



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CIRUGIA GENERAL

ESPECTRO MICROBIOLÓGICO Y RESISTENCIA BACTERIANA DE
CULTIVO BILIAR DE PACIENTES CON COLANGITIS AGUDA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

ANTONIO OROZCO JIMÉNEZ

DR. IRVING HUGO AGUILAR PRECIADO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX 2024

Facultad de Medicina





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.

Tabla de contenido

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	3
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACION	7
HIPÓTESIS DE TRABAJO	8
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	8
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS.....	21
ANEXOS	24

RESUMEN ESTRUCTURADO

La colangitis aguda es un proceso en el cual se presenta una obstrucción de la vía biliar, convirtiendo el drenaje estéril del sistema biliar a líquido biliar con crecimiento bacteriano, consecuentemente provoca una infección que puede ser local o sistémica, con alto riesgo de desencadenar falla multiorgánica e inclusive la muerte. La piedra angular para un buen desenlace es iniciar tempranamente el tratamiento mediante la derivación de la vía, como iniciar esquema antimicrobiano. Los microorganismos más frecuentemente identificados son enterobacterias, y en algunos reportes se han identificado gran porcentaje de infección polimicrobianas, con el hallazgo de que más del 50% de las infecciones son por microorganismos con algún mecanismo de resistencia a antibióticos.

OBJETIVO

Determinar cuáles son los microorganismos más frecuentes en pacientes con colangitis aguda y conocer su resistencia bacteriana.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con criterios para colangitis aguda que hayan estado hospitalizados en el Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga", en el periodo de marzo a diciembre del 2022. Se recabaron 103 expedientes de pacientes, de los cuales se obtuvieron datos sociodemográficos como sexo, edad, comorbilidades, etiología de colangitis aguda, gravedad de ésta, y los hallazgos de los cultivos de líquido biliar y de hemocultivos.

RESULTADOS

Se identificó que, de los 103 expedientes evaluados, únicamente 58 contaban con cultivo, de éstos, el 48.3% presentó infección polimicrobiana, en el 17.2% no se identificó algún microorganismo, *Escherichia coli* fue el principal agente en el 17.2% (BLEE en el 70%), seguido de *Enterococcus faecium* (4 pacientes), *Enterococcus faecalis* (3 pacientes), *Klebsiella pneumoniae* en 2 pacientes (100% fueron cepas BLEE).

CONCLUSIÓN

Se identificó mayor número de infecciones asociadas a resistencia bacteriana, asociadas principalmente a procesos neoplásicos, seguido de infecciones asociadas a intervención previa de la vía biliar.

Palabras clave: Colangitis aguda, resistencia bacteriana.

ANTECEDENTES

En condiciones normales, la vía biliar es estéril gracias a la propiedad antibacteriana de las sales biliares más la función de barrera y estructural del esfínter de Oddi(1); por lo que aquellas situaciones que alteran la función o anatomía del esfínter de Oddi predisponen al desarrollo de colangitis(2). La principal causa de obstrucción es la litiasis biliar; la coledocolitiasis es la etiología más frecuente de colangitis (más del 50% de los casos). Otras causas son obstructivas por neoplasias (páncreas, duodeno, vesícula, vía biliar, hepáticas), procesos inflamatorios, tumores benignos, parásitos, fibrosis de papila, secundarias a la realización de colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) o daño de la vía biliar postquirúrgico(1,3), y la colangitis aguda es la conversión del drenaje estéril a una obstrucción de la vía biliar y crecimiento bacteriano en la bilis(4). El factor de riesgo más común es la coledocolitiasis, así como dieta alta en grasas, obesidad, sedentarismo y pérdida de peso de forma rápida. Se estima que el 10-15% de la población en adultos presentará litiasis biliar, y de estos, el 10-15% desarrollará litos en el conducto biliar común(5). El segundo factor de riesgo más frecuente es la obstrucción maligna, el cual está en el 10-30% de los casos (1), como obstrucción del conducto biliar por cáncer de páncreas, tumor o metástasis periportal, colangitis primaria esclerosante, cáncer ampular o adenoma, estenosis de una endoprótesis biliar, depósito de amiloide en el sistema biliar, estar asociado a CPRE, esta última con incidencia de 1-5% y de 3-5 a 40% posterior a reemplazo de stent biliar(6). La presentación clínica puede ser aguda o crónica, y la mayoría de los pacientes presentan dolor abdominal (67.9%), fiebre (59.5%) y vómito (46.9%)(7).

Actualmente, para el diagnóstico se utilizan los criterios de Tokio de 2013 con la actualización del 2018, que corresponden a los criterios diagnósticos de TG18/TG13 (3), siendo de la siguiente forma: a) Signos locales de inflamación: 1. Signo de Murphy, 2. Dolor o masa palpable en cuadrante superior derecho, b) Datos de inflamación sistémica: 1. Fiebre, 2. Elevación de proteína C reactiva, 3. Elevación de cuenta leucocitaria y c) Hallazgos por estudios de imagen de colecistitis aguda, con sospecha diagnóstica con un criterio a + un criterio de b; y diagnóstico definitivo cuando se agrega el criterio c. La gravedad de la colangitis aguda se valora con el sistema que aportan las guías de Tokio, en grado I como leve, grado 2 o moderado y grado 3 o grave, los casos leves requieren antibioticoterapia, drenaje en caso de ausencia de respuesta a tratamiento, y casos moderados y graves requieren derivación de la vía biliar temprana, antibioticoterapia en todos los casos(8). El desenlace clínico puede ser muy variable, e incluso ser mortal, de ahí la importancia de iniciar tratamiento antibiótico empírico de forma temprana. Las complicaciones más frecuentes incluyen pancreatitis (7.6%), absceso hepático (2.5%), endocarditis (0.26%) (9), con otras complicaciones como sepsis, falla multiorgánica, trombosis portal,

