



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**CORRELACIÓN EN EL APEGO A LAS GUÍAS DE TOKIO 2018 (TG18): EN LA CLASIFICACIÓN, RUTA
DIAGNÓSTICA Y MANEJO DE LA COLANGITIS AGUDA CON EL DESENLACE EN UN HOSPITAL DE
REFERENCIA DE LA CIUDAD DE MÉXICO.**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:
ANA BERENICE BURGOS ARRIAGA

TUTOR PRINCIPAL
DR. VICTOR MANUEL PINTO ANGULO

CIUDAD DE MÉXICO, 30 DE OCTUBRE DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. JAVIER GARCÍA ÁLVAREZ
TITUTAL DE CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL PINTO ANGULO
ASESOR PRINCIPAL DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Protocolo aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México con el registro HJM 0558/18-R.

AGRADECIMIENTOS

Al cosmos que me precede, me dió origen y me sostiene

A Dios y la fe que me impulsa

A mis padres, a su esfuerzo, fortaleza y su amor genuino.

A mis hermanos, por el amor infinito que les tengo.

A todos mis maestros, por la oportunidad y su tiempo.

A Do, porque estuvo y permanece.

A los pacientes de este hospital, algunos en su memoria y a todos por su confianza.

CONTENIDO

MARCO TEÓRICO	5
DEFINICIÓN	5
ANTECEDENTES.....	5
EPIDEMIOLOGIA.....	6
FISIOPATOLOGIA.....	7
MICROBIOLOGIA.....	8
FACTORES DE RIESGO.....	9
ETIOLOGIA.....	10
CUADRO CLÍNICO	11
DIAGNÓSTICO	12
TRATAMIENTO	17
<i>ANTIBIOTICOTERAPIA</i>	17
<i>OPCIONES DE DRENAJE</i>	18
PRONÓSTICO.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GENERAL:.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	23
METODOLOGÍA.....	24
DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	24
TÉCNICAS DE INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN ..	25
VARIABLES.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
RECURSOS	29
ASPECTOS ÉTICOS	30
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	30
CRONOGRAMA	31
ANÁLISIS Y RESULTADOS	32
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFIA	46

CORRELACIÓN EN EL APEGO A LAS GUIAS DE TOKYO 2018 (TG18): EN LA CLASIFICACIÓN, RUTA DIAGNÓSTICA Y MANEJO DE LA COLANGITIS AGUDA CON EL DESENLACE EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

AUTORES: PINTO ANGULO VÍCTOR MANUEL
BURGOS ARRIAGA ANA BERENICE, RESIDENTE CIRUGÍA GENERAL.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La colangitis aguda es una entidad inflamatoria local de la vía biliar con repercusión sistémica, secundaria a una infección bacteriana que precisa intervención médica e invasiva para drenaje biliar temprano a fin de disminuir las complicaciones. (1)

ANTECEDENTES

En 1877 Charcot describió y publicó por primera vez el término FIEBRE HEPÁTICA definida a través de un cuadro clínico caracterizado por una triada clásica que lleva su nombre: fiebre intermitente, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia.

En 1959 Reynolds y Dargan (2) reconocen un síndrome infeccioso derivado de la colangitis aguda obstructiva, que además de su presentación de triada clásica se agregaba la alteración en el estado de conciencia y estado de choque conocida posteriormente como péntada de Reynolds. Estos dos autores describen además a la descompresión quirúrgica urgente de la vía biliar como procedimiento único para el tratamiento de la enfermedad y la limitación del daño. (3)

Al reconocer la alta mortalidad de la colangitis aguda, se iniciaron los primeros intentos de clasificación y estandarización en su manejo. La divulgación más reconocida previa a la publicación de las primeras guías de Tokyo en el 2007 fue la clasificación de Longmire, en la que se reconocieron 5 tipos de colangitis aguda: 1. Colangitis Aguda secundaria a colecistitis aguda, 2. Colangitis no supurativa Aguda, 3. Colangitis Supurativa Aguda, 4. Colangitis Supurativa Aguda obstructiva y 5. Colangitis supurativa aguda acompañada de absceso hepático. Al ser una clasificación poco práctica, extensa y con términos ambiguos tuvo poca aceptación en la comunidad médica y paso desapercibida para la aplicación

clínica como clasificación. (1)

Tiempo después se reconoció que los estadios de la clasificación de Longmire describían más a la evolución natural de la enfermedad y favorecieron la identificación de los estadios o tipos de colangitis aguda que se beneficiaban de descompresión quirúrgica urgente mejorando el pronóstico global de la enfermedad, esto para el estadio 4.

Con nueva evidencia científica en que el tratamiento quirúrgico temprano de descompresión o drenaje biliar mejora el pronóstico, se intensificó la búsqueda de clasificaciones por grado de colangitis para diferenciar a los pacientes que ameritan tratamiento descompresivo urgente de los estados de colangitis no tan graves.

Actualmente las opciones terapéuticas incluyen el uso de antibióticos de amplio espectro y drenaje biliar urgente o diferido según la respuesta del paciente con buenos resultados en la mejora del pronóstico. (4)

EPIDEMIOLOGIA

Se desconoce la incidencia de colangitis aguda a nivel mundial aunque si se reconoce a la colelitiasis como factor de riesgo para el desarrollo de colangitis.

En base a lo anterior la prevalencia de colelitiasis en la raza blanca 10 al 15%, en los hispanos se mantienen cifras similares de prevalencia. En los pacientes con colelitiasis asintomática el riesgo de desarrollar un cólico biliar es del 1%. Con una incidencia de agudización del 0.3% anual. El riesgo de desarrollar pancreatitis biliar se encuentra entre el 0.04 al 1.5%. Mientras que el riesgo para el desarrollo de coledocolitiasis asintomática es de es del 0.2% y en algunas otras publicaciones se menciona un riesgo de incidencia del 3 al 10%. Y de estos solo el 1% desarrolla colangitis aguda. (1)(5)

Respecto al género la colelitiasis es más frecuente en las mujeres que en los hombres, mientras que no existe mayor predisposición en la relación mujer:hombre para colangitis aguda. (1)

La edad de presentación de colangitis es entre los 50 y 60 años de edad. Los pacientes ancianos tienen mayor predisposición al desarrollo de colangitis en casos de litiasis asintomática. (2)

La incidencia de colangitis tras la práctica de una colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CEPRE) se sitúa entre el 0,7 y el 5,4% según datos de una recopilación de

varios estudios que incluyen a más de 33.000 pacientes. Es excepcional la presentación de colangitis luego de una colangiografía percutánea. (1)

En cuanto a la mortalidad de la colangitis aguda ha ido en descenso, con un porcentaje de mortalidad cercano al 50% antes de la década de los ochenta al 3-10% en los últimos años coincidiendo con una mejora en la identificación, clasificación e intervención de descompresión quirúrgica o endoscópica cada vez de forma más temprana. La mortalidad es más frecuente en el grupo de pacientes con coangitis aguda que requiere de drenaje o descompresión urgente. (1)

FISIOPATOLOGIA

El factor desencadenante de la colangitis es un aumento en la presión de la luz de colédoco -presión intraluminal normal del colédoco entre 7 a 14 cmH₂O- secundaria a un proceso obstructivo intrínseco o extrínseco a la vía biliar que condiciona la colonización por flora bacteriana patógena. (6)

Anteriormente se consideraba a la bilis como estéril; sin embargo actualmente se reconoce que tiene microbiota normal pero que la presencia de vesícula biliar y/o de litiasis en alguna parte de los conductos biliares condiciona la colonización por bacterias patógenas asociado al proceso obstructivo que lo perpetúa facilitando la evasión de los mecanismos de defensa de la vía biliar. (2)

Para evitar los procesos infecciosos en la vía biliar se cuenta con mecanismos de defensa:

1. Las sales biliares contienen bacteriostáticos.
2. La secreción de IgA por el epitelio que compone la mucosa del árbol biliar con funciones antiadherentes.
3. Las células de Kupffer en el epitelio biliar (macrófagos).
5. Las uniones intercelulares impermeables entre los colangiocitos que previenen la traslocación bacteriana de la luz de los conductos biliares hacia la circulación portal.
6. El flujo continuo del líquido biliar.
7. La presencia del esfínter de Oddi que evita la migración de bacterias del duodeno hacia el árbol biliar.

Cuando el colédoco alcanza una presión intraluminal de 25 cmH₂O secundaria a la obstrucción, vence la fuerza de unión intercelular permitiendo la traslocación bacteriana en un líquido biliar infectado, la alteración en la secreción de IgA y condiciona la función fagocítica de las células de Kupffer. Hay alteración en la secreción de citocinas que favorecen el reflujo colangiovenoso y colangiolímfático dando paso a la endotoxemia y bacteremia en el 25 al 40% de los casos. (2) (6) (7)

La repercusión sistémica inflamatoria como respuesta al proceso infeccioso esta medidado por la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF), receptores solubles de TNF, interleucina 1 e interleucina 6 y 10 con oportunidad de progresión al choque séptico. (7)

MICROBIOLOGIA

Al cultivar el líquido biliar de un paciente con colangitis aguda se encontrará positivo en el 80 al 100% de los casos y es posible detectar bacteriemia asociada en un 20 a 80% de las ocasiones y en el 33 al 84% de las veces el microorganismo aislado en el hemocultivo coincide con el aislado en la muestra de líquido biliar. (2)

Se ha reportado que la vía biliar está colonizada: en el 16% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal no biliar, en el 44% de las colangitis crónicas, en el 50% de los casos con obstrucción de la vía biliar, en el 72% de los pacientes con colangitis aguda y en el 90% de los pacientes con ictericia secundaria a coledocolitiasis. (1)

En la microbiología de la colangitis aguda o colangitis ascendente las infecciones son generalmente polimicrobianas (30 al 80% de las veces) y son generalmente por bacterias coliformes. (1) (2)

Los organismos comúnmente aislados en la vía biliar son: *Escherichia coli* (25 al 50%), especies de *Klebsiella* (15 al 20%), especies de enterococcus (5 al 10%), especies de streptococcus (8%), especies de enterobacterias (7%) y *Pseudomona aeuroginosa* (7%) esta última en pacientes con antecedente de instrumentación de la vía biliar y en pacientes ancianos. (1) (2)

Otras enterobacterias, como *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* o *Serratia spp.*, se observan casi de forma exclusiva en infecciones nosocomiales o en pacientes con infección o manipulaciones previas de la vía biliar. *Pseudomona aeruginosa* se detecta en infecciones de adquisición nosocomial o relacionadas con la práctica de una CPRE, en ocasiones en forma de brotes epidémicos lo cual debe ser considerado en implicaciones terapéuticas.

