (Kruis et al., 2020). En esta investigación se observó hasta un 52,8% de resistencia para inhibidores de la betalactamasa y 27,8% para quinolonas, por lo que se deberían considerar estos hallazgos a la hora de elegir un esquema terapéutico, al tener una menor sensibilidad.

Un análisis de regresión realizado en pacientes con colangitis aguda mostró que la disfunción orgánica múltiple (shock séptico, disfunción neurológica, hepática o hematológica) se presentó en infecciones mixtas por Gram negativos y Gram positivos (Tian et al., 2022). Al disentir esta premisa con lo evidenciado en este trabajo se verificó que la falla orgánica presente en la mayoría de esta población estuvo determinada por el compromiso respiratorio o hepático, lo que se asume a la identificándose de un solo germen identificado en los hemocultivos realizados.

La descripción de la estancia hospitalaria en informes previos fue mayoritariamente prolongada con un promedio de 9,5 días y fue menor a medida que disminuyó la gravedad (Vaca, 2021), lo cual se replica en este estudio y podría asociarse a las comorbilidades de base así como al incumplimiento de las directrices de Tokio 2018, con una significancia estadística.

Comparando la mortalidad descrita para esta patología en nuestro país se evidencia un incremento de 7,4% (Vaca, 2021) a 11,7%, que fue nuestro resultado, lo que podría atribuirse a la mayor proporción de pacientes con enfermedad severa y con perpetuación de sus comorbilidades de base, en ciertos casos por la pérdida de la adherencia al tratamiento provocado por el tiempo de pandemia de COVID 19; así como el incumplimiento en el tiempo de drenaje biliar y esquema antibiótico empírico sugerido en las recomendaciones de Tokio 2018, con significancia estadística.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- Se determinó que el grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento en base a las directrices de Tokio 2018 en pacientes con colangitis aguda, tuvo un porcentaje menor, siendo mayor el del incumplimiento, relacionándose estos resultados con una estancia hospitalaria más larga y una mayor mortalidad. Lo que sugiere que adoptar estas recomendaciones a la práctica clínica hospitalaria podría mejorar el pronóstico de la enfermedad, trazando un diagrama de flujo de actuación oportuna y estratificada.
- Se describió que la colangitis aguda grado III fue el subtipo más frecuente en la muestra y en el que el tratamiento escogido en cuanto al drenaje biliar y esquema antibiótico empírico sugerido por las directrices de Tokio 2018 tuvo un mayor incumplimiento, atribuido a la falta de recursos sanitarios y limitaciones en la realización de CPRE 24/7.
- Se describió que el patógeno reportado en la mayoría de los hemocultivos fue *Escherichia coli* con una alta resistencia para los inhibidores de las betalactamasas y fluoroquinolonas, lo cual debe ser considerado al momento de escoger un esquema antibiótico a fin de mejorar la respuesta clínica de los pacientes y su pronóstico.
- Se identificó que las complicaciones asociadas a colangitis aguda en esta población con mayor frecuencia fueron: la disfunción respiratoria y hepática, con una hospitalización prolongada y una mortalidad más alta comparada con datos locales previos.

- Se describió que los valores de procalcitonina fueron mayores en los pacientes con enfermedad severa. Por lo que podría ser un factor prometedor para predecir la evolución clínica de los pacientes con colangitis aguda.

6.2. RECOMENDACIONES

- Es imperativo volcar la mirada hacia la medicina preventiva con políticas saludables enfocadas en la prescripción adecuada de ejercicio y medidas nutricionales acorde a la realidad de los pacientes a fin de disminuir factores de riesgo para el apareamiento de colangitis como el sedentarismo y la obesidad.
- Al evidenciar un porcentaje importante relacionado con los tumores como etiología de la infección del tracto biliar, es motivo de interés determinar qué otros factores podrían estar asociados a estos hallazgos.
- La colelitiasis sintomática debe ser resuelta quirúrgicamente de forma oportuna, conociendo la historia natural de la enfermedad a fin de disminuir las complicaciones a futuro y los costos sanitarios que esto conlleva.
- La toma de hemocultivo de forma sistemática es prioritaria en nuestro medio para contar con datos epidemiológicos que permitan seleccionar esquemas antibióticos con una adecuada cobertura, con el objetivo de disminuir la resistencia bacteriana.