hemorragia de tubo digestivo y choque séptico (10,11). Se han identificado otras complicaciones como readmisión a los 30 días del 21% por colangitis recurrente, septicemia o complicaciones con la prótesis (12). La mortalidad es muy variable, va del 2% hasta del 65%, la cual ha disminuido en las últimas décadas, con una media del 7% (9,13). En un estudio retrospectivo realizado en Singapur en el 2016, se identificó que la mortalidad a 30 días fue de 1.1%, a 90 días de 4.2% e intrahospitalaria de 5.7%, con factores predictores de mortalidad intrahospitalaria: diabetes tipo 2, presión arterial sistólica <100 mmHg, escala de coma de Glasgow <15 puntos, y tumor maligno(7). En relación con los microorganismos más frecuentemente identificados, en la guía Tokio se reporta a la *Escherichia coli* en el 31-44%, *Klebsiella spp* en el 9-20%, *Enterobacter spp* 5-9%; gram positivos como *Enterococcus spp* en el 3-34%, *Streptococos* 2-10% y anaerobios en el 4-20%, mientras que de hemocultivos, se siguió el mismo patrón, encontrando en primer lugar *E. coli* en el 35-62% (infecciones comunitarias) y 23% para infecciones asociadas a cuidados de la salud, *Klebsiella spp* en el 12-28 % en infecciones comunitarias vs 16% en infecciones asociadas a cuidados de la salud, con el resto de agentes muy similares (14). Así mismo, la guía Tokio identifica que la proporción de *E.coli* BLEE varía de acuerdo con la región, siendo del 31.2% en hospitales de Alemania, 70% en Corea y de 66% en India. Respecto a la prevalencia de bacteria resistente a carbapenémicos, existen pocos reportes, siendo del 3.5% en un centro hospitalario de Corea(14). En un metaanálisis, se reportó el microorganismo más frecuente a *Escherichia coli*, seguido de otras enterobacterias, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, seguido de *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* (relacionada con antecedente de manipulación de la vía biliar), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* o *Streptococcus spp* (15), además de que llama la atención la alta prevalencia de infecciones por enterobacterias productoras de β -lactamasas de amplio espectro (BLEE) en pacientes con uso previa de antibióticos, infección de vías urinarias, colangitis recurrentes o manipulaciones repetidas (16), e inclusive en el 36.2% de los pacientes no hay desarrollo en los medios de cultivo. Respecto a la resistencia bacteriana, para gram negativos, el 0% presentó resistencia a carbapenémicos, el 46% resistencia a piperacilina, el 42% a ceftazidima, 53% a ceftriaxona, 75% a cefixima, 50% a cefepime, 37% a ciprofloxacino, 5% a gentamicina y 2% a amikacina(16). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en pacientes con colangitis aguda y etiología oncológica, el 68.6% fue infección polimicrobiana, el 92% con gram negativos y en el 43% gram positivos; el más frecuentemente fue *E. coli* en el 70.5% (52% BLEE y 17% no BLEE), seguido de *E. faecalis* 21.5%, *Klebsiella pneumoniae* en el 15.6% (6% BLEE y 10% no BLEE); y *Pseudomonas aeruginosa* 13.7%, con factores de riesgo para cepa BLEE: CPRE previa, prótesis biliar y hospitalización por colangitis en los últimos 3 meses (17). La positividad en hemocultivos se reportado en

