



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de posgrado e Investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**“Factores asociados con mortalidad en adultos con colangitis aguda”**

**Tesis**

Que para obtener el título de:  
**Especialista en medicina interna**

**Presenta:**

Sergio Fragoso Saavedra

**Tutor de tesis:**

Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, julio de 2025



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.

## **CONTENIDOS**

<u>I. RESUMEN.....</u>	<u>1</u>
<u>II. ANTECEDENTES .....</u>	<u>3</u>
<u>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</u>	<u>12</u>
<u>IV. HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</u>	<u>13</u>
<u>V. OBJETIVOS .....</u>	<u>14</u>
<u>VI. MÉTODOS.....</u>	<u>16</u>
<u>VII. RESULTADOS.....</u>	<u>26</u>
<u>VIII. DISCUSIÓN .....</u>	<u>40</u>
<u>IX. CONCLUSIONES.....</u>	<u>44</u>
<u>X. REFERENCIAS .....</u>	<u>46</u>

## **I. RESUMEN**

### **Antecedentes y objetivo del estudio**

La colangitis aguda es una infección de la vía biliar que tiene alta mortalidad. El tratamiento se basa en antibioticoterapia y drenaje de la vía biliar. Existen múltiples factores asociados con mortalidad en esta infección. Reconocer tempranamente estos predictores permite tomar decisiones terapéuticas para mejorar el pronóstico de los pacientes. El objetivo de este estudio fue describir los factores independientes asociados a muerte por todas las causas a 28 días en pacientes con colangitis aguda.

### **Metodología**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico en el que se incluyeron a pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de colangitis aguda según los criterios de las guías de Tokio del 2018 atendidos en una institución de tercer nivel entre el 21 de febrero de 2023 y el 30 de diciembre de 2024. Se excluyeron a pacientes con diagnóstico incierto de colangitis aguda, a quienes durante su evolución este diagnóstico se descartó y quienes suspendieron el tratamiento antibiótico prematuramente por alta voluntaria. Las variables clínicas y laboratoriales se recolectaron de los expedientes clínicos electrónicos y de los sistemas institucionales electrónicos. La mortalidad a 28 días se corroboró mediante los registros del evento de defunción si ocurrió intrahospitalariamente y mediante llamada telefónica al familiar responsable si la muerte ocurrió en otro sitio. Para identificar asociaciones independientes con mortalidad a 28 días, se analizó un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox.

### **Resultados**

Se incluyeron a 202 pacientes. Del total de pacientes, 121/202 (59.9%) fueron mujeres. La mediana de edad fue 62 (RIC 51.2 – 73) años. Las comorbilidades más frecuentemente documentadas fueron cáncer (hematológico y/o sólido) en 71/202 (35.1%), hipertensión

arterial sistémica en 64/202 (31.7%), diabetes tipo 1 o 2 en 52/202 (25.7%), obesidad en 29/202 (14.3%), enfermedades autoinmunes en 26/202 (12.9%) y cirrosis en 22/202 (10.9%). Los factores independientes asociados a mortalidad a 28 días en pacientes con colangitis aguda fueron enfermedad autoinmune (aHR 4.87 [IC95% 1.33-17.86, p=0.02]), infección por VIH con <200 CD4 (aHR 12.12 [IC95% 1.33-110.85, p=0.03]), colangitis aguda por etiología maligna (aHR 3.78 [IC95% 1.45-9.85, p=0.006]) y choque en las primeras 48 horas desde el diagnóstico (aHR 3.17 [IC95% 1.09-9.19, p=0.03]).

### **Conclusiones y relevancia**

En nuestro estudio padecer enfermedad autoinmune, infección por VIH con <200 CD4, desarrollar colangitis por etiología maligna y presentar choque en las primeras 48 horas desde el diagnóstico son factores independientes asociados a mortalidad a 28 días en pacientes con colangitis aguda. Es necesaria la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de muerte.

## **II. ANTECEDENTES**

### **A. GENERALIDADES DE LA COLANGITIS AGUDA**

#### **Introducción**

La colangitis aguda (CA) o colangitis ascendente es la infección de la vía biliar que sucede por la obstrucción parcial o total de la misma y se manifiesta como fiebre, dolor abdominal e ictericia. Las formas graves pueden causar sepsis, falla orgánica múltiple y muerte. La mortalidad puede ocurrir hasta en el 28% de los casos graves (Touzani et al., 2021). Las causas de más comunes de la colangitis son la litiasis de la vía biliar o la estenosis maligna (Cozma et al., 2024).