Como en otras infecciones intraabdominales, puede detectarse la presencia de *Enterococcus spp.*, formando parte de la flora polimicrobiana.

Cuando la toma de muestras y los cultivos se realizan de forma adecuada se detectan bacterias anaerobias estrictas hasta en el 50% de los casos especialmente en pacientes

con patología de la vesícula biliar asociada, en ancianos y en pacientes con antecedentes de derivaciones biliodigestivas. (6)

La detección de anaerobios se asocia casi siempre a infección polimicrobiana y mixta con bacterias aerobias estrictas o facultativas y en infecciones en pacientes más graves. En pacientes con colangitis los anaerobios causan bacteriemia en pocas ocasiones, con una detección en los hemocultivos inferior al 2%. Los principales anaerobios son *Bacteroides spp.*, y en menor proporción *Clostridium spp.* (1)

El papel de *Candida spp.* en el desarrollo de colangitis aguda es poco claro, poco frecuente y es excepcional su aislamiento en hemocultivos. Los factores predisponentes en los pacientes con candidiasis biliar son similares a los de los pacientes con candidemia: administración previa de antibióticos de amplio espectro, inmunodepresión, cirugía o instrumentación de repetición. (6)

Todo lo anterior debe considerarse al momento de elegir el tratamiento antibiótico ideal en el paciente sobre todo si se trata de pacientes que han sido sometidos a manipulaciones repetidas de la vía biliar, episodios de colangitis recurrente y administración previa de antibióticos como cefalosporinas de amplio espectro o quinolonas fluoradas, ambos grupos de antibióticos asociados con un mayor riesgo de desarrollar infecciones por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). (1)

Recientemente se han reportado casos de colangitis por bacterias resistentes a los carbapenémicos como resultado de la exposición del paciente a duodenoscopios contaminados. (6)

La infestación por parásitos como *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felinus* y gusanos redondos: *Ascaris lumbricoides* y gusanos planos como *Taenia saginata* pueden provocar colangitis(6). (1)

En los años iniciales de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en enfermos fundamentalmente inmunodeprimidos se describió la denominada colangiopatía relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, que a menudo estaba asociada con infecciones por *Cryptosporidium spp.* o *Microsporidium*. (2)

FACTORES DE RIESGO

Son factores de riesgo relacionados al desarrollo de colangitis aguda los siguientes:

- Litiasis vesicular
- Alto consumo de triglicéridos
- Estilo de vida sedentario
- Obesidad
- Pérdida súbita de peso
- Consumo excesivo de alcohol
- Cirrosis hepática: como factor litogénico
- Esfinterotomía por CPRE previa (6)

ETIOLOGIA

Cuando se habla de etiología de la colangitis, partiendo del conocimiento previo de que la obstrucción en cualquier nivel de la vía biliar es el primer mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo del proceso infeccioso, es necesario diferenciar las causas de obstrucción biliar: secundaria a causas benignas o secundaria a causas malignas, intrínsecas o extrínsecas a la vía biliar. No siendo necesario aclarar que las causas por malignidad hacen referencia a procesos tumorales.

La principal causa de obstrucción en la vía biliar es de etiología benigna e intrínseca a esta: la coledocolitiasis. Esta es responsable del 30 al 70% de los casos. El 10 al 15% de los pacientes con litiasis vesicular desarrollan coledocolitiasis aproximadamente y solo el 1% de la coledocolitiasis presentan colangitis. (1)

Las estenosis benignas secundarias a lesiones térmicas en pacientes con antecedentes de colecistectomía o exploración biliar representa el 10 al 20%.

Entre el 10 al 50% es provocada por causas malignas como:

1. La obstrucción por tumoraciones propios del árbol biliar: colangiocarcinoma
2. Tumoraciones que provocan una obstrucción extrínseca por su relación anatómica con la vía biliar: tumoración en la cabeza de páncreas o tumores hepáticos
3. Tumores que alteran el flujo de salida: carcinoma del ampulla y por supuesto las metástasis a hígado.
4. Estenosis malignas

En el caso de los pacientes con estenosis biliar intrínseca o por compresión extrínseca portadores de prótesis biliares, son un factor de riesgo a considerar cuando se sospecha de una obstrucción, y esta es secundaria a la oclusión del lumen debido al acumulo de

biofilm o por reflujo de alimento a través del duodeno o por la deposición de sales biliares. La migración de la prótesis puede provocar un evento de colangitis, a pesar de que exista derivación biliar.

De los pacientes que son sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tienen un riesgo del 0.5 al 2.4% de desarrollar colangitis secundaria a la manipulación.

Son causas menos frecuentes de colangitis incluyen: coledococoele (Todani II), colangitis esclerosante primaria, depósito de amiloide en el árbol biliar, colangiopatía por síndrome de inmunodeficiencia humana. Sx Lemmel: divertículo periampular y la infección por parásitos como *Ascaris lumbricoides* o *Taenia saginata*. (1)

Colangitis secundaria a manipulación de la vía biliar luego de procedimientos endoscópicos. El 0.5 al 2.4% de los pacientes a los que se le realizó CPRE. O colangitis por migración de las prótesis endocoledocales, colocada para paliar la obstrucción del colédoco en un paciente con cáncer de las vías biliares irresecable.

CUADRO CLÍNICO

La presentación depende del grado de severidad de la colangitis y van desde sintomatología leve hasta el choque séptico con alta mortalidad.

La presentación clásica no tan frecuente de la colangitis conocida como triada de Charcot o fiebre hepática tiene una sensibilidad de 26.4% al 72%. Es cierto que la fiebre 24 h previas al ingreso es el signo más frecuente (90%), el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho se presenta hasta en el 70% y la ictericia en el 60% de los casos.

La presentación completa de la péntada de Reynolds solo se presenta en el 3 al 14 % de los casos: la alteración del estado neurológico (confusión o letargia) en el 20% de los casos e hipotensión en el 30%.

En los pacientes ancianos la presentación clínica es menos insidiosa, pudiendo solo encontrarse un cuadro de febrícula y alteración en las pruebas de función hepática.

El Signo de Murphy positivo como dato de irritación peritoneal es esperable en el 14 al 45% de los pacientes.

La leucocitosis con desviación a la izquierda es lo esperable, sin embargo la leucopenia se asocia a estado más graves y sepsis. El aumento en la concentración de proteína C

reactiva y la velocidad de sedimentación globular, nos aportan datos sobre la respuesta inflamatoria sistémica. (1)

En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático: las enzimas hepáticas se mantienen elevadas de manera constante, sobre todo las indicadoras de colestasis: la fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltranspeptidasa están elevadas en el 90% de los casos y los valores de bilirrubina se encuentran elevados en el 70 al 90% de los pacientes. Las transaminasas pueden estar elevadas y se asocian a niveles más altos cuando la presión intralobulillar aumenta de forma considerable. (1)

Las cifras de amilasa suelen no estar elevadas y pueden de forma indirecta elevarse en la colangitis secundaria a coledocolitiasis. (1)

DIAGNÓSTICO

En el 2003 se formó el grupo de expertos para el desarrollo de las guías del manejo de la colecistitis y colangitis aguda a cargo del doctor Takada Tadahiro en Japón.

El grupo de expertos estaba compuesto por especialistas en gastroenterología, medicina interna, intensivistas, epidemiólogos, cuyo propósito era trabajar, analizar y desarrollar evidencia científica del más alto nivel para el establecimiento de conceptos, criterios de clasificación, criterios diagnóstico y manejo estandarizado con aceptación internacional para la colangitis aguda. (1)

Anteriormente la tríada de Charcot eran los criterios clínicos utilizados para el diagnóstico de colangitis aguda con una sensibilidad calculada del 26% (8). La presencia de irritación peritoneal: signo de Murphy positivo mantiene una sensibilidad del 50 al 70% y una especificidad del 79 al 96%.

En el 2006 en Tokio, Japón se llevó a cabo un congreso internacional de expertos para el desarrollo de guías clínicas que incluyeran los objetivos propuestos anteriormente descritos, publicadas hasta el 2007 como “Las Guías de Tokyo: Manejo de la colangitis y de la colecistitis TG07” compuestas de 13 artículos.

La triada de Charcot y alteraciones en estudios de laboratorios era la base en el diagnóstico y se dilucidaba la importancia de clasificar los grados de colangitis aguda, además se incluían las secciones de discusión y comentarios sucedidos en el congreso. En las que el diagnóstico fue basado en la presencia de la tríada de Charcot. (4)

Las TG07 fueron aceptadas en la comunidad médica, sin embargo se reconocieron limitaciones en los criterios diagnósticos por ejemplo no se logró establecer una combinación adecuada entre las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio y los hallazgos por imagen que lograra una clasificación no ambigua entre diferentes presentaciones clínicas del espectro biliar. Los criterios considerados anteriormente incluían: 1. fiebre y / o evidencia de respuesta inflamatoria, 2. ictericia y anomalía resultados de pruebas de función hepática como colestasis y 3. antecedentes de enfermedades biliares, dolor anormal y dilatación biliar, o evidencia de etiología manifestaciones biliares, siendo necesario el cumplimiento de las 3 categorías para el diagnóstico de colangitis aguda, no estableciendo la diferenciación de la colecistitis aguda o la hepatitis aguda.