CAPÍTULO VII**7. BIBLIOGRAFÍA:**

Ahmed, M. (2018). Acute cholangitis - an update. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.4291/WJGP.V9.I1.1>

Akhtar, F., Siddique, M. Z., Raza, A., Mehmood, S., Yusuf, M. A., & Sultan, F. (2020). Microbiology and clinical characteristics of acute cholangitis with their impact on mortality; a retrospective cross-sectional study. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(4), 607–612. <https://doi.org/10.5455/JPMA.29747>

Alizadeh, A. H. M. (2017). Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 5(4), 404. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00028>

Cedeño Rentería, J. A. (2019). *Caracterización de pacientes con estancia hospitalaria prolongada que cursan patologías infecciosas bacterianas, admitidas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el año 2017*. <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/17533>

Chen, X. M., O'Hara, S. P., & LaRusso, N. F. (2008). The immunobiology of cholangiocytes. *Immunology and Cell Biology*, 86(6), 497. <https://doi.org/10.1038/ICB.2008.37>

Du, L., Cen, M., Zheng, X., Luo, L., Siddiqui, A., & Kim, J. J. (2020). Timing of Performing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Inpatient Mortality in Acute Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(3), e00158. <https://doi.org/10.14309/CTG.0000000000000158>

Dupont, B., Dejardin, O., Bouvier, V., Piquet, M.-A., & Alves, A. (2022). Systematic Review: Impact of Social Determinants of Health on the Management and Prognosis of Gallstone Disease. *Health Equity*, 6(1), 819. <https://doi.org/10.1089/HEQ.2022.0063>

- Entezari, P., Aguiar, J. A., Salem, R., & Riaz, A. (2021). Percutaneous Biliary Interventions: Inside and Outside the Box: Role of Interventional Radiology in the Management of Acute Cholangitis. *Seminars in Interventional Radiology*, 38(3), 321. <https://doi.org/10.1055/S-0041-1731370>
- Ghenu, M. I., Dragoș, D., Manea, M. M., Ionescu, D., & Negreanu, L. (2022). Pathophysiology of sepsis-induced cholestasis: A review. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6(6), 378. <https://doi.org/10.1002/JGH3.12771>
- Gomi, H., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Ukai, T., Endo, I., Iwashita, Y., Hibi, T., Pitt, H. A., Matsunaga, N., Takamori, Y., Umezawa, A., Asai, K., Suzuki, K., Han, H.-S., Hwang, T.-L., Mori, Y., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 3–16. <https://doi.org/10.1002/JHBP.518>
- Gomi, H., Takada, T., Hwang, T.-L., Akazawa, K., Mori, R., Endo, I., Miura, F., Kiriyaama, S., Matsunaga, N., Itoi, T., Yokoe, M., Chen, M.-F., Jan, Y.-Y., Ker, C.-G., Wang, H.-P., Wada, K., Yamaue, H., Miyazaki, M., & Yamamoto, M. (2017). Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 24(6), 310–318. <https://doi.org/10.1002/jhbp.452>
- Guzmán-Blanco, M., Casellas, J. M., & Silva Sader, H. (2000). BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL AGENTS IN LATIN AMERICA: The Giant Is Awakening. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14(1), 67–81. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70218-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70218-X)
- Hakuta, R., Hamada, T., Nakai, Y., Oyama, H., Kanai, S., Suzuki, T., Sato, T., Ishigaki, K., Saito, K., Saito, T., Takahara, N., Mizuno, S., Kogure, H., Watadani, T., Tsujino, T., Tada, M., Abe, O., Isayama, H., & Koike, K. (2019). Natural history of asymptomatic bile duct stones and association of endoscopic treatment with clinical outcomes. *Journal of Gastroenterology* 2019 55:1, 55(1), 78–85. <https://doi.org/10.1007/S00535-019-01612-7>