el 36.3%(7), y en términos generales, existe gran proporción de pacientes con cultivo biliar sin desarrollo de algún microorganismo, de aquí radica la importancia de obtener hemocultivos, ya que la proporción de positividad en pacientes con colangitis aguda varía de 15.2%, 21%,y 25.7% en pacientes con gravedad I, II, y III, respectivamente(18). Respecto a la terapéutica, el drenaje de la vía biliar y el tratamiento antibiótico son la piedra angular. Las guías actuales sugieren iniciar el tratamiento antibiótico con inhibidores de β -lactamasas y penicilinasas, cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos, además de valorar si la infección es adquirida en la comunidad o asociada a cuidados de la salud, identificar factores de riesgo individuales y resistencia local. Si se trata de colangitis adquirida en la comunidad, piperacilina/tazobactam puede ser una opción, mientras que, en pacientes con factores de riesgo como múltiples intervenciones, o infecciones de recurrencia, el uso de carbapenémicos puede ser necesario además de incluir cobertura antifúngica(14,19), teniendo en mente que es importante desescalar el tratamiento para evitar futuras enterobacterias BLEE (20). Algunos tratamiento empíricos para el manejo de infecciones agudas de vesícula biliar son piperacilina-tazobactam o ertapenem, y en infecciones que ponen en riesgo la vida imipenem o meropenem; algunas alternativas incluyen cefalosporina de tercera generación más metronidazol, moxifloxacino, levofloxacino o ciprofloxacino(21), recordando la resistencia a fluoroquinolonas en enterobacterias >20% (19). La duración del tratamiento antibiótico por recomendación de las guías de Tokio es de 4 a 7 días (8), mientras que para infecciones asociadas a enterococo o estreptococo hasta 2 semanas por riesgo de endocarditis (22). Es imperativo el drenaje biliar de forma urgente en las primeras 24-48 horas en pacientes con colangitis moderada y severa(23). El abordaje puede ser endoscópico con CPRE, ideal para la descompresión biliar y beneficio de realizar extracción de litos o esfinterectomía, con éxito en >90%, complicaciones en el 5% y mortalidad en el 1%(24). El drenaje percutáneo es terapia de segunda línea, por falla en CPRE, pacientes con múltiples comorbilidades o inestables, ya que no se necesita sedación intravenosa o analgesia, con las desventajas de mayor estancia intrahospitalaria, incomodidad para el paciente y complicaciones como hemorragia intraperitoneal, peritonitis biliar y sepsis(25). Finalmente, el tratamiento quirúrgico es considerado como última opción cuando existe contraindicación de los tratamientos previamente mencionados; puede considerarse en pacientes a quienes se les realizará colecistectomía laparoscópica (24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colangitis aguda es un padecimiento que se presenta con frecuencia en el ámbito hospitalario, teniendo en cuenta que la tasa de complicaciones es el del 5%, y con readmisión a 30 días en uno de cada cinco pacientes, es por esto por lo que, además de la derivación biliar, se debe agregar el manejo antibiótico de forma temprana, ya que se ha identificado que disminuye el riesgo de complicaciones y mortalidad. El espectro microbiológico varía respecto a lo reportado, ya que la mayoría de los estudios son realizados en otros países, y el realizado en México es de una población muy específica, de pacientes oncológicos con antecedentes de manipulación de la vía y alto riesgo de presentar microorganismos asociados al cuidado de la salud. Por esa razón, se propuso realizar este estudio para identificar el espectro microbiológico de los pacientes que acuden a este centro hospitalario de diferentes etiologías y diferentes características respecto a lo reportado. La importancia de identificar y agrupar el tipo de agente microbiológico nos orienta a reconocer el tipo de cuadro clínico e iniciar una terapéutica dirigida de forma temprana con esquema antibiótico dirigido, lo cual puede mejorar el pronóstico del paciente, con menor estancia intrahospitalaria, complicaciones e inclusive disminuir la mortalidad.

JUSTIFICACION

La colangitis aguda es un padecimiento que requiere manejo de forma temprana, tanto derivación de la vía biliar como esquema de antibioticoterapia. La incidencia varía de acuerdo con la etiología, e incrementa en pacientes con algún proceso neoplásico gastrointestinal con obstrucción de la vía biliar, e inclusive mayor incidencia en pacientes con antecedentes de manipulación de la vía biliar. La mortalidad de la colangitis aguda depende de la gravedad, por lo que en pacientes con inadecuado manejo antibiótico presentan incremento del riesgo de complicaciones, estancia intrahospitalaria prolongada e inclusive la mortalidad, pues se ha visto que hasta en el 68% de los pacientes pueden presentar infección por algún agente microbiológico con mecanismo de resistencia a antibióticos. Los reportes previamente descritos son de poblaciones diferentes respecto a nuestra población, ya que el estudio más similar corresponde al realizado en el INCAN, donde predominan pacientes con antecedentes que incrementan el riesgo a presentar cepas con resistencia a múltiples antibióticos. De esta forma, el conocer la distribución de los microorganismos en pacientes con colangitis aguda, de acuerdo con la etiología, tanto adquiridas en la comunidad como asociadas al cuidado de la salud, nos proporciona un panorama de un adecuado manejo, evitar tratamientos insuficientes o disminuir el riesgo de generar mayor resistencia en algunas

bacterias. El beneficio de obtener esta información es el poder iniciar tratamiento antibiótico empírico más dirigido al momento de iniciar la terapéutica previo al resultado del cultivo de líquido biliar, lo cual se podrá categorizar dependiendo las características del origen de la colangitis biliar, buscando disminuir complicaciones intrahospitalarias, readmisión e inclusive mortalidad, con mejores resultados para el paciente.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El espectro microbiológico de cultivo biliar de pacientes con colangitis aguda presenta menor número de cepas resistentes a betalactamasas de amplio espectro al ser predominantemente adquiridas en la comunidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el espectro microbiológico y la resistencia bacteriana de cultivo biliar de pacientes con colangitis aguda.

Objetivos específicos

Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con colangitis aguda.

Describir las etiologías de colangitis aguda.

Categorizar por etiología de la colangitis aguda el espectro microbiológico y la resistencia bacteriana.

Determinar el tipo de agentes microbiológicos y sus resistencias de acuerdo con el tipo de colangitis, ya sea adquirida en la comunidad o asociada a cuidados de la salud.

Conocer el porcentaje de desarrollo de cultivos de líquido biliar y de hemocultivos.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

Población

Se revisaron expedientes de los pacientes que cumplieran criterios de Tokio 2013/2018 para colangitis aguda y que hayan ingresado desde el servicio de Urgencias al servicio de Cirugía General del Hospital General de México, en el periodo de marzo a diciembre de 2022.

Tamaño de la muestra

Para este estudio, el tamaño de muestra se calculó mediante la proporción de una población con precisión absoluta (26), con una proporción de población prevista del 68% de microorganismos con alguna resistencia a antibióticos, como fue demostrado en un estudio mexicano (17), con error aceptado (o precisión) a ambos lados de 10% (va del 58-78%) y con un nivel de confianza del 95%.