Ante estas limitaciones en el 2013 se publicó una nueva actualización "Guías de Tokyo 2013 (TG13)" en las que se incluyeron nuevos conceptos y agregaron criterios diagnósticos precisos para determinar la severidad de la colangitis como clave fundamental para dirigir el tratamiento. (8)

Además en TG13 para compensar la sensibilidad reducida del cuadro clínico clásico se agregó el concepto de "diagnóstico sospechoso" en el cual los hallazgos de respuesta inflamatoria sistémica son prescindibles. Al establecer "sospecha de diagnóstico", se puede proporcionar el drenaje biliar temprano o el control de la fuente de infección entre pacientes con colangitis aguda sin esperar el diagnóstico definitivo. (4)

En las TG13 los criterios diagnósticos alcanzaron una sensibilidad el 87.6 % y una especificidad del 77.7%, claramente con una mejor capacidad diagnóstica que lo publicado en el 2007: TG07. (9)

Basados en el diagnóstico de la colangitis aguda y en metanálisis multicéntricos, se reconocieron para las TG13 - 5 factores clínicos medibles considerados como de mal pronóstico: la presencia de HIPERBILIRRUBINEMIA, FIEBRE ALTA, LEUCOCITOSIS, EDAD AVANZADA e HIPOALBUMINEMIA lo que dio pie al grado II en la clasificación.

Con gran aceptación en la comunidad médica para el diagnóstico y en la clasificación de la colangitis aguda, las guías de Tokyo TG13 han sido nuevamente evaluadas por el mismo comité de expertos como criterios útiles en el diagnóstico y en la clasificación del grado de severidad, a través de estudios multicéntricos a gran escala en Japón y Taiwan. Su última actualización fue en el año 2018 TG18. (9)

En TG18 se validan los criterios TG13 en el diagnóstico y se consideran mantener como útiles (Tabla 1):

Tabla 1. **TG 18 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE COLANGITIS AGUDA (9)**

A.	RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA
	A-1 FIEBRE Y/O ESCALOFRÍOS
	A-2 LABORATORIO: EVIDENCIA DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA
B.	COLESTASIS
	B-1 ICTERICIA
	B-2 LABORATORIOS: PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA ANORMALES
C.	IMAGEN
	C-1 DIALATACIÓN BILIAR
	C-2 EVIDENCIA DE LA ETIOLOGIA: ESTENOSIS, LITO, ESTENT, ETC

SOSPECHA DIAGNÓSTICA: UN ÍTEM EN A + UN ÍTEM B O C

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: UN ÍTEM A + UN ÍTEM B + UN ÍTEM C

A-2 incluye la presencia de leucocitosis, o incremento en la proteína C reactiva (PCR). B-2 un incremento en los niveles séricos de Fosfatasa alcalina (FA), Gamma glutamil transpeptidasa (GGT), Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT). A diferencia de la hepatitis aguda, los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica aguda están infrecuentemente aumentados. (4)

EXTRAÍDO DE: Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018.

Los valores de corte en los criterios o ítem diagnóstico se encuentran en la (Tabla 2).

Tabla 2. **VALORES DE CORTE EN PRUEBAS DE LABORATORIO(4)**

A-1	FIEBRE		> 38°C
A-2	EVIDENCIA SRIS	LEU (X1000/mcl)	<4 o >10
		PCR	> 1
B-1	ICTERICIA	BT	>2 (mg/dL)
B-2	PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO ANORMALES	FA (IU)	> 1.5 X DS
		GGT (IU)	> 1.5 X DS
		AST (IU)	> 1.5 X DS
		ALT (IU)	> 1.5 X DS

(SRIS) Síndrome De Respuesta Inflamatoria Sistémica. (LEU) Leucocitos. (PCR) proteína C reactiva. (FA), Fosfatasa alcalina (GGT) Gamma glutamil transpeptidasa. (AST) Aspartato aminotransferasa . (ALT) Alanina aminotransferasa. (DS) Desviación estándar.

EXTRAÍDO DE: Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018.

Los ítems A corresponden a datos de respuesta inflamatoria sistémica. La fiebre es el principal síntoma esperado en la colangitis aguda, el valor de corte es a partir de 38°C, lo cierto es que la colangitis moderada puede cursar únicamente con febrícula o fiebre intermitente, por lo que deberán considerarse los ítem: A-2 aumento en la leucocitosis y la cuantificación de PCR en todos los casos, para la correcta clasificación.

Los ítem B corresponden a un cuadro de Colestasis. La ictericia es importante para el diagnóstico de colangitis aguda, la elevación de bilirrubinas es la prueba más específica; sin embargo su ausencia no excluye el diagnóstico y el protocolo debe incluir la cuantificación de FA, GGT y de AST/ALT cualquier alteración de las enzimas debe considerarse como colestasis.

Los ítem C corresponden a los Hallazgos imagenológicos. A pesar de los nuevos avances en el equipo y en los métodos utilizados para la obtención de imágenes de diagnóstico, todavía no podemos diagnosticar Colangitis Aguda por imagen. Tanto en TG13 y corroborado en TG18 las imágenes de diagnóstico se consideran un método para identificar causas indirectas de colangitis aguda como la estenosis o la obstrucción biliar y no la colangitis aguda en sí misma.

Las modalidades de imagen capaces de producir tales hallazgos incluyen al ultrasonido abdominal de hígado y vías biliares, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) o la colangioresonancia magnética (CRM). La CPRE debe reservarse únicamente en los casos con alta probabilidad de fines de tratamiento (drenaje) y no como método diagnóstico.

El uso de ultrasonido acorde a un metaanálisis alcanza una sensibilidad de 42% (95% CI: 28 a 56%) y una especificidad del 96% (95% CI: 94 to 98%) para identificar dilatación de la vía biliar principal, mientras que para detectar la presencia de coledocolitis tiene una sensibilidad del 38% (95% CI: 27 to 49%) y una especificidad del 100% (95% CI: 99 to 100%).

Los estudios tomográficos tienen una sensibilidad menor para detectar la presencia de litos en la vía biliar únicamente del 25 al 40%, pues depende de la concentración de fosfato de calcio y carbonato de calcio en el lito; sin embargo es útil en la detección de la dilatación del conducto secundaria a procesos malignos como cáncer de páncreas o colangiocarcinoma. Además es útil el estudio tomográfico para la identificación de complicaciones locales como absceso hepático y trombosis.

El uso de la colangioresonancia o la resonancia magnética se reservan para casos específicos, no justificándose su uso como métodos diagnósticos de primera línea. Por ejemplo cuando la realización de TAC y ultrasonido no fueron suficientes para determinar

la causa y considerando su ventaja de no requerir de material de contraste. Se reconoce su superioridad en diferenciar causas malignas de las benignas de colangitis aguda: 98% y 98%, en TC 88.86% y 91.4% y en ultrasonido abdominal 88% y 88%. (4)

Hasta este momento tenemos claro que los métodos de imagen proveen únicamente hallazgos indirectos de colangitis, al evidenciar la probables causas. Actualmente se encuentra en desarrollo la utilización de variaciones transitorias en los índices de atenuación en los estudios tomográficos y de resonancia dinámicos para el diagnóstico definitivo de colangitis aguda. Ha quedado claro que los criterios de clasificación de la colangitis TG18 son importantes debido a que determinan el pronóstico y la estrategia de tratamiento a seguir, sobre todo al identificar claramente a los pacientes que se benefician de drenaje biliar temprano (Tabla 3).

Tabla 3. **GRADOS DE COLANGITIS**

<p>Grado III COLANGITIS AGUDA GRAVE</p> <p>Se define como la colangitis aguda “GRADO III” si se asocia con el inicio de la disfunción, al menos en uno de los siguientes órganos o sistemas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción cardiovascular: hipotensión que requiera dopamina $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ por min o cualquier dosis de norepinefrina 2. Disfunción neurológica: alteración en el estado de consciencia 3. Disfunción respiratoria: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 4. Disfunción renal: oliguria o creatinina $> 2.0 \text{ mg}/\text{dl}$ 5. Disfunción hepática: $\text{TP-INR} > 1.5$ 6. Disfunción hematológica: conteo plaquetario $< 100,000 /\text{mm}^3$
<p>Grado II COLANGITIS AGUDA MODERADA</p> <p>Colangitis aguda asociada a una o más de las siguientes condiciones</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Conteo anormal de células blancas: $> 12,000 /\text{mm}^3$, $< 4,000 /\text{mm}^3$ 2. Fiebre mayor a 39°C 3. Edad: mayor de 75 años 4. Hiperbilirrubinemia: bilirrubina total mayor a $5 \text{ mg}/\text{dl}$ 5. Hipoalbuminemia: ($< \text{STD} \times 0.7$)
<p>Grado I COLANGITIS AGUDA LEVE</p> <p>Colangitis aguda que no cumple criterios de Grado II o Grado III, colangitis aguda de reciente diagnóstico.</p>

El diagnóstico temprano, el drenaje biliar temprano y el tratamiento antibiotico ministrado de forma temprana se debe incluir en los tres grados de colangitis, incluido el Grado I

El drenaje es recomendado de forma urgente en los pacientes que no responden de manera inicial al tratamiento antibiótico

EXTRAÍDO DE: Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018.

Se refiere a drenaje biliar temprano cuando este sucede en las primeras 24 horas luego de la admisión (10), en algunas otras bibliografías lo consideran como drenaje que ocurre 12 h máximo luego del ingreso.