#### **Fisiopatología y epidemiología**

El proceso que desencadena la colangitis aguda es la obstrucción de la vía biliar. El estancamiento del líquido biliar causa proliferación bacteriana y la obstrucción de los conductos biliares aumenta su presión intraluminal. Estos fenómenos provocan la translocación bacteriana y de endotoxinas hacia la circulación sistémica. Esto también es favorecido por el aumento de la permeabilidad de los conductos biliares por la inflamación (Kimura et al., 2007)

Las causas más frecuentes de la obstrucción de la vía biliar son la litiasis biliar, la estenosis benigna de la vía biliar por lesiones asociadas a procedimientos quirúrgicos y la oclusión por tumores malignos (Kimura et al., 2013). A nivel mundial, históricamente el origen más común de la colangitis aguda siempre ha sido la obstrucción litiásica del conducto biliar común (alrededor del 30%). En segundo lugar en frecuencia está la obstrucción por tumores malignos, como el colangiocarcinoma y el cáncer pancreático. Estos representan casi el 12% de los casos (Babajide, 2022) y en las últimas décadas, la prevalencia ha incrementado

progresivamente, llegando a representar hasta el 42% de las causas de colangitis aguda en algunos países (Tan et al., 2019).

Las bacterias que más frecuentemente causan colangitis aguda son los bacilos gram negativos. La bacteria más comúnmente aislada perteneciente a esta categoría es la *Escherichia coli*, en un 25-50% de los casos. Le siguen *Klebsiella* (15-20%) y *Enterobacter* (5-10%) (Ahmed, 2018). Los gram positivos se aíslan en un porcentaje menor de las infecciones (alrededor del 15%), y de estos, el *Enterococcus* es de los más prevalentes (10-20%). Se ha reportado que el aislamiento simultáneo de bacterias gram positivas y gram negativas se asocia con mayor gravedad del cuadro (Tian et al., 2022). En pacientes hospitalizados en unidades de terapia intensiva (UTI) por cuadros graves de colangitis aguda, el porcentaje de pacientes con bacteriemia es alto, alcanzando hasta el 63%. En estos pacientes, el 14% de los bacilos gram negativos producen betalactamasas de espectro extendido (Lavillegrand et al., 2021).

Existen factores predisponentes para desarrollar colangitis aguda, entre ellos, padecer coledocolitiasis. En pacientes con coledocolitiasis, la edad  $\geq 70$  años y los divertículos peripapilares son factores de riesgo independientes para desarrollar colangitis aguda (Tsujino et al., 2007). La manipulación previa de la vía biliar también se asocia con mayor probabilidad de presentar colangitis aguda. La colocación de prótesis endobiliares es un factor de riesgo para recurrencia de CA en los primeros 90 días después de un episodio inicial (Sousa et al., 2021).

### **Manifestaciones y diagnóstico**

Los síntomas más comunes en pacientes con colangitis aguda son la fiebre y el dolor abdominal. Estos síntomas se encuentran en hasta el 80% de los casos. La ictericia, uno de los signos cardinales, se presenta entre un 60 y un 70% de las veces. En las presentaciones

graves de colangitis aguda, los pacientes pueden presentar también hipotensión y alteración del estado de alerta (Mosler, 2011).

Las alteraciones en los estudios de laboratorio más frecuentes se deben a la respuesta inflamatoria sistémica y a la colestasis inherente a la CA. Por ello, la leucocitosis, la elevación de la proteína C reactiva (PCR), la hiperbilirrubinemia con alteración de enzimas hepáticas, con elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y de la gamma-glutamil transferasa (GGT) son parte fundamental de los criterios diagnósticos (J. G. Lee, 2009).

Desde el 2007 se utilizan como referente diagnóstico las guías clínicas derivadas del consenso de Tokio para el diagnóstico y manejo de las enfermedades de la vía biliar (colangitis y colecistitis agudas). En la última edición de las guías de Tokio (2018) (Kiryama et al., 2018) se estableció que el diagnóstico de la colangitis aguda se deberá basar en tres grandes grupos de datos clínicos y paraclínicos: los datos de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, marcadores de inflamación), evidencia de colestasis (ictericia, alteración de la química hepática) y cambios radiológicos compatibles con colangitis aguda (dilatación de la vía biliar, evidencia etiológica de la obstrucción biliar). La sospecha de colangitis aguda se establece con la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica más indicadores de colestasis o de evidencia radiológica de dilatación y/o estenosis de la vía biliar. Si están presentes los tres criterios, el diagnóstico de colangitis aguda es definitivo (Kiryama et al., 2018).