Para poder realizar el cálculo, se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot p (1 - p)}{E^2}$$

Donde:

n: tamaño de la muestra necesario

$Z_{\alpha/2}$: valor de Z para el nivel de confianza del 95% = $1 - \alpha = 1.96$

p: proporción esperada

E: error aceptado o precisión deseado

$$\begin{aligned} n &= \frac{1.96^2 \cdot 0.68 (1 - 0.68)}{0.10^2} \\ n &= \frac{3.8416 \cdot 0.2176}{0.01} \\ n &= \frac{0.835}{0.01} \\ n &= 83.5 \end{aligned}$$

Con un total de 84 expedientes de pacientes para conocer el porcentaje de pacientes con microorganismos que presentan alguna resistencia antimicrobiana.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Se incluyeron los expedientes de los pacientes con las siguientes características:

Criterios de Inclusión:

- Edad mayor de 18 años
- Cualquier sexo
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de colangitis aguda de cualquier etiología
- Expedientes de pacientes con expediente clínico completo

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes que presenten otra infección al momento del diagnóstico de colangitis aguda

Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Codificación
Sexo	Condición de nacimiento que distingue al hombre de la mujer.	Hombre o mujer	Nominal	0 = Hombre 1 = Mujer
Edad	Tiempo en años que una persona ha vivido.	Edad en años.	Cuantitativa continua	Edad en años
Diabetes mellitus	Enfermedad con metabolismo anormal de los carbohidratos en el cuerpo humano.	Diagnóstico por criterios con glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, glucemia al azar o curva de tolerancia oral a la glucosa.	Nominal	0 = No 1 = Sí
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad caracterizada por incremento de las cifras tensionales	Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg	Nominal	0 = No 1 = Sí

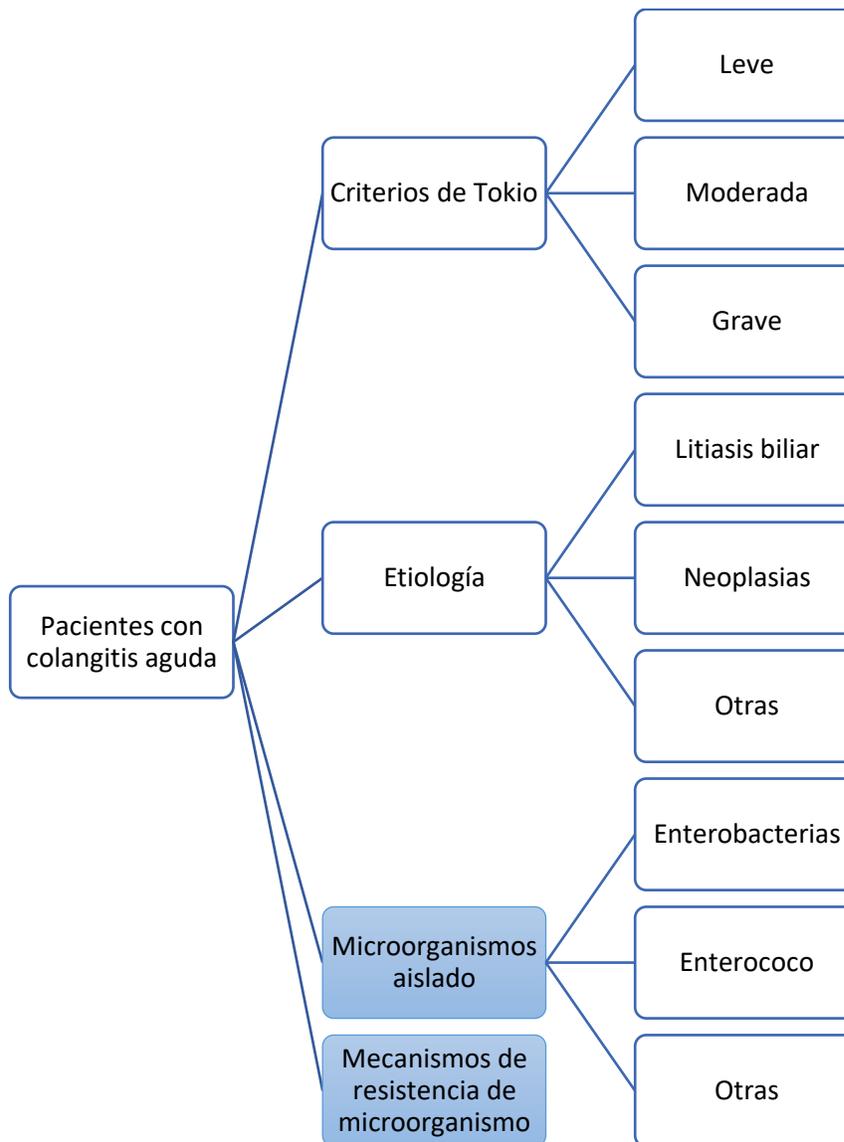
Etiología de colangitis aguda	Mecanismo causante de colangitis aguda	Obstrucción biliar Neoplasias Otras	Nominal	1 = Coledocolitiasis 2 = Neoplásica 3 = Asociado a CPRE 4 = Obstrucción endoprótesis 5 = Colangitis biliar primaria
Gravedad colangitis aguda	Clasificación de acuerdo con criterios de Tokio 2018.	Leve Moderada Grave	Ordinal	0 = Leve 1 = Moderada 2 = Grave
Tratamiento recibido	Tipo de tratamiento que recibió para la colangitis	Antibiótico Derivación de la vía biliar CPRE	Nominal	0 = Antibiótico 1 = Derivación de la vía biliar 2 = CPRE 3 = 0 + 1 4 = 0 + 2
Microorganismo aislado de líquido biliar	Agente etiológico encontrado por cultivo de bacteriología		Nominal	1 = E. coli 2 = E. coli BLEE 3 = K. spp 4 = K. spp BLEE
Mecanismo de resistencia en	Resistencia a quinolonas Enterobacterias BLEE Enterococo resistente a ampicilina o vancomicina		Nominal	0 = No 1 = Sí