Los pacientes con colangitis aguda grado III tienen un porcentaje de mortalidad a 30 días y de estancia intrahospitalaria alto, aún no se reconocen otros factores asociados a alta mortalidad diferentes a alteración al estado de consciencia lo que abre una línea de investigación a futuro. (4)

Cuando se habla de pronóstico en los hallazgos del diagnóstico de colangitis aguda las anomalías en el recuento y la hipoalbuminemia han demostrado ser factores pronósticos significativos en el grado II. Se ha asociado mediante análisis univariado a la insuficiencia renal, la disfunción hepática, la estenosis biliar intrahepática como factores de mal pronóstico en la colangitis aguda causada por enfermedad maligna y la hipoalbuminemia como predictores significativos de mortalidad a 30 días, mientras que en el análisis multivariado solo se ha identificado a la estenosis biliar intrahepática e hipoalbuminemia. Sin ser aún conclusiones reconocidas como consistentes. (4)

TRATAMIENTO

Desde las guías de Tokio publicadas en el 2013 TG13, se hace hincapié en la importancia de establecer el grado de severidad de la colangitis, clasificándolas en tres grados.

El tratamiento de la colangitis aguda debe dirigirse según el grado de severidad diagnosticado según los criterios de TG18. En primer lugar la cobertura antibiótica temprana y de amplio espectro y en segundo lugar y no menos importante la identificación de los pacientes que se benefician de drenaje biliar temprano; en el entendido de la fisiopatología de la colangitis aguda: proceso infeccioso + obstrucción. (4)

ANTIBIOTICOTERAPIA

El tratamiento antibiótico en la colangitis aguda debe instaurarse en la primera hora en el caso de la colangitis grado III y dentro de las primeras 6 horas en el grado II y grado I. Se debe iniciar con tratamiento empírico, previa toma de cultivos siempre que sea posible. (11)

Es muy importante para la selección del antibiótico considerar la patogenicidad de la bacterias, el grado de severidad de la colangitis, la presencia de comorbilidades en el paciente que obliguen al clínico el ajuste del tratamiento antibiótico y es muy útil que

cada centro hospitalario cuenta con patrones de susceptibilidad local, lo que hará más eficiente el inicio de la terapia empírica. (11)(12)

Se recomienda la toma de cultivos de líquido biliar en todo procedimiento de descompresión. En cuanto a la toma de hemocultivos sabemos que aproximadamente del 21 al 71% se podrá aislar la misma bacteria que en el líquido biliar; sin embargo en esta era en la que nos enfrentamos a las bacterias multidrogaresistentes, toda oportunidad que exista de toma de cultivos para el aislamiento de un microorganismo en específico que facilite la prescripción de antibióticos dirigidos debe tomarse. (11)

En el caso de la colangitis aguda Grado III adquirida en la comunidad, deberá darse cobertura antibiótica contra *Pseudomona* y *Enterococcus faecalis*. La vancomicina es la mejor opción en el caso de *Enterococcus faecium* y *E. Fecalis*, excepto en el caso en el que el hospital o unidad reconoce la presencia de bacterias resistentes, para las cuales el uso de linezolid y daptomicina son la mejor opción.

En TG18 se retoman las conclusiones de TG13 con respecto al tratamiento antibiótico empírico: carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y ceftazidima o cefepime, cada una combinada con metronidazol y solo cuando existe una resistencia a múltiples fármacos inferior al 20% en el caso de la bacterias: *Pseudomonas aeruginosa* resistente, *Enterobacteriaceae* productores de BLEE, *Acinetobacter* u otros bacilos gramnegativos Para enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) se recomiendan carbapenemicos, piperacilina / tazobactam y aminoglucosidos. Para *Pseudomonas aeruginosa*, si la prevalencia de resistencia a la ceftazidima es superior al 20% se recomienda carbapenémicos, piperacilina / tazobactam y aminoglucósidos de forma empírica hasta que se disponga de los resultados de las pruebas de cultivo y antibiograma.

La duración aproximada del tratamiento antibiótico en general es de 10 a 14 días

OPCIONES DE DRENAJE

En la actualización de las guías de Tokio en el 2018 quedó documentado la importancia de realizar drenaje biliar urgente en los pacientes con colangitis aguda grado II con una mejora en la disminución de la mortalidad a los siguientes 30 días. No teniendo el mismo efecto de disminuir la mortalidad en los caso de colangitis grado I y III (4)

La descompresión de la vía biliar es esencial en los pacientes con colangitis. Esta descompresión puede realizarse mediante 3 vías: por vía endoscópica: CPRE, por

métodos intervencionistas: derivación percutánea o por cirugía abierta: mediante exploración de la vía biliar.

El drenaje endoscópico de la vía biliar, mediante la práctica de una CPRE, es el procedimiento de elección en la colangitis aguda. Las restantes modalidades se consideran como alternativas cuando la terapia endoscópica es técnicamente imposible o no es eficaz para la obtención de un drenaje biliar adecuado. El drenaje biliar endoscópico (DBE) ofrece unas ventajas importantes, como la definición de la anatomía de la vía biliar, la identificación de otra patología simultánea (estenosis biliares o quistes de colédoco), con posibilidad de toma de cultivos.

La morbilidad de la CPRE Vs procedimiento abierto es del 34% frente al 66% y la mortalidad del 10 frente al 32%. Y se ha asociado a la derivación percutánea con menor tiempo de estancia intrahospitalaria en comparación con la vía abierta.

El tratamiento endoscópico incluye terapias de drenaje, esfinterostomía o la colocación de una prótesis o un catéter nasobiliar para continuar con el drenaje. La esfinterotomía endoscópica es el sistema de elección, y en pacientes en estado muy crítico o con coagulopatías importantes son necesarios los sistemas alternativos. Las complicaciones ocurren entre un 5 y un 10% de los casos, y las más usuales son la pancreatitis, la hemorragia, la impactación de las litiasis y la perforación. En los centros con experiencia se puede obtener más de un 90% de éxito terapéutico para la desobstrucción del árbol biliar, en especial si éste se encuentra dilatado. (1)

En los pacientes graves la mortalidad puede superar el 50%. De no estar disponible el drenaje endoscópico, se podrá optar por el drenaje quirúrgico: se realiza una coledocotomía y se inserta un tubo en T de látex para la descompresión del árbol biliar. Su realización de emergencia está reservada a pacientes con alteraciones anatómicas o con fracaso de las técnicas de drenaje biliar previamente descritas.

Está indicado realizar cirugía biliar de forma electiva tras la resolución de la compresión biliar para la resolución completa del problema obstructivo y la colelitiasis con colecistectomía.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la capacidad del personal médico para reconocer el cuadro clínico, la instauración del manejo y de la respuesta a la terapia inicial.

Empeora en pacientes con obstrucción completa de la vía biliar, con alteración del nivel de conciencia, cuando no hay respuesta al tratamiento antibiótico intravenoso, cuando se asocian signos de afectación multiorgánica (fracaso renal, insuficiencia respiratoria), coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia, la presencia de leucocitosis superior a 20.000 células/ μ l, la hiperbilirrubinemia, la hipoalbuminemia, la presencia de bacteriemia, la presencia concomitante de abscesos hepáticos, la edad avanzada o la existencia de una enfermedad maligna de base o si no puede realizarse una descompresión adecuada de la vía biliar. La realización de CPRE en las primeras 24 horas de presentación del cuadro se relaciona con una menor tasa de mortalidad a 30 días. (1)

La mortalidad ha descendido del 50% en la década de los ochenta al 3-10% en la actualidad. (1)

JUSTIFICACIÓN

La colangitis aguda es una entidad con alto índice de mortalidad y con una variedad de etiologías de distinta naturaleza. En la última década se ha logrado disminuir su índice de mortalidad derivado de la implementación de criterios estandarizados para la identificación temprana y al reconocimiento de la importancia de clasificar a la colangitis aguda por grados para marcar la ruta terapéutica más adecuada: un tratamiento bimodal: enfocado a la antibioticoterapia sistémica y al drenaje biliar temprano.

La estadificación acertada del grado de colangitis aguda al inicio del diagnóstico es de vital importancia para normar conducta y las guías de Tokyo 2018 han demostrado ser sensibles y específicas para este propósito, reflejando su beneficio en una disminución de las complicaciones y en la mortalidad por colangitis.

El Hospital Juárez de México como centro médico de referencia nacional precisa de conocer el apego a la Guías de Tokio 2018 en el diagnóstico, su estadificación desde que se identifica el diagnóstico y ruta diagnóstica que sigue el paciente con colangitis aguda, correlacionándolo con el desenlace de cada caso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el apego al diagnóstico y clasificación por grados de la colangitis aguda; la ruta terapéutica que se sigue en el paciente con cuadro clínico de colangitis aguda; las vías de manejo utilizadas para el drenaje temprano y el desenlace en todos los casos en un hospital de referencia de la Ciudad de México?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el apego a las guías de Tokio 2018: el uso correcto para su clasificación, la ruta diagnóstica y terapéutica y la correlación del apego con el desenlace, en un hospital de referencia de la Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Evaluar el apego a las guías de Tokio 2018 en el diagnóstico, clasificación y en el tratamiento de la colangitis aguda.

Evaluar la vía de drenaje inicial elegida en el momento del diagnóstico CPRE Vs quirúrgico; número de intentos para éxito en el drenaje o los casos en los que fue necesario cambiar la vía o combinarlos.

Conocer el desenlace en todos los casos: tasa de supervivencia al egreso e impacto en el drenaje temprano en cada grado.

Días de estancia intrahospitalaria en el primer internamiento según el grado de colangitis.

Describir las causas etiológicas más frecuentes de colangitis en un hospital de referencia de la Ciudad de México.

Describir las características demográficas en los pacientes que presentan colangitis aguda.