- Han, J., Wu, S., Fan, Y., Tian, Y., & Kong, J. (2021). Biliary Microbiota in Choledocholithiasis and Correlation With Duodenal Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 625589. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.625589/FULL>
- Herrera, M. (2019). Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios. In *Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC)*.
- Hjaltadóttir, K., Haraldsdóttir, K. H., & Möller, P. H. (2020). Gallstones - Review. *Laeknabladid*, *106*(10), 464–472. <https://doi.org/10.17992/LBL.2020.10.602>
- Hudgi, A., Cartelle, A. L., Ahmed, A., Alkaddour, A., Palacio, C., Vega, K. J., & Yap, J. E. L. (2022). Tokyo Guidelines (TG18) for Acute Cholangitis Provide Improved Specificity and Accuracy Compared to Fellow Assessment. *Cureus*, *14*(7). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.27527>
- Ishii, Y., Nakayama, A., Nakatani, K., Nishihara, S., Oikawa, S., Usami, T., Noguchi, T., Mitsui, Y., & Yoshida, H. (2021). Primary endoscopic bile duct stone removal for severe acute cholangitis: a retrospective study: <https://doi.org/10.1177/26317745211044009>, *14*.
<https://doi.org/10.1177/26317745211044009>
- Jain, A., Jena, A., Gautam, V., Samanta, J., Sharma, V., & Mandavdhare, H. S. (2022). ROLE OF CHANGE IN THE LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS POST DRAINAGE IN PREDICTING OUTCOME IN ACUTE CHOLANGITIS. *Arquivos de Gastroenterologia*, *59*(2), 212–218.
<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-39>
- Jeong, H. T., Song, J. E., Kim, H. G., & Han, and J. (2022). Changing Patterns of Causative Pathogens over Time and Efficacy of Empirical Antibiotic Therapies in Acute Cholangitis with Bacteremia. *Gut and Liver*. <https://doi.org/10.5009/GNL210474>
- Jiang, J., Wang, X., Cheng, T., Han, M., Wu, X., Wan, H., & Daojunyu. (2020). Dynamic Monitoring of sTREM-1 and Other Biomarkers in Acute Cholangitis. *Mediators of Inflammation*, *2020*.
<https://doi.org/10.1155/2020/8203813>

- Khoury, T., & Sbeit, W. (2022). Diabetes mellitus is associated with a higher rate of acute cholangitis among patients with common bile duct stones: A retrospective study. *Medicine*, *101*(4), E28687. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028687>
- Kimura, Y., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Hirata, K., Sekimoto, M., Yoshida, M., Mayumi, T., Wada, K., Miura, F., Yasuda, H., Yamashita, Y., Nagino, M., Hirota, M., Tanaka, A., Tsuyuguchi, T., Strasberg, S. M., & Gadacz, T. R. (2007). Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, *14*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/S00534-006-1152-Y/TABLES/8>
- Kimura, Y., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gouma, D. J., Garden, O. J., Büchler, M. W., Windsor, J. A., Mayumi, T., Yoshida, M., Miura, F., Higuchi, R., Gabata, T., Hata, J., Gomi, H., Dervenis, C., Lau, W. Y., Belli, G., Kim, M. H., ... Yamashita, Y. (2013). TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *20*(1), 8–23. <https://doi.org/10.1007/S00534-012-0564-0>
- Kiriyama, S., Kozaka, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gabata, T., Hata, J., Liau, K. H., Miura, F., Horiguchi, A., Liu, K. H., Su, C. H., Wada, K., Jagannath, P., Itoi, T., Gouma, D. J., Mori, Y., Mukai, S., Giménez, M. E., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *25*(1), 17–30. <https://doi.org/10.1002/JHBP.512>
- Krawczyk, M., Miquel, J. F., Stokes, C. S., Zuniga, S., Hampe, J., Mittal, B., & Lammert, F. (2013). Genetics of biliary lithiasis from an ethnic perspective. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *37*(2), 119–125. <https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2012.09.002>
- Kruis, T., Güse-Jaschuck, S., Siegmund, B., Adam, T., & Epple, H. J. (2020). Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. *BMC Gastroenterology*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/S12876-020-01201-6>

- Kune, G. A., & Schutz, E. (1974). BACTERIA IN THE BILIARY TRACT: A STUDY OF THEIR FREQUENCY AND TYPE. *Medical Journal of Australia*, 1(8), 255–258. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1974.tb93141.x>
- Lavillegrand, J. R., Mercier-Des-Rochettes, E., Baron, E., Pène, F., Contou, D., Favory, R., Préau, S., Galbois, A., Molliere, C., Miaillhe, A. F., Reignier, J., Monchi, M., Pichereau, C., Thietart, S., Vieille, T., Piton, G., Preda, G., Abdallah, I., Camus, M., ... Ait-Oufella, H. (2021). Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study. *Critical Care*, 25(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03480-1/FIGURES/4>
- Lee, F., Ohanian, E., Rheem, J., Laine, L., Che, K., & Kim, J. J. (2015). Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(2), 212–220. <https://doi.org/10.1111/APT.13253>
- Lee, S. H., Lee, T. Y., Jeong, J. H., & Cheon, Y. K. (2022). Clinical Significance of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio as an Early Predictive Marker for Adverse Outcomes in Patients with Acute Cholangitis. *Medicina*, 58(2). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA58020255>
- Lee, T. W., Bae, W., Kim, S., Choi, J., Bae, E., Jang, H. N., Chang, S. H., & Park, D. J. (2022). Incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with acute cholangitis. *PLoS ONE*, 17(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0267023>
- Lee, Y. S., Cho, K. B., Park, K. S., Lee, J. Y., & Lee, Y. J. (2018). Procalcitonin as a Decision-Supporting Marker of Urgent Biliary Decompression in Acute Cholangitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2018 63:9, 63(9), 2474–2479. <https://doi.org/10.1007/S10620-018-4963-1>
- Liu, Q., Zhou, Q., Song, M., Zhao, F., Yang, J., Feng, X., Wang, X., Li, Y., & Lyu, J. (2020). A nomogram for predicting the risk of sepsis in patients with acute cholangitis. *The Journal of International*