Procedimiento

Se obtuvieron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron al servicio de Cirugía General del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, cuyo motivo de ingreso fuera colangitis aguda, al cumplir los criterios de Tokio de 2013/2018, en el periodo de marzo de 2022 a enero de 2022. Posteriormente, se obtuvo información de los expedientes clínicos electrónicos y se realizó una base de datos donde se recabó toda la información, como datos de los pacientes y características sociodemográficas que incluya el sexo, la edad, comorbilidades, tipo de

obtención de muestra, etiología de la colangitis aguda, gravedad, tratamiento recibido y se buscaron los resultados de los cultivos de líquido biliar y hemocultivos, si es que se contaba con ellos, pues se identificó que únicamente 58 pacientes contaban con resultados de bacteriología, realizando un segundo análisis donde se especificó los hallazgos. Se mantuvo la confidencialidad de los datos y se distinguió a cada paciente por el número de expediente. Respecto al resultado del estudio microbiológico, se identificaron los microorganismos causantes y se describieron los mecanismos de resistencia a antibioticoterapia que presentaron.

Flujograma



Análisis estadístico

Al tratarse de un estudio descriptivo, se utilizaron medidas de resumen de la siguiente forma: para variables dicotómicas, como el sexo, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (porcentaje), para variables numéricas, como la edad, se valoró la distribución de los datos, si presentó distribución normal, se utilizó media y desviación estándar, y si presentó libre distribución, se utilizó mediana y rangos intercuartil. Se realizó una primera tabla

donde se describieron los datos sociodemográficos de la población estudiada, en esta se incluyeron sexo, edad, comorbilidades, así como etiología de la colangitis aguda, gravedad y manejo de ésta, el microorganismo identificado y el espectro; en una segunda tabla se categorizó de acuerdo con la etiología por microorganismo identificado, la etiología de la colangitis biliar y los mecanismos de resistencia.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad / Periodo	Marzo-agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre-diciembre 2023	Enero 2024	febrero 2024
Elaboración del protocolo	X					
Envío a comités y aprobación de protocolo		X				
Elaboración de base de datos			X			
Revisión de expedientes clínicos y recolección de datos				X		
Análisis de datos				X		
Construcción de tablas de resultados				X		
Redacción de resultados, discusión y conclusiones				X	X	
Revisión y corrección del trabajo final				X	X	
Edición final					X	
Redacción de producto de investigación					X	X

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El manejo de los datos se realizó de forma confidencial en todo momento. El estudio no presentó riesgos, ya que se trató de un estudio retrospectivo (no se practicaron procedimientos invasivos como toma de muestras,

biopsias, procedimientos quirúrgicos, etc.). Se tomaron en cuenta las normas nacionales e internacionales para investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki y de la Organización Mundial de la Salud (27,28).

Para este estudio, no existió conflicto de intereses por parte de los investigadores

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Se buscó obtener información sobre los microorganismos más frecuentemente aislados y sus mecanismos de resistencia en pacientes con colangitis aguda, para orientar de forma oportuna el tratamiento antimicrobiano en pacientes con dicho motivo de ingreso. Además, este protocolo de estudio es materia de tesis para el título de especialidad en Cirugía General.

Se buscará presentar los resultados obtenidos en un congreso nacional, y finalmente, realizar una publicación en revista nacional o internacional.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Los recursos humanos de este proyecto de investigación fueron los propios investigadores involucrados, quienes recabaron la información, realizaron el análisis de datos y redactaron los hallazgos. Las funciones del investigador principal fueron proporcionar información adecuada para la revisión literaria, coordinar las actividades, y supervisarlas. Para la escritura del proyecto, así como su autorización, se realizó en conjunto por los investigadores.

Este proyecto de investigación se realizó en el servicio de Cirugía general del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Los investigadores que fueron participantes para la elaboración de este estudio se describen a continuación:

Dr. Antonio Orozco Jiménez, médico residente de Cirugía General, investigador principal

Dr. Irving Hugo Aguilar Preciado. Médico Adscrito a la Clínica de Hígado, Páncreas y Vías Biliares del Servicio de Cirugía General, investigador Asociado y Coordinador del Proyecto de Investigación

RECURSOS NECESARIOS

Los investigadores involucrados fueron quienes obtuvieron los datos requeridos para este estudio, tomando dicha información directamente del sistema electrónico del hospital, motivo por el cual no se solicitó ningún tipo de recursos para la elaboración de este protocolo de investigación.

RESULTADOS

Para el presente estudio se incluyeron un total de 103 pacientes que presentaron diagnóstico de colangitis aguda en el periodo establecido. Respecto a las características iniciales, éstas se resumen en la tabla 1. Se identificó que la mayoría de los pacientes eran mujeres, en el 60.2%. Respecto a la edad, la mediana fue de 52 años, con un rango intercuartil de 37 a 65 años, y el índice de masa corporal con mediana de 24.9 kg/m² (rango intercuartil de 22.5 kg/m² – 28.8 kg/m²). Las comorbilidades más asociadas fueron diabetes tipo 2 en el 19.4% de la población, hipertensión arterial sistémica en el 10.6%, seguidas de dislipidemia y hepatopatía crónica (4.8% para ambas).