Identificación de puntos de mejora

METODOLOGÍA

Se realizará un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal. Con recolección de datos directamente de los expedientes físicos y electrónicos de laboratorio y de imagen del Hospital Juárez de México.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Muestra a conveniencia que incluya a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ingreso y egreso de colangitis aguda en el periodo comprendido entre enero del 2017 a diciembre del 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Los pacientes con diagnóstico de colangitis aguda en el 2017 y 2018
- El expediente físico y electrónico tanto de imagen como de laboratorios debe estar completo.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes egresados por alta voluntaria
- Casos de colangitis aguda con etiología distinta a la obstrucción.

TÉCNICAS DE INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se buscarán los números de expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de colangitis aguda al ingreso o al egreso o como causa de defunción en el periodo comprendido entre enero del 2017 a diciembre del 2018.

Se revisará expediente por expediente recolectando información demográfica del paciente: edad, sexo, presencia de comorbilidades. Notas de evolución que refieran estado físico del paciente al ingreso. Valores de pruebas de laboratorio al ingreso. Reportes de estudios de imagen detallando los diámetros de la vía biliar. La administración de antibiótico sistémico al ingreso. La vía de drenaje utilizada y número de veces que requirió de reintervención o cambio de modalidad para derivación de la vía biliar.

VARIABLES

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento del diagnóstico	En años	Cuantitativo
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Femenino: propio de la mujer (2) Masculino: propio del hombre (1)	Cualitativo
Colangitis	Infección del tracto biliar	Cumpla con lo siguientes criterios: A Clínicos B Respuesta inflamatoria sistémica C Ultrasonido compatible con colangitis	Dicotómica
Grado de Colangitis			
Grado III	Colangitis grave	Cumpla con al menos uno: 1. Disfunción cardiovascular 2. Disfunción neurológica 3. Disfunción respiratoria 4. Disfunción renal 5. Disfunción hepática 6. Disfunción hematológica	Cuantitativo
Grado II	Colangitis moderada	Cumpla con al menos uno: 1. Conteo anormal de células blancas 2. Fiebre	Cuantitativo

		3. Edad	
		4. Hiperbilirrubinemia	
		5. Hipoalbuminemia	
Grado I	Colangitis leve	Que no cumpla con Colangitis II o III	Cuantitativo
Tasa de mortalidad específica	Número de defunciones ocurridas entre el total de la población con diagnóstico de colangitis aguda	Alta tasa de mortalidad si supera el 30% Moderada tasa de mortalidad si está entre el 15 y 30% Baja tasa de mortalidad si está por debajo de 15%	Cualitativo
Estancia intrahospitalaria	Número de días que el paciente permanece hospitalizado ocupando una cama en un intervalo de tiempo	Se calcula por la diferencia entre la fecha de alta y la de ingreso. Se tomará como día 0 el día que llegó al servicio de urgencias	Cuantitativo
Desenlace	Modo en el que se resuelve o termina un evento en específico	Última fase de la historia natural de la enfermedad: curación, cronicidad o muerte	Cualitativo
Etiología	Ciencia que estudia la causa o la causalidad de las enfermedades	Causas benignas o causas malignas secundarias a procesos tumorales.	Cualitativo
Apego	Seguimiento estricto de las guías Tokyo 2018 en el diagnóstico, la clasificación y la ruta terapéutica 1. Diagnóstico: utilización de los tres rubros para el diagnóstico de colangitis aguda. A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: temperatura > 38.3 c y/o leucocitos >	a) BUEN APEGO: cumple con los tres rubros. Valor nominal 2 b) MODERADO APEGO: cumple con dos rubros. Valor nominal 1 c) SIN APEGO: únicamente cumple con uno de los rubros. Valor nominal 0	Cualitativo

	<p>10 o < 4 X1000/mcl . B. Clínicos: ictericia BT > 2mg y/o pruebas de funcionamiento hepático alteradas (FA y GGT) C. Estudios de imagen: vía biliar dilatada y/o evidencia de la etiología</p> <p>Del diagnóstico: cumple con un ítem A + un ítem B + un ítem C para diagnóstico definitivo o sólo A+B en un diagnóstico de sospecha y se encuentra documentado en el expediente.</p> <p>2. Clasificación. Acorde al grado de colangitis y especificada en el diagnóstico del expediente: Grado I, Grado II y Grado III. De la clasificación: lo realizó de acuerdo a los tres grados y lo especifica en el expediente</p> <p>3. Ruta terapéutica: concordancia con el grado de colangitis drenaje postergado o drenaje urgente: laparoscópico o abierto.</p>		
--	---	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará la descripción de la recolección de datos con frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión para el análisis de las variables etiológicas y epidemiológicas.

Análisis de riesgo con la tabla de contingencia relacionando el apego en el tratamiento de la colangitis aguda con el desenlace del paciente en el internamiento: resolución o fallecimiento.

RECURSOS

Expedientes en físico de los pacientes: con reportes de estado de salud al ingreso, notas de evolución y egreso, así como causa de defunción si fuera el caso. Expediente imagenológico electrónico. Expediente de laboratorio electrónico.

Computadora portátil con programa Excel 2016 para la recolección de datos y programa estadístico informático versión IBM SSP Statitics 25.0 para el procesamiento de los datos. Bolígrafo y papel.

ASPECTOS ÉTICOS

Basados en el Artículo No 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de la Salud este protocolo se considera sin riesgo. Porque es un estudio retrospectivo y solamente se utilizarán expedientes clínicos.

Se salvaguarda la identidad de los pacientes y no existe interacción con ellos debido a que es un estudio observacional retrospectivo. La base de datos recolectará únicamente números de expedientes, solo el equipo de investigación tendrá acceso a la base de datos, los cuales serán protegidos de acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en posesión de sujetos obligados.

Declaramos que no existe ningún conflicto e intereses.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No aplica.

CRONOGRAMA

01/06/2018 AL 01/06/2019

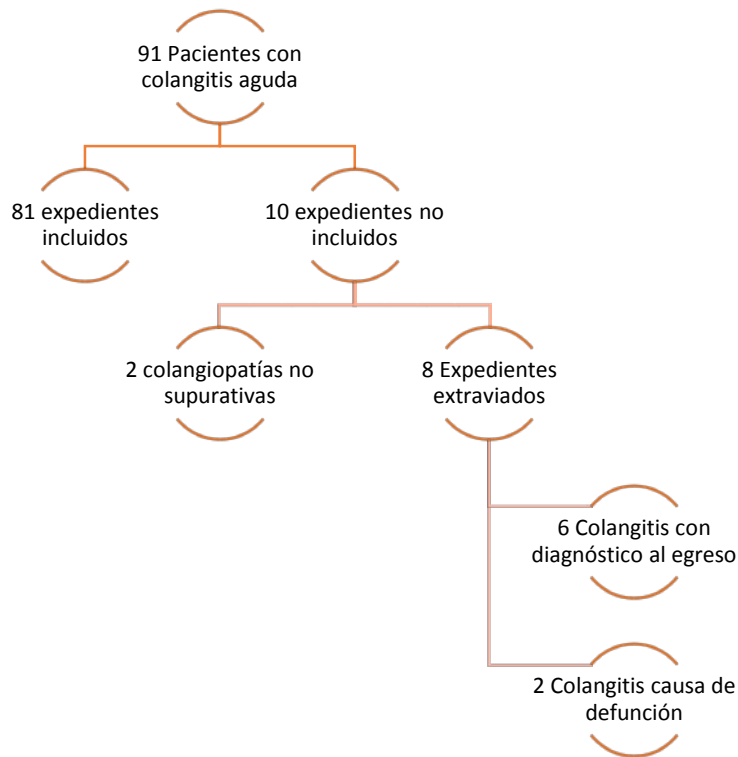
ACTIVIDAD	INICIO DEL PLAN	DURACIÓN EN SEMANAS
PROTOCOLO	01/06/18	2
ENTREGA A ENSEÑANZA	27-jun-18	1
PRESENTACIÓN	21-jul-18	1
APROBACIÓN	30-jul-18	1
RECOLECCIÓN DE NO EXPEDIENTES	30-jul-18	4
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	15-sep-18	6
RECOLECCIÓN DE DATOS	30-sep-18	6
ANÁLISIS DE RESULTADOS	01-mar	3
REDACCIÓN DE LOS RESULTADOS	15-abr-19	2
CONCLUSIONES	15-may-19	1
ENTREGA DE TESIS	16-jun-19	1

ANÁLISIS Y RESULTADOS

Se reportaron 91 pacientes con diagnóstico de colangitis aguda al ingreso, egreso y como causa defunción en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2018.

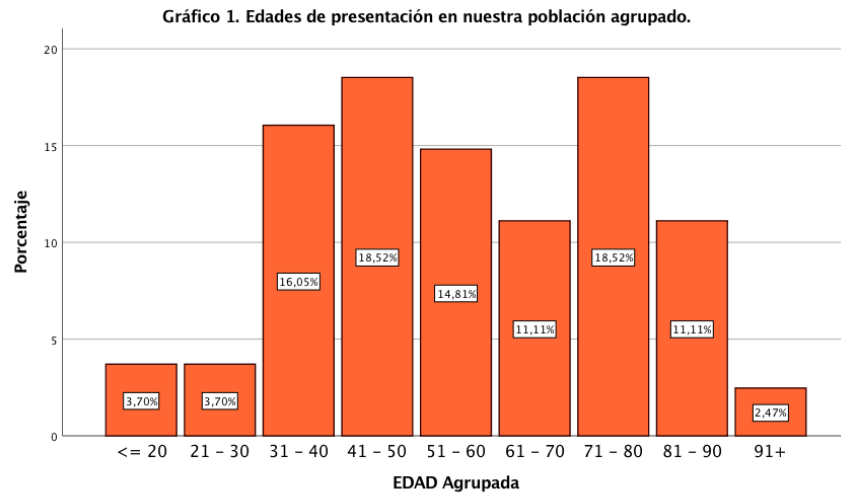
Por criterios de inclusión fueron analizados 81 expedientes en total y se descartaron 10 expedientes por dos motivos: 1. Diagnóstico de colangiopatías no supurativas. 2. Extravío de los expedientes en archivo. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Pacientes con diagnóstico al ingreso, egreso o de defunción de colangitis aguda con criterios de inclusión para el estudio y las causas de exclusión.