Las guías de Tokio 2018 también estadifican la gravedad de la colangitis en tres grados: leve, moderada y grave. Esta distinción permite predecir el pronóstico de los pacientes y ayuda a guiar el tratamiento. En la colangitis moderada, los pacientes presentan marcadores de mal pronóstico como leucocitosis ( $>12$  mil  $\text{cél}/\text{mm}^3$ ) o leucopenia ( $<4$  mil  $\text{cél}/\text{mm}^3$ ), edad avanzada, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia, pero no hay datos de disfunción orgánica. En la colangitis aguda grave, se incluyen marcadores de compromiso de la función orgánica, como hipotensión con necesidad de vasopresores, alteración del estado de alerta, coagulopatía ( $\text{INR}>1.5$ , plaquetas  $<100$  mil) o disfunción renal (oliguria,

creatinina sérica >2.0 mg/dL). La colangitis aguda leve carece de los marcadores de mal pronóstico de las formas moderadas y grave.

### **Tratamiento y pronóstico**

El tratamiento de la colangitis aguda se basa en el inicio oportuno de antibioticoterapia y en el drenaje de la vía biliar según la gravedad. El tratamiento médico también incluye reanimación con soluciones, analgésicos y soporte específico de las fallas orgánicas en los casos graves (Miura et al., 2018).

El tratamiento con antibióticos es fundamental y debe iniciarse lo más pronto posible. En pacientes con cuadros graves con choque séptico, debe iniciarse en la primera hora; en cuadros más leves, en las primeras 6 h desde el diagnóstico. El tratamiento inicial debe basarse en la información local de susceptibilidad antimicrobiana y tomar en cuenta la prevalencia de aislamientos de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistentes a carbapenémicos. Las recomendaciones de las guías de Tokio 2018 (TG18, por sus siglas en inglés) y de las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) se basan fundamentalmente en la gravedad de la colangitis aguda: para grados I (leve) se recomienda monoterapia con cefalosporinas de primera o tercera generación, aminopenicilinas o carbapenémicos, como el ertapenem. Para los grados II (moderada) se puede usar monoterapia con piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera o cuarta generación, o carbapenémicos, como el ertapenem. Para las colangitis graves (grado III) igual se recomienda la monoterapia con piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomónica o de cuarta generación o carbapenémicos, incluyendo meropenem, imipenem y ertapenem. Para el tratamiento de las colangitis asociadas con cuidados de la salud se recomienda añadir vancomicina a los regímenes previos para cubrir *Enterococcus* spp. Se prefiere linezolid si el paciente ha recibido anteriormente vancomicina o si hay evidencia de colonización por *Enterococcus* resistentes a vancomicina o si este aislamiento

es frecuente de acuerdo con las susceptibilidades locales (Gomi et al., 2018; Solomkin et al., 2010).

El otro eje fundamental del tratamiento de las colangitis agudas es el drenaje para la descompresión de la vía biliar. Las TG18 recomiendan drenar la vía biliar en los casos leves si no presentan mejoría con antibióticos. Para las moderadas, se recomienda realizar drenaje temprano (en las primeras 24-48 horas desde el ingreso), mientras que para los casos graves de colangitis, se recomienda realizar el drenaje biliar urgentemente (en las primeras 24 horas) (Miura et al., 2018). Como se mencionará más adelante, la temporalidad del drenaje de la vía biliar se encuentra en discusión ya que hay estudios que sugieren que drenar la vía biliar urgentemente (en las primeras 24 h) en cualquier grado de gravedad disminuye la mortalidad (Farooq et al., 2023).

## **B. PREDICTORES DE MORTALIDAD DE LA COLANGITIS AGUDA**

La colangitis aguda es una infección con mortalidad alta. El porcentaje de pacientes que mueren por colangitis es del 5% al 10% (Schneider et al., 2016). Sin embargo, en casos de colangitis aguda grave de pacientes que reciben cuidados intensivos, la mortalidad puede llegar hasta el 30% (Touzani et al., 2021). En México, la mortalidad intrahospitalaria se ha estimado en 14.7% (Alvarez-Baeza et al., 2023).