Tabla 1. Características iniciales de pacientes con colangitis aguda.	
Variable	N = 103
Sexo^a	
Mujer	62 (60.2%)
Hombre	41 (39.8%)
Edad en años^b	52 (37 – 65)
Índice de masa corporal (kg/m²)^b	24.9 (22.5 – 28.8)
Comorbilidades^a	
Diabetes tipo 2	20 (19.4%)
Hipertensión arterial sistémica	11 (10.6%)
Dislipidemia	5 (4.8%)
Hepatopatía crónica	5 (4.8%)

^aLos valores son presentados como frecuencia absoluta y relativa en porcentajes. ^bLos valores son representados en mediana y rango intercuartil.

En relación con el cuadro clínico de la colangitis aguda, éstas se resumen en la tabla 2. Respecto a la gravedad, se catalogó como leve en primer sitio, con un 45.6%, seguida de grave en el 39.8% y moderada en 14.6%. Las principales etiologías fueron: en primer lugar, secundario a alguna neoplasia en el 33%, por litiasis biliar

(incluyendo colelitiasis, coledocolitiasis o hepatolitiasis) en el 30.1, seguido de estenosis y lesión de la vía biliar, ambas con un 13.5%.

Respecto a los hallazgos por bacteriología, se identificó que hasta el 43.7% no contaban con cultivo de líquido biliar o hemocultivos. Por otro lado, se tomaron en cuenta los resultados de 58 pacientes quienes sí contaban con resultado de cultivo de líquido biliar o hemocultivos. En primer lugar, se identificó una infección polimicrobiana (48.3%), pues se reportó en el cultivo crecimiento de más de dos microorganismos, sin mayor detalle de éstos. En el 17.2% no se identificó desarrollo de algún microorganismo. Respecto a los microorganismos identificados, en primer lugar, se aisló *Escherichia coli* en diez pacientes, que representó el 17.2% de los resultados del cultivo, seguido de *Enterococcus faecium* en cuatro pacientes, *Enterococcus faecalis* en tres pacientes, *Klebsiella pneumoniae* en dos pacientes y un paciente con *Enterococcus gallinarum*; con lo que se resume a infección por enterobacterias en doce pacientes (20.6%).

Tabla 2. Características de la colangitis aguda.	
Variable	N = 103
Gravedad de colangitis^a	
Colangitis leve	47 (45.6%)
Colangitis moderada	15 (14.6%)
Colangitis grave	41 (39.8%)
Etiología de colangitis aguda^a	
Neoplasia	34 (33%)
Litiasis biliar	31 (30.1%)
Estenosis de la vía biliar	14 (13.5%)
Lesión de la vía biliar	14 (13.5%)
Obstructivo por lesión benigna	5 (4.8%)
Asociado a endoprótesis biliar	3 (2.9%)
Otros	2 (1.9%)
Resultados por bacteriología^a	
Dos o más microorganismos	28 (48.3%)
Sin desarrollo	10 (17.2%)
<i>Escherichia coli</i>	10 (17.2%)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (7%)

<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (5.1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (3.4%)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (1.7%)

^aLos valores son presentados como frecuencia absoluta y relativa en porcentajes. Otras etiologías de colangitis aguda: PostCPRE y perforación de vía biliar.

Finalmente, al categorizar sobre el tipo de resultado obtenido por bacteriología, el cual se resume en la tabla 3, cabe recalcar que el número la mayoría de los casos tanto por infección por dos o más microorganismos y *Escherichia coli*, fue secundario a neoplasias, mientras que, en los casos de cultivo sin desarrollo, predomina por litiasis biliar. En relación con la resistencia antimicrobiana, para el agente *Escherichia coli*, se reconoció que el 70% de las cepas presentaban betalactamasas de espectro extendido, 50% resistencia a fluoroquinolonas y 50% resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. Respecto a *Klebsiella pneumoniae*, en este caso se identificó el 100% con betalactamasas de espectro extendido. Por otro lado, seguido de las enterobacterias como microorganismo causante, se identificó a *Enterococcus spp*, en primer lugar, a *Enterococcus faecium*, con un espectro esperado de resistencia a penicilina en el 50% y a vancomicina en el 25%, mientras que para *Enterococcus faecalis*, no se identificó resistencia a penicilina ni vancomicina. Cabe mencionar, que, del total de infecciones asociadas a enterobacterias, ninguna presentó resistencia a carbapenémicos.

Resultado bacteriología	por	N = 103 (100%)	Etiología	Resistencia antimicrobiana
Sin cultivo		45 (43.7%)	Neoplasia: 11 (24.4%) Litiasis biliar: 17 (37.7%) EVB: 5 (11.1%) LVB: 8 (17.7%)	No aplica
Dos o más microorganismos		28 (27.2%)	Neoplasia: 12 (43%) Litiasis biliar: 6 (21.4%) EVB: 3 (10.7%) LVB: 5 (17.8%)	No aplica
Sin desarrollo		10 (9.7%)	Neoplasia: 3 (30%) Litiasis biliar: 4 (40%)	No aplica

		EVB: 1 (10%) Obstructivo: 2 (20%)	
<i>Escherichia coli</i>	10 (9.7%)	Neoplasia: 5 (50%) Litiasis biliar: 1 (10%) EVB: 2 (20%) LVB: 1 (10%)	BLEE: 7 (70%) RF: 5 (50%) R TMP-SMX: 5 (50%)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (3.9%)	Neoplasia: 1 (25%) Litiasis biliar: 2 (50%) Endoprótesis VB: 1 (25%)	RP: 2 (50%) RV: 1 (25%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (2.9%)	Neoplasia: 1 (33.3%) Litiasis biliar: 1 (33.3%) EVB: 1 (33.3%)	RP: 0 (0%) RV: 0 (0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1.9%)	Neoplasia: 1 (50%) EVB: 1 (50%)	BLEE: 2 (100%) RF: 2 (100%) R TMP-SMX: 2 (100%)