En lo que respecta a las variables demográficas de la colangitis en nuestra población el promedio de edad de presentación es de 56.86 (19.85) años, existiendo dos picos de presentación en la edad adulta entre los grupos de 41 a 50 años de edad y entre los 71 a los 80 años. Grafico 1.

El género predominante fue el femenino con el 63% de la población en contraste con el género masculino en el que se presentó en un 37%.



Epidemiológicamente las enfermedades crónico degenerativas más frecuentes en nuestro país son: Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial sistémica (HAS). Con respecto a nuestra población el 13.5% tenía diagnóstico de DM2, el 12.3% presentaba HAS y el 16% presentaba un diagnóstico de ambas comorbilidades.

El 42% de la población restante no tenía enfermedades crónico degenerativas diagnosticada al momento de su ingreso.

Otras comorbilidades documentadas en los expedientes médicos de los 81 casos se describen de forma sintética en el cuadro 2.

Cuadro 2. Otras comorbilidades documentadas

Comorbilidad	Número pacientes	Porcentaje Global
Respiratorias	4	4.90%
Psiquiátricas	3	3.70%
Endocrinopatías	2	2.40%
Cirrosis	5	6.17%
Cardiopatías	1	1.20%
Metabólicas	1	1.20%
Degenerativas neuronales	1	1.20%

En lo que respecta a la clasificación del grado de colangitis al ingreso utilizando los criterios de Tokyo 2018 únicamente el 67.9% fueron clasificados por grado al ingreso y en el 67.2% fue acertado en la clasificación inicial. Con un apego moderado.

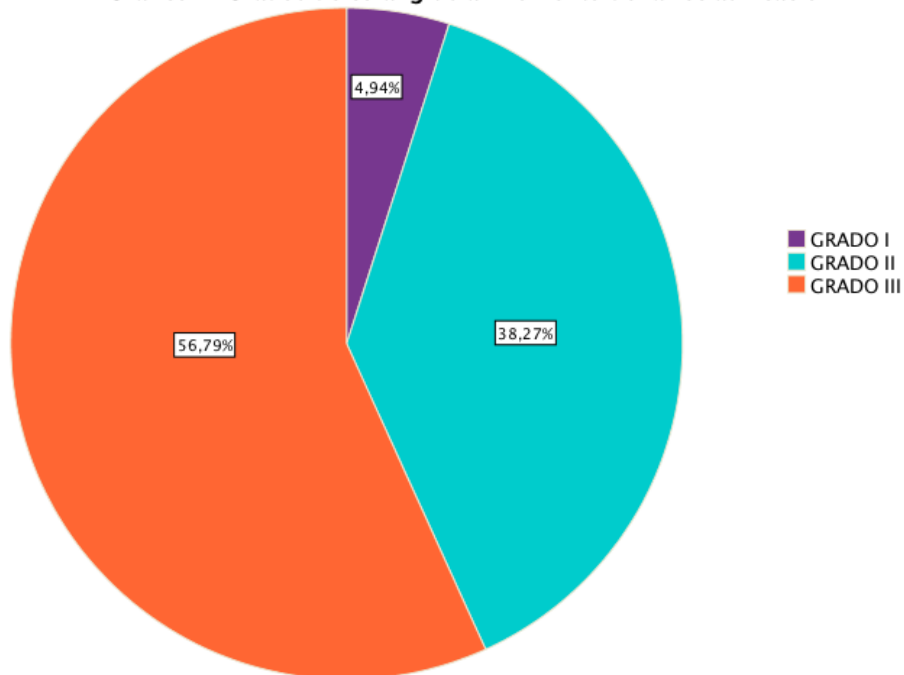
En el cuadro 3 se muestra la tendencia de diagnóstico de grado de colangitis por parte de los médicos al ingreso, en la columna dos se incluyen únicamente los casos que fueron clasificados al ingreso y en la columna tres se incluyen todos los casos de la muestra reclasificados apegados a los criterios de las guías de Tokyo 2018 (TG18).

Cuadro 3. Grado asignado al ingreso y su reclasificación acorde a criterios de Guías de Tokyo 2018

Grado	Al ingreso	Reclasificación
Grado I	15	4
Grado II	15	31
Grado III	25	46
No clasificadas	26	NA

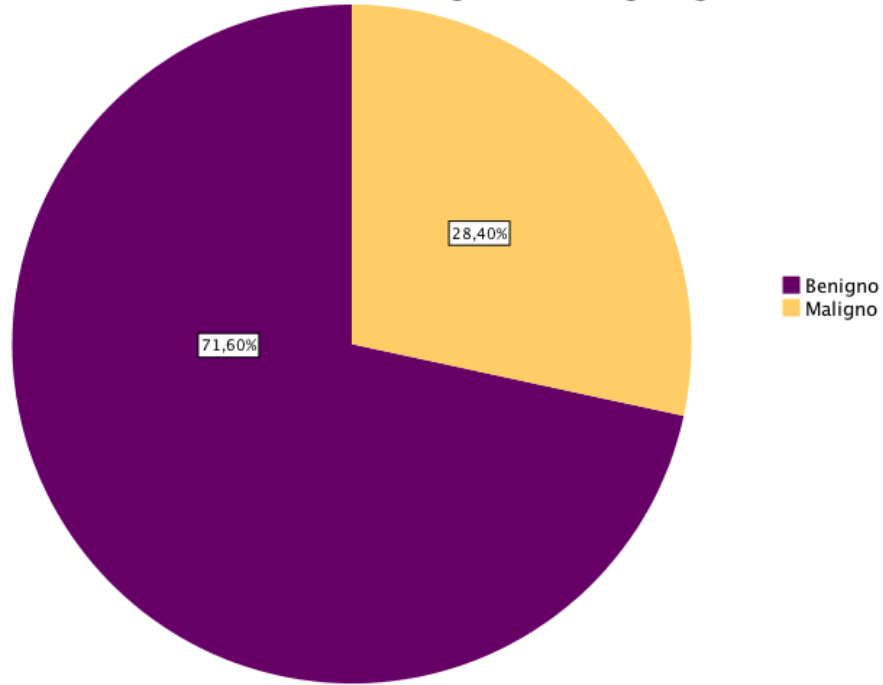
En lo que corresponde a la clasificación por grados al ingreso se observa una tendencia a la subclasificación del grado II y del grado III, siendo ligeramente mayor la subclasificación en el grado II.

Gráfico 2. Grados de colangitis al momento de la reclasificación



Al momento de la reclasificación de todos los casos el grado de colangitis con mayor frecuencia en nuestra población corresponde al grado III: colangitis grave. Gráfico 2.

Gráfico 3. Causa global de colangitis aguda



Para el manejo de los datos correspondientes a las principales causas que condicionaron la obstrucción biliar se hace una diferencia entre las de causa de etiología maligna Vs benigna con una proporción de 28.4% y 71.6% respectivamente como se muestra en el Gráfico 3.

Entendiendo como causa maligna las derivadas de diagnósticos oncológicos. En este grupo se incluyen tanto los pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de malignidad (86%) y aquellos pacientes en espera de resultado histopatológico pero ya manejados por el servicio de oncología correspondiente al 14%.

El diagnóstico oncológico de mayor frecuencia causante de colangitis en nuestra población con fue el colangiocarcinoma en el 39% de los casos. El resto de tumoraciones se desplazan en cuadro 4.

Cuadro 4. Colangitis de etiología maligna: causas reportadas

Neoplasia	Pacientes	Porcentaje
Colangiocarcinoma	9	39%
Ca Páncreas	4	17%
T. Vesícula biliar	3	13%
T. Duodenal	1	4%
T. Biliar en estudio	3	13%
Metástasis hepáticas	3	13%
Total	23	100%

En lo que respecta a las causas benignas de colangitis aguda en esta población, la principal causa es colangitis secundaria en el 47% de los casos. El resto de etiologías identificadas se despliegan en el cuadro 5.

Cuadro 5. Colangitis de etiología benigna: causas reportadas

Patología	Pacientes	Porcentaje
Coledocolitiasis secundaria	27	47%
Microcoledocolitiasis	3	5%
Coledocolitiasis primaria	11	19%
Coledocolitiasis residual	5	9%
Coledocolitiasis de grandes elementos	6	10%
estenosis duodenal benigna	1	2%
estenosis pos quirúrgica	3	5%
Sx Mirizzi 3	1	2%
Picolecisto	1	2%
Total	58	

Para el tratamiento de la colangitis aguda, se recomienda manejo bimodal que incluya el drenaje biliar temprano y la antibioticoterapia sistémica, pudiendo existir diferentes combinaciones, en el Cuadro 6 se resumen las diferentes modalidades documentadas agrupadas por grados.