### **Factores demográficos y comorbilidades**

La edad avanzada es uno de los factores asociados a mortalidad en colangitis aguda que más se menciona en los estudios retrospectivos (Gigot et al., 1989). La definición de edad

avanzada es variable, en algunos estudios se ha definido como edad mayor de 65 años, mientras que en otros se consideran a los mayores de 75 años. Lo que es claro, es que consistentemente la edad avanzada se ha reportado como un factor independiente asociado con mayor mortalidad, con HR de hasta 11.4 (IC 1.37-10.49). La explicación de esta asociación es que a mayor edad, el diagnóstico y el tratamiento se retrasa por la mayor frecuencia de presentaciones clínicas atípicas y mayor carga de comorbilidades (Qin et al., 2012). Cuando se han comparado pacientes de entre 65-79 años vs  $\geq 80$  años de edad, se ha encontrado que los pacientes octogenarios tienen tasas más altas de necesidad de cuidados intensivos y de mortalidad intrahospitalaria (Acehan et al., 2023)

Las comorbilidades también se asocian con mayor mortalidad. Enfermedades crónicas como la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática y la diabetes tipo 2 se han asociado con peores desenlaces, incluido mayor mortalidad (Mohan et al., 2021; Sensui et al., 2022) El índice de Charlson es una herramienta para medir la comorbilidad de un paciente. Se ha reportado que un puntaje  $>3$  de esta escala es un factor que confiere mayor mortalidad a 30 días en pacientes con colangitis aguda (Tagashira et al., 2017).

### **Variables clínicas al ingreso**

El choque séptico al momento del diagnóstico en colangitis aguda es un factor independiente de mayor mortalidad a 30 días (C.-C. Lee et al., 2007). La infección grave (sin choque séptico) también se asocia con mayor mortalidad. En pacientes con colangitis grave hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, el puntaje SOFA, que es una escala usada para valorar la disfunción orgánica en pacientes críticos, se ha relacionado independientemente con mayor mortalidad intrahospitalaria (OR 1.14 [95% CI 1.05–1.24] por cada punto) (Lavillegrand et al., 2021). Otros estudios han encontrado en análisis

multivariados, que un valor de presión arterial sistólica <100 mm Hg y un puntaje de la escala de coma de Glasgow <15 predicen mayor mortalidad a 30 días (Mohan et al., 2021).

### **Parámetros de laboratorio**

Los parámetros de laboratorio que están relacionados con mayor mortalidad son aquellos que están presentes en los criterios diagnósticos de las formas moderadas y graves de la colangitis. Por ejemplo, la leucocitosis (>20 mil células por microlitro) es un factor independiente de riesgo para mortalidad y falla orgánica (Schwed et al., 2016). Los niveles elevados de bilirrubina total también se asocian con mayor mortalidad a corto plazo en pacientes con colangitis aguda grave hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (OR 1.26 [95% CI 1.12–1.41], por cada 50 µmol/L). (Lavillegrand et al., 2021) y también en casos no graves de colangitis aguda (Al-Yahri et al., 2022). También se ha encontrado que la hipoalbuminemia ( $\leq 2.8$  g/dl) y la coagulopatía (INR >1.5) son predictores de colangitis refractaria y de mortalidad (Tsuyuguchi et al., 2012).

### **Etiología de la colangitis aguda**

La causa de la colangitis también es un factor determinante en la mortalidad. La obstrucción de la vía biliar por tumores malignos tiene mayor mortalidad a 30 días que la colangitis por coledocolitiasis (0.7% vs 5.4%, respectivamente). También se asocia con peores desenlaces, como mayor tasa de ingreso a terapia intensiva, más días de estancia hospitalaria y mayor tasa de readmisión a 30 días (Tsou et al., 2023). De las causas malignas de colangitis aguda, los pacientes con cáncer de páncreas en estadios avanzados tienen mayor mortalidad. En estos pacientes, la mediana de la supervivencia después del primer episodio de colangitis se ha

descrito en 4.1 meses, mientras que a 30 días, 6 y 12 meses es del 86.2%, 37% y 18.9%, respectivamente (Singh et al., 2024).

### **Retraso en el tratamiento**

Se han realizado muchos estudios para evaluar la relación entre el tiempo de realización de CPRE y la mortalidad en pacientes con colangitis aguda. En estudios retrospectivos se ha observado disminución significativa de la mortalidad a 30 días cuando se realiza CPRE en las primeras 24 horas, sin importar la gravedad del cuadro (Du et al., 2020; Farooq et al., 2023; Tan et al., 2019). Otros estudios no han encontrado diferencia entre realizar el drenaje urgentemente (primeras 24 horas) o tempranamente (entre las 24 y 48 horas), sin embargo, sí se ha observado mayor mortalidad cuando se realiza después de las 48 horas o cuando no se realiza (Parikh et al., 2018). Aún en los estudios que no han reportado diferencia en mortalidad, sí se ha concluido que descomprimir tempranamente la vía biliar se asocia con mejores desenlaces clínicos, como una menor estancia hospitalaria (Fridgeirsson et al., 2023).