Medical Research, 48(1), 1–11. <https://doi.org/10.1177/0300060519866100>

- Masuda, S., Koizumi, K., Makazu, M., Uojima, H., Kubota, J., Kimura, K., Nishino, T., Sumida, C., Ichita, C., Sasaki, A., & Shionoya, K. (2022). Antibiotic Administration within Two Days after Successful Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Is Sufficient for Mild and Moderate Acute Cholangitis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10), 2697. <https://doi.org/10.3390/JCM11102697>
- Mayumi, T., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Pitt, H. A., Yoshida, M., Gomi, H., Miura, F., Garden, O. J., Kiriya, S., Yokoe, M., Endo, I., Asbun, H. J., Iwashita, Y., Hibi, T., Umezawa, A., Suzuki, K., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 96–100. <https://doi.org/10.1002/JHBP.519>
- Melzer, M., Toner, R., Lacey, S., Bettany, E., & Rait, G. (2007). Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgraduate Medical Journal*, 83(986), 773. <https://doi.org/10.1136/PGMJ.2007.064683>
- Miura, F., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Asbun, H. J., Pitt, H. A., Gomi, H., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Han, H. S., Kim, M. H., Hwang, T. L., Chen, M. F., Huang, W. S. W., Kiriya, S., Itoi, T., Garden, O. J., Liau, K. H., Horiguchi, A., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 31–40. <https://doi.org/10.1002/JHBP.509>
- Mohan, R., Wei Lynn Goh, S., Tan, G. W., Tan, Y. P., Junnarkar, S. P., Huey, C. W. T., Low, J. K., & Shelat, V. G. (2021). Validation of Tokyo Guidelines 2007 and Tokyo Guidelines 2013/2018 Criteria for Acute Cholangitis and Predictors of In-Hospital Mortality. *Visceral Medicine*, 37(5), 434. <https://doi.org/10.1159/000516424>
- Navuluri, R., Hoyer, M., Osman, M., & Fergus, J. (2020). Emergency IR: Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis. *Seminars in Interventional Radiology*, 37(1), 14.

<https://doi.org/10.1055/S-0039-3402016>

Park, N., Lee, S. H., You, M. S., Kim, J. S., Huh, G., Chun, J. W., Cho, I. R., Paik, W. H., Ryu, J. K., & Kim, Y. T. (2021). Optimal timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis associated with distal malignant biliary obstruction. *BMC Gastroenterology*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/S12876-021-01755-Z>

Pötter-Lang, S., Ba-Ssalamah, A., Bastati, N., Messner, A., Kristic, A., Ambros, R., Herold, A., Hodge, J. C., & Trauner, M. (2021). Modern imaging of cholangitis. *The British Journal of Radiology*, *94*(1125), 20210417. <https://doi.org/10.1259/BJR.20210417>

Reiter, F. P., Obermeier, W., Jung, J., Denk, G., Mahajan, U. M., De Toni, E. N., Schirra, J., Mayerle, J., & Schulz, C. (2021). Prevalence, Resistance Rates, and Risk Factors of Pathogens in Routine Bile Cultures Obtained during Endoscopic Retrograde Cholangiography. *Digestive Diseases*, *39*(1), 42–51. <https://doi.org/10.1159/000509289>

Rizvi, A., Poneros, J., Sethi, A., & Visrodia, K. H. (2022). Does incidentally detected common bile duct dilation need evaluation? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *89*(6), 315–319. <https://doi.org/10.3949/CCJM.89A.21029>