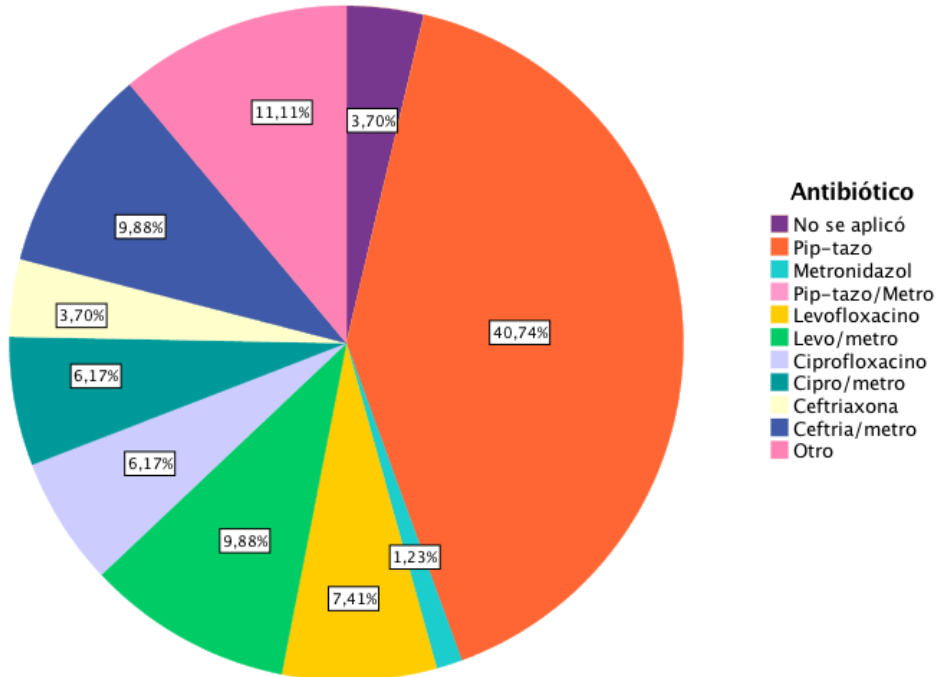
Cuadro 6 .Frecuencia y porcentaje de las modalidades en el tratamiento de colangitis aguda, acorde al grado.

TRATAMIENTO	CPRE+ANTB ¹		QX+ANTIB ²		ANTIB ³		CPRE ⁴		CIRUGÍA ⁵		S/DRENAJE - S/ANTB ⁶	
	Fr ⁷	% ⁸	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
GRADO I	3	75%	0	NA	1	25%	0	0	0	NA	0	
GRADO II	24	68%	2	6%	4	13%	2	6%	0	NA	0	NA
GRADO III	30	65%	9	20%	5	11%	0	0	0	NA	1	1%

¹Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica+antibioticoterapia sistémica. ²Drenaje quirúrgico+antibioticoterapia sistémica. ³Antibioticoterapia sistémica únicamente. ⁴Drenaje por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica únicamente. ⁵Drenaje quirúrgico unicamente. ⁶Sin drenaje biliar, sin antibioticoterapia sistémica. ⁷Frecuencia. ⁸Porcentaje.

El tratamiento antibiótico fue omitido en el 3.7% de los casos. Mientras que la mayor parte de los pacientes recibió tratamiento con monoterapia en el 70%, el más frecuente piperacilina tazobactam ajustada a tasa de filtración glomerular.

Gráfico 4. Antibióticos utilizados de forma más frecuente en el tratamiento inicial



El 25% recibió tratamiento con doble esquema antibiótico las combinaciones más frecuentemente utilizadas fueron Levofloxacino/ metronidazol y Ceftriaxona/metronidazol.

Se englobaron otros antibióticos utilizados de forma menos frecuente en un solo rubro representando el 8% únicamente. Gráfico 4.

Existen tres vías de drenaje biliar disponibles en nuestro centro hospitalario: 1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). 2. Derivación biliar a través de procedimiento quirúrgico. 3. Colangiografía percutánea (CP).

La vía de drenaje más comúnmente utilizado en nuestro centro es la CPRE En el 72.84% de los casos. Llama la atención que el 13.85% de los pacientes no recibieron drenaje de la vía biliar como manejo de la colangitis.

No se documentó en este periodo la utilización de drenaje percutáneo en ninguno de los casos. En el gráfico 5 se muestra el porcentaje en el que se utiliza cada uno de los diferentes tipos de vías de drenaje.

Se resume en el Cuadro 7 la vía de drenaje inicial elegida por el médico que diagnostica la colangitis aguda, acorde al grado en la reclasificación inicial. En los tres diferentes grados el drenaje endoscópico es la vía más utilizada.

Cuadro 7. Vía de drenaje seleccionada al ingreso acorde al grado

Grado	CPRE	Cirugía	Colangiografía percutánea	No se derivó la vía biliar
Grado I	75%	0%	0%	25%
Grado II	80%	7%	0%	12%
Grado III	67%	20%	0%	13%

En lo que respecta a la vía inicial de drenaje más frecuente (72.4%): el drenaje endoscópico, el principal hallazgo reportado por endoscopia como causa de la obstrucción de la vía biliar principal se encuentra la coledocolitiasis secundaria. En el Cuadro 8, se despliega una lista con el resto de los hallazgos documentados incluyendo causas de malignidad.

Cuadro 8 . Hallazgos reportados por CPRE

Patología	Pacientes	Porcentaje
Microcoledocolitiasis	3	5%
Coledocolitiasis secundaria	19	32%
Coledocolitiasis primaria	7	12%
Coledocolitiasis residual	3	5%
Coledocolitiasis de grandes elementos	6	10%
Estenosis vía biliar	18	31%
Infiltración duodenal	2	3%
Compresión extrínseca	1	2%
Total	59	100%

Del los pacientes que fueron sometido a CPRE de primera intención, se hizo una diferencia entre el número de procedimientos que se requirió para la derivación de la vía biliar.

La CPRE fue resolutive al primer intento (CPRE1) en el 71% de los casos. Mientras que en el 25% fue sugerido por el servicio de endoscopia la necesidad de un segundo intento (CPRE2) de derivación. El 4% restante no pudo resolverse al primer intento y el servicio de endoscopia no encontró beneficio de un segundo intento.

En todos los casos que requirieron de un segundo intento (CPRE2) se colocó prótesis biliar en el primer intento y únicamente se llevó a cabo la CPRE2 en el 67% de los casos. En el resto de los pacientes fue decisión del servicio tratante la conducta a seguir: en un caso se optó por procedimiento quirúrgico con exploración biliar y el resto mejoró con la prótesis del primer intento y fue egresado por mejoría.

La principal causa de la falta de éxito en la CPRE1 fue coledocolitiasis de grandes elementos, entendiendo que en el 50% de los pacientes con esta etiología no fue suficiente un único intento de drenaje. En el Cuadro 9 se sintetiza las causas reportadas por endoscopia en las que fue necesario un segundo procedimiento.

Cuadro 9. Reportes en CPRE de los casos en los que la CPRE1 no fue resolutive

Patología	Casos CPRE 1 No fue resolutive	Porcentaje acorde a la causa
Coledocolitiasis secundaria	9	47%
Coledocolitiasis primaria	1	14%
Coledocolitiasis de grandes elementos	3	50%
Estenosis vía biliar	2	11%
Infiltración duodenal	2	100%
Total	17	

Los procedimientos que realiza el servicio de endoscopia para la resolución del sitio de obstrucción incluyen: precorte y/o esfinterotomía y/o barridos con balón y/o colocación de prótesis plástica.

Los pacientes a quienes se le coloca prótesis biliar requerirán de un segundo procedimiento en otro momento para el retiro de la prótesis, con una tiempo de vida media de 3 meses. De los pacientes a los que se le realizó CPRE1 al 57% se le colocó prótesis biliar, en combinación o únicamente con el resto de procedimientos endoscópicos.

En lo que respecta al abordaje quirúrgico como vía de drenaje inicial en el 82% de los casos se realizó por vía abierta y únicamente en 2 procedimiento (18%) se realizó de forma inicial abordaje laparoscópico con la conversión a procedimiento abierto en 1 de estos (50%).

El abordaje quirúrgico consiste en la exploración de la vía biliar de forma quirúrgica y la colocación o no de sonda en T. En este caso 45% de los pacientes se exploró la vía biliar solo al 27% de los pacientes se les colocó una sonda en t.

En tres casos que fueron intervenidos quirúrgicamente para derivación de la vía biliar de forma inicial no fue posible la colocación de un drenaje por la dificultad técnica, aunado a las condiciones del paciente por colangitis grave.

El tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente hasta la derivación de la vía biliar en el caso de la CPRE (Cuadro 9) es en promedio 1 días (± 0.9). Aunque el 45% de los pacientes espera menos de 24 horas para en drenaje biliar por endoscopia.

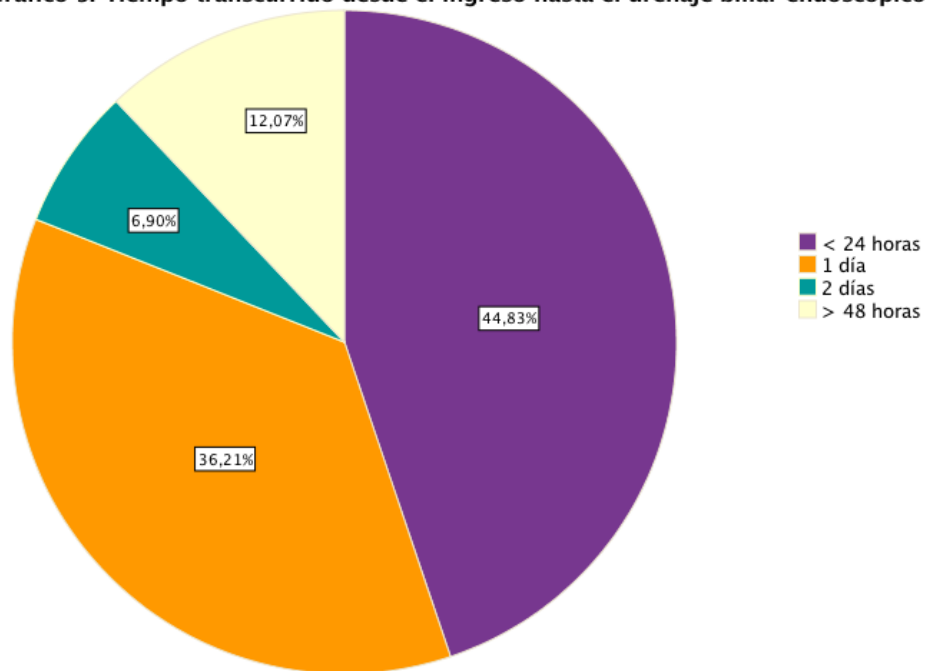
Cuadro 9 . Tiempo transcurrido del ingreso al drenaje biliar por CPRE

Tiempo	No casos	Porcentaje
Menos de 24 horas	26	45%
Un día	22	36%
Dos días	3	7%
Más de 48 horas	7	12%

El tiempo máximo de días de espera para el drenaje endoscópico fue de 6 días representando solo el 3.2% de los casos.