^aLos valores son presentados como frecuencia absoluta y relativa en porcentajes. BLEE : betalactamasas de espectro extendido. RF: Resistencia a fluoroquinolonas. R TMP-SMX: Resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. R P: Resistencia a penicilina. RV: Resistencia a vancomicina. EVB: Estenosis de la vía biliar. LV: Lesión de la vía biliar

DISCUSIÓN

Los hallazgos asociados a colangitis aguda, y en general en infecciones hepatobiliares, han demostrado que el uso antimicrobiano ha generado cambios en el espectro de microorganismos asociados, identificando mayor porcentaje enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), así como incremento de infecciones por enterococos (29). El número de positividad en los cultivos varía en lo reportado, con un rango del 28 hasta el 93% (30,31), identificando en este estudio una positividad del 82%, a pesar de que el 43.7% no contaba con cultivos.

Por otro lado, como se identificó en una cohorte de pacientes con colangitis aguda asociada a proceso neoplásico, la principal etiología es por enterobacterias, principalmente de cepas BLEE, y en menor frecuencia por enterococos; sin embargo, este estudio difiere al nuestro debido a que únicamente el 20.8% fueron por dos o

más microorganismos, y respecto al espectro de enterobacterias, menos del 10% fueron BLEE (32), hallazgos que son discordantes con lo encontrado, pues cerca del 50% fueron polimicrobianos y más de 50% de las infecciones asociadas a enterobacterias fueron BLEE.

Se ha buscado identificar los cambios que han ocurrido en 10 años (2006 vs 2016) en relación con el espectro de resistencias bacterianas, identificando principalmente disminución de la sensibilidad a ciprofloxacino en enterobacterias, pasando de un 90% a un 64%, como se ha identificado en nuestro estudio, por lo que se debe tener en cuenta para evitar su uso en la práctica diaria de pacientes con este diagnóstico (33).

En otro estudio, se buscó identificar el análisis microbiológico en pacientes con colangitis aguda por obstrucción, donde hubo desarrollo de microorganismos en el 73.3% de los cultivos, aquellos con obstrucción maligna en el 68% y benigna en el 77%, identificando en nuestro estudio un 17.2% de cultivos sin desarrollo, con otra diferencia de que la más de la mitad de casos de obstrucción benigna fue por *Escherichia coli*, con menor proporción en obstrucción maligna (36%) (30); teniendo en cuenta que en nuestro caso, la mayoría de estas infecciones fueron asociadas a neoplasias malignas. En un estudio similar realizado en India, donde se evaluaron 100 pacientes de forma retrospectiva, la edad media fue parecida, de 53.79 años, y en este caso, la principal causa fue por coledocolitiasis (54%), seguido de neoplasias (de vesícula 16% y periampular 13%). Los cultivos de líquido biliar fueron positivos en un 86%, y el principal agente identificado fue *Escherichia coli* en 34 pacientes y *Klebsiella pneumoniae* en 26 pacientes, mientras que *Enterococcus spp* en solo 6 pacientes (34), éste último con menor porcentaje que lo reportado en nuestro estudio.

Así, se han buscado factores de riesgo asociados a colangitis agudas por *Enterococcus spp*, en un estudio japonés se identificó afección en el 21%, y el objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo asociados, con la justificación de que este tipo de bacterias presentan resistencias intrínsecas que incluyen en la respuesta a tratamiento, con mala respuesta al tratamiento empírico, identificando de importancia antecedentes como esfinterotomía endoscópica previa, endoprótesis biliar, colecistectomía previa y antecedente de admisión previa a unidad de cuidados intensivos (35).

Este estudio presenta algunas limitaciones, la principal de ellas es el hecho de que gran porcentaje de nuestros pacientes no cuentan con cultivos, ya sea de líquido biliar o hemocultivos, por lo cual se debe hacer énfasis en la

importancia de realizarlos, de forma oportuna ante la sospecha diagnóstica de colangitis aguda. En segundo lugar, información incompleta sobre antecedentes de importancia para infecciones asociadas a microorganismos con resistencia, como lo son intervención de la vía biliar, previa hospitalización o estancia en unidad de cuidados intensivos previamente. Finalmente, el hecho de que este estudio se realizó de forma retrospectiva. Con base en estos hallazgos, se pueden realizar futuros estudios en nuestro medio, de forma prospectiva, que nos ayuden a tener información más detallada.

CONCLUSIONES

Se debe tener en cuenta la importancia de realizar cultivos de forma oportuna en pacientes que cursen con clínica de colangitis aguda, ya sea de líquido biliar o por hemocultivos, ya que el rendimiento de estos puede estar asociado a la toma de forma temprana, para identificar correctamente el agente etiológico. Por otro lado, la resistencia bacteriana identificada en pacientes con enterobacterias fue mayor a lo identificado previamente, estos asociados principalmente a infecciones asociadas a neoplasias o a intervención quirúrgica de la vía biliar.

REFERENCIAS

- (1) An Z, Braseth AL, Sahar N. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2021 Jun;50(2):403-414.
- (2) Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 2019 Dec;156(6):515-525.
- (3) Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018 Jan;25(1):41-54.
- (4) Karpel E, Madej A, Bułdak Ł, Duława-Bułdak A, Nowakowska-Duława E, Łabuzek K, et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol* 2011 Jul;46(7-8):925-930.
- (5) Kama NA, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001 Sep;15(9):942-945.