Rujeerapaiboon, N., & Kaewdech, A. (2021). Massive biliary ascariasis: an unusual cause of acute cholangitis. *BMJ Case Reports*, *14*(3), 239784. <https://doi.org/10.1136/BCR-2020-239784>

Saito, H., Kakuma, T., & Matsushita, I. (2019). Risk factors for the development of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with asymptomatic common bile duct stones. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, *11*(10), 515. <https://doi.org/10.4253/WJGE.V11.I10.515>

Sanguanlosit, S., Viriyaroj, V., Yodying, H., Rookkachart, T., Sathornviriyapong, S., & Boonsinsukh, T. (2020). The influence of stone size on spontaneous passage of common bile duct stones in patients with acute cholangitis: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*,

60, 72–75. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2020.10.040>

- Schneider, J., Hapfelmeier, A., Fremd, J., Schenk, P., Obermeier, A., Burgkart, R., Forkl, S., Feihl, S., Wantia, N., Neu, B., Bajbouj, M., Von Delius, S., Schmid, R. M., Algül, H., & Weber, A. (2014). Biliary Endoprosthesis: A Prospective Analysis of Bacterial Colonization and Risk Factors for Sludge Formation. *PLoS ONE*, *9*(10), 110112. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0110112>
- Schneider, J., Hapfelmeier, A., Thöres, S., Obermeier, A., Schulz, C., Pfürringer, D., Nennstiel, S., Spinner, C., Schmid, R. M., Algül, H., Huber, W., & Weber, A. (2016). Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): A risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterology*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0428-1>
- Shafagh, S., Rohani, S. H., & Hajian, A. (2021). Biliary infection; distribution of species and antibiogram study. *Annals of Medicine and Surgery*, *70*, 102822. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2021.102822>
- Tian, S., Li, K., Tang, H., Peng, Y., Xia, L., Wang, X., Chen, X., & Zhou, F. (2022). Clinical characteristics of Gram-negative and Gram-positive bacterial infection in acute cholangitis: a retrospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06964-1>
- Tohda, G., Ohtani, M., & Dochin, M. (2016). Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(37), 8382. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I37.8382>
- Tomizawa, M., Shinozaki, F., Hasegawa, R., Shirai, Y., Motoyoshi, Y., Sugiyama, T., Yamamoto, S., & Ishige, N. (2017). Comparison of acute cholangitis with or without common bile duct dilatation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *13*(6), 3497. <https://doi.org/10.3892/ETM.2017.4401>
- Touzani, S., El Bouazzaoui, A., Bouyarmane, F., Faraj, K., Houari, N., Boukatta, B., & Kanjaa, N. (2021). Factors Associated with Mortality in Severe Acute Cholangitis in a Moroccan Intensive Care

Unit: A Retrospective Analysis of 140 Cases. *Gastroenterology Research and Practice*, 2021.

<https://doi.org/10.1155/2021/4583493>

Vaca, D. (2021). "TIEMPO DE ESPERA PARA DRENAJE DE LA VÍA BILIAR Y MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COLANGITIS AGUDA INGRESADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO, EN EL PERÍODO DE ENERO DEL 2015 – DICIEMBRE DEL 2019.

Yamashita, Y., Ueda, K., Abe, H., Tamura, T., Itonaga, M., Yoshida, T., Maeda, H., Maekita, T., Iguchi, M., Tamai, H., Ichinose, M., & Kato, J. (2013). Common Bile Duct Dilatation With Stones Indicates Requirement for Early Drainage in Patients With or Without Cholangitis.

Gastroenterology Research, 6(6), 219. <https://doi.org/10.4021/GR587W>

Yeom, D. H., Oh, H. J., Son, Y. W., & Kim, T. H. (2010). What Are the Risk Factors for Acute Suppurative Cholangitis Caused by Common Bile Duct Stones? *Gut and Liver*, 4(3), 363.

<https://doi.org/10.5009/GNL.2010.4.3.363>

Yoshikawa, T. T., & Norman, D. C. (n.d.). *SPECIAL SECTION: AGING AND INFECTIOUS DISEASES Fever in the Elderly*. Retrieved December 1, 2022, from

<https://academic.oup.com/cid/article/31/1/148/318030>

Zimmer, V., & Lammert, F. (2015). Acute Bacterial Cholangitis. *Viszeralmedizin*, 31(3), 166.

<https://doi.org/10.1159/000430965>