En el gráfico 5 se esquematiza los tiempos de espera organizados en 4 grupos.

Gráfico 5. Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el drenaje biliar endoscópico: CPRE



Los pacientes a los que se les realizó drenaje quirúrgico de forma inicial el 64% este se realizó en menos de 24 horas, ninguno de los casos en quienes esta vía se eligió de forma inicial esperó más de 36 horas para su realización.

Con respecto a la estancia intrahospitalaria de los pacientes con colangitis aguda el mínimo de estancia es de 48 horas y el tiempo máximo de estancia 23 días. El promedio de días de forma global fue de 7.95 (± 5) días. Los días de estancia intrahospitalaria fueron agrupados en intervalos de 5 días y las frecuencias se muestran en el Cuadro 10.

Cuadro 10 . Días de estancia intrahospitalaria (EIH) agrupada y acorde al grado.

EIH AGRUPADA	GRADO I	GRADO II	GRADO III
< 48 horas	0	2	6
2 a 5 días	2	17	19
6 a 12 días	1	8	9
13 a 17 días	0	3	8
18 a 22 días	1	1	3
>23 días	0	0	1

En cuanto al apego en el tratamiento de la colangitis es moderado pues en más del 50% de los pacientes fue descomprimida la vía biliar de forma temprana, es decir en menos de 24 horas y la principal vía de drenaje elegida fue el endoscópico, limitando el quirúrgico para un menor número de casos y la principal causa fue secundario a la no disponibilidad de CPRE.

En cuanto a la sobrevivencia de los pacientes, el 65% egresó por mejoría. El 10% se egresó por máximo beneficio de los cuales el 90% tenían un diagnóstico oncológico y se encontraban en las clasificaciones grado II y grado III.

La mortalidad por causa de colangitis fue del 24%. La forma en la que se distribuyó por grado reclasificado se muestra en el Cuadro 11, se excluye el grado de colangitis I o leve debido a que el 100% de los pacientes en esta reclasificación se egresaron por mejoría.

Cuadro 11. Defunciones por grado reclasificado de colangitis aguda

GRADO	CASOS	PORCENTAJE
GRADO I	0	0%
GRADO II	3	15%
GRADO III	17	85%

En el análisis de los resultados obtenidos por las defunciones destaca la etiología benigna en el 55% de los casos.

En lo que respecta a la clasificación inicial del grado de colangitis en los pacientes fallecidos se realizó en el 65% de los casos con una concordancia a las guías de Tokyo del 92%. Es decir el porcentaje que se clasificó de forma inicial es similar al obtenido en la población global, aunque con una mejor concordancia de la clasificación inicial y la reclasificación apegada a las guías de Tokyo 18.

En el Cuadro 12 se muestran los grados de colangitis al ingreso de los 20 pacientes que fallecieron por esta causa clasificados según las guías de Tokyo 18. Ninguno de los pacientes correspondientes a colangitis leve o grado I falleció en este periodo.

Cuadro 12 . Porcentaje de las modalidades en el tratamiento acorde al grado en los pacientes que fallecieron.

TRATAMIENTO	GRADO II	GRADO III	FALLECIDOS	MODALIDAD DE TERAPIA RECIBIDA
CPRE+ANTB ¹	6%	17%	18%	TERAPIA BIMODAL
QX+ANTIB ²	0	11%		
ANTIB ³	0	40%	33%	MONOTERAPIA
CPRE ⁴	100%	NA		
S/DJE-S/ANTB ⁵	NA	100%	100%	SIN TRATAMIENTO

¹Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica+antibioticoterapia sistémica. ²Drenaje quirúrgico+antibioticoterapia sistémica. ³Antibioticoterapia sistémica únicamente. ⁴Drenaje por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica únicamente. ⁵Sin drenaje biliar, sin antibioticoterapia sistémica.

Del 10% de los pacientes que fallecieron por colangitis se asoció a estancia intrahospitalaria prolongada y fallecieron por complicaciones asociadas al internamiento: neumonía.

En el 40% de los pacientes que fallecieron no se logró el drenaje de la vía biliar ni por vía endoscópica ni quirúrgica. En los casos en los que se reportó dificultad técnica en el drenaje biliar no se recurrió a opciones diferentes como el drenaje percutáneo.

En lo que respecta al tratamiento que recibieron los pacientes que fallecieron: el 50% de ellos fue manejado con drenaje endoscópico y antibioticoterapia sistémica, el 25% con drenaje quirúrgico y antibioticoterapia sistémica, 10% únicamente recibieron antibióticos de forma sistémica, 10% únicamente fue derivada la vía biliar con CPRE sin antibiótico y en un solo caso de toda la muestra el paciente no recibió ningún tipo de manejo al ser ingresado como coledocolitiasis sin identificar colangitis grave por trombocitopenia, difiriendo el drenaje al no ser urgencia y no considerando el tratamiento antibiótico de forma inicial, es cierto que al final de la estancia intrahospitalaria se implementó manejo antibiótico, con evolución tórpida y desenlace fatal.

El cuadro agrupa las modalidades terapéuticas utilizadas en los pacientes que fallecieron, en la cuarta columna se aprecia como la monoterapia así sea drenaje biliar o solo antibiótico sistémico es la principal causa de fallecimiento, exceptuando el único caso antes mencionado no diagnosticado al ingreso.

Llama la atención que el 100% de los pacientes de toda la muestra, es decir de los 81 pacientes incluidos que no recibieron tratamiento antibiótico sistémico al ingreso fallecieron sin importar si fueron colangitis moderadas o graves. No bastando el drenaje biliar como monoterapia para mejorar el pronóstico.

En lo que respecta al tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente y el drenaje de la vía biliar de forma global fue de 1.29 días (1.5). Al desglose por grados: en el Grado II el tiempo de espera promedio en el grupo de pacientes que fallecieron fue de 2 días (2.6) y en el Grado III 1.14 días (1.2), en ambos casos con un tiempo de espera promedio mayor en comparación a la población que sobrevivió.

Puntos de buena práctica.

Al identificar que la principal causa de colangitis en nuestra población se debió a coledocolitiasis secundaria, excluyendo a las causas oncológicas, el 58% de los pacientes se egresó colecistectomizado.

Puntos de mejora

La posibilidad de elaborar una cédula a responder en todos los pacientes que presenten sx icterico de patrón obstructivo en búsqueda de grados leves de colangitis y disminuir el muy probable sub diagnóstico de este padecimiento.

En la nueva actualización se recomienda que en todos los pacientes sea cuantificada la proteína C reactiva y la albúmina al ingreso como criterios para el grado II, pero también como factores pronóstico para la mejoría del paciente.

No se toman cultivos de forma rutinaria en ninguno de los grados de colangitis, cuando el grado III corresponde estrictamente a un choque séptico y corresponde toma de hemocultivos. El cultivo del líquido biliar no es un ejercicio que se haga de rutina, lo que ayudaría a implementar una base de datos de los patógenos mas frecuentes en nuestro medio y así dirigir un por mejor la terapia antibiótica.

CONCLUSIONES

La mayor parte de los pacientes que son ingresados en nuestro centro con diagnóstico de colangitis aguda una vez identificados son dirigidos al servicio de cirugía general para el manejo. De ahí nace la necesidad de este análisis.

En los últimos años no se ha publicado en México ningún estudio retrospectivo de este padecimiento. Las guías de Tokyo han tenido una aceptación importante en la comunidad médica, medir el impacto de su utilización sobre todo en la mortalidad en poblaciones como la nuestra se vuelve imprescindible.

Tenemos si bien es cierto un apego moderado, los resultados han impactado de forma positiva en nuestros pacientes y actualmente podemos hablar con objetividad sobre que el grado de colangitis grave si es identificado de forma inicial para el manejo ahora estandarizado puede tener un buen desenlace y no solo los pacientes con colangitis grado II. Mientras que todos los pacientes con colangitis grado I tienen mejor pronóstico aún y con tratamiento antibiótico.

Al ser nuestro hospital un centro de referencia tenemos las herramientas para dar tratamiento acorde a los estándares internacionales de los pacientes con colangitis aguda. Reconocemos entonces que corresponde al personal médico estar adecuadamente actualizado y siempre consciente que un paciente sobre todo con antecedentes de enfermedades que involucren el árbol biliar puede presentar colangitis aguda, una enfermedad mortal y urgencia real de drenaje biliar.

BIBLIOGRAFIA

1. Almirante B, Pigrau C. Colangitis aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(SUPPL. 2):18–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70026-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70026-4)
2. Scott TMB. Acute Cholangitis: Background, Pathophysiology, Etiology [Internet]. Medscape. 2017 [cited 2018 Jun 23]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/774245-overview#a4>
3. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):8–23.
4. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):17–30.
5. Palermo M, Duza G, Caviglia ML, Innocentis N De, Egan P, Fiscella G, et al. ♦ REVISIÓN Tratamiento de la litiasis coledociana mediante cirugía laparoscópica , endoscopía o combinado. 2015;45(1):90–6.
6. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2018;9(1):1–7. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v9/i1/1.htm>
7. Hanau LH. ACUTE (ASCENDING) CHOLANGITIS. 2000;14(3):521–46.
8. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):15–26.
9. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):24–34.
10. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Jun 24];8(3):103–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783094>
11. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3–16.
12. Gouma DJ. Management of acute cholangitis. *Dig Dis*. 2003;21(1):25–9.