- (6) Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao Y, Ling T, et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018 Feb;17(1):55-58.
- (7) Mohan R, Wei Lynn Goh S, Tan GW, Tan YP, Junnarkar SP, Huey CWT, et al. Validation of Tokyo Guidelines 2007 and Tokyo Guidelines 2013/2018 Criteria for Acute Cholangitis and Predictors of In-Hospital Mortality. *Visc Med* 2021 Oct;37(5):434-442.
- (8) Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018 Jan;25(1):31-40.
- (9) Gomi H, Takada T, Hwang T, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017 Jun;24(6):310-318.
- (10) Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 Jan;51(1):210-218.
- (11) Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 Feb;21(2):113-119.
- (12) Parikh MP, Gupta NM, Thota PN, Lopez R, Sanaka MR. Temporal trends in utilization and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis due to choledocholithiasis from 1998 to 2012. *Surg Endosc* 2018 Apr;32(4):1740-1748.
- (13) Akhtar F, Siddique MZ, Raza A, Mehmood S, Yusuf MA, Sultan F. Microbiology and clinical characteristics of acute cholangitis with their impact on mortality; a retrospective cross sectional study. *J Pak Med Assoc* 2020 Apr;70(4):607-612.
- (14) 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 Jan;25(1):3-16.
- (15) Gomi H, Takada T, Hwang T, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017 Jun;24(6):310-318.
- (16) Shafagh S, Rohani SH, Hajian A. Biliary infection; distribution of species and antibiogram study. *Ann Med Surg (Lond)* 2021 Sep 7;70:102822.

- (17) Aguilar-Moreno RU, Hernández-Guerrero AI, Manzano-Robleda MdC, Ramírez-Solis ME, Alonso-Larraga JO, Mora-Levy GDI, et al. Espectro microbiológico de colangitis aguda en pacientes oncológicos con base en el cultivo biliar obtenido por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Endoscopia* 2020;32:520-525.
- (18) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017 Mar;43(3):304-377.
- (19) Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple H. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2020 Mar 12;20(1):65-6.
- (20) Buckman SA, Mazuski JE. Review of the Tokyo Guidelines 2018: Antimicrobial Therapy for Acute Cholangitis and Cholecystitis. *JAMA Surg* 2019 Sep 1;154(9):873-874.
- (21) Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA* 2022 Mar 8;327(10):965-975.
- (22) Chandra S, Klair JS, Soota K, Livorsi DJ, Johlin FC. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography-Obtained Bile Culture Can Guide Antibiotic Therapy in Acute Cholangitis. *Dig Dis* 2019;37(2):155-160.
- (23) Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Prz Gastroenterol* 2018;13(1):16-21.
- (24) Navuluri R, Hoyer M, Osman M, Fergus J. Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis. *Semin Intervent Radiol* 2020 Mar;37(1):14-23.
- (25) Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2018 Feb 15;9(1):1-7.
- (26) Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2011;49(5):517-522.
- (27) Médica Mundial A. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *An Sist Sanit Navar* 2009;24(2):209-212.
- (28) Fredes MAC, Vergara PR, Borges JE. Actualización de las pautas CIOMS. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas* 2017;42(3):55-59.
- (29) Bruns T, Stallmach A. Bacterial hepatobiliary infections : Pathogen spectrum, antimicrobial resistance and current treatment concepts. *Internist (Berl)* 2022 Apr;63(4):349-366.
- (30) Miuțescu B, Vulețici D, Burciu C, Turcu-Stiolică A, Bende F, Rațiu I, et al. Identification of Microbial Species and Analysis of Antimicrobial Resistance Patterns in Acute Cholangitis Patients with Malignant and Benign Biliary Obstructions: A Comparative Study. *Medicina (Kaunas)* 2023 Apr 6;59(4):721. doi: 10.3390/medicina59040721.

- (31) Zhao C, Liu S, Bai X, Song J, Fan Q, Chen J. A Retrospective Study on Bile Culture and Antibiotic Susceptibility Patterns of Patients with Biliary Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022 Apr 13;2022:9255444.
- (32) Royo-Cebrecos C, Gudiol C, García J, Tubau F, Laporte J, Ardanuy C, et al. Characteristics, aetiology, antimicrobial resistance and outcomes of bacteraemic cholangitis in patients with solid tumours: A prospective cohort study. *J Infect* 2017 Feb;74(2):172-178.
- (33) Illés D, Urbán E, Lázár A, Nagy K, Ivány E, Kui B, et al. Changes in antibiotic resistance in cholangitis. Our clinical experience. *Orv Hetil* 2019 Sep;160(36):1437-1442.
- (34) Sandeep C, Mallick, Mohanty AP. Clinical and Microbiological Profile of Patients with Acute Cholangitis in a Tertiary Care Center. *J Assoc Physicians India* 2023 Jan;71(1):1.
- (35) Karasawa Y, Kato J, Kawamura S, Kojima K, Ohki T, Seki M, et al. Risk Factors for Acute Cholangitis Caused by *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Gut Liver* 2021 Jul 15;15(4):616-624.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

ECU	EDAD	COMORBILIDAD ADES	TIPO DE OBTENCIÓN DE BILIS	GRAVEDAD TOKYO	CULTIVO BILIS	RESISTENCIA	HEMOCULTIVOS	RESISTENCIA
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								