El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico por cualquier causa aumenta el riesgo de morir por colangitis aguda, sobre todo en pacientes con comorbilidades (Touzani et al., 2021). Además del inicio temprano de antibiótico, la selección apropiada del antimicrobiano también es determinante para el curso clínico de los pacientes. Se ha observado que en pacientes con colangitis aguda y bacteriemia, la selección inadecuada de tratamiento antibiótico inicial aumenta la mortalidad a 30 días (Tagashira et al., 2017)

### **Microbiología de las infecciones**

La bacteriemia en pacientes con colangitis aguda incrementa la mortalidad a 30 días comparado con pacientes sin aislamientos en sangre (19% vs 7%,  $p<0.01$ ). También se ha

encontrado que la bacteriemia por ciertas especies, como *Enterobacter cloacae*, se asocia con mayor mortalidad (OR 229, CI 1.16-7.62) (Tan et al., 2019).

La resistencia antimicrobiana es otro factor que se asocia con desenlaces clínicos adversos. Los pacientes con colangitis aguda y aislamientos por bacterias resistentes a carbapenémicos tienen mayor mortalidad (HR=5.147, 95% CI=1.475–17.595) (Li et al., 2022).

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La colangitis aguda es una infección que tiene mortalidad alta a pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro y drenaje de la vía biliar. Los factores que predicen la mortalidad en estos pacientes son heterogéneos y se relacionan con la gravedad de la infección y las comorbilidades. El tratamiento se basa en la clasificación de la gravedad de la colangitis aguda según las guías de Tokio. Esta clasificación toma en cuenta únicamente factores relacionados con el episodio agudo de la infección, dejando de lado condiciones crónicas que también impactan en la mortalidad.

La gran heterogeneidad de las variables asociadas con mayor mortalidad en pacientes con colangitis aguda hace necesario contar con predictores independientes que ayuden a guiar las decisiones clínicas. Esto cobra relevancia en instituciones de salud donde la falta de recursos para realizar todos los estudios de laboratorio requeridos para estadificar la gravedad o en donde la disponibilidad de opciones para drenar la vía biliar son limitadas y se deben priorizar los recursos.

Por ello, este trabajo de investigación busca caracterizar los factores demográficos, clínicos, bioquímicos, microbiológicos y los relacionados con el tratamiento de los pacientes con colangitis aguda para encontrar predictores independientes de mortalidad que apoyen la toma de decisiones en el tratamiento.

#### **IV. HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

##### **Hipótesis**

En pacientes con colangitis aguda, existen factores demográficos, clínicos, bioquímicos, microbiológicos y relacionados con el tratamiento que se asocian a mayor riesgo de muerte a 28 días.

##### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores independientes asociados con mortalidad por cualquier causa a 28 días en pacientes con diagnóstico de colangitis aguda?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Identificar los factores independientes asociados a muerte por todas las causas a 28 días en pacientes con colangitis aguda.

### **Objetivos específicos**

- Identificar la frecuencia de muerte por cualquier causa a los 28 días después del diagnóstico.
- Describir las características demográficas, clínicas y laboratoriales al momento del diagnóstico.
- Caracterizar los eventos de colangitis aguda al describir:
  - La gravedad de la infección según los criterios de las guías de Tokio 2018.
  - La etiología y lugar de adquisición (comunidad o asociada con cuidados de la salud).
  - El sitio dentro de la unidad de salud donde se realizó el diagnóstico (consulta de urgencias, piso de hospitalización, terapia intensiva-intermedia).
  - La frecuencia y temporalidad de realización de procedimientos para descompresión de la vía biliar, así como el método de elección (CPRE o derivación percutánea).
  - Los antibióticos usados en las primeras 24, 48 y 72 horas desde el diagnóstico.
  - La frecuencia y sitio de aislamientos bacterianos.
  - La frecuencia de bacteriemia durante la infección de la vía biliar.
  - Los géneros y especies de las bacterias aisladas.
  - La frecuencia de bacterias con resistencia antimicrobiana.
- Describir los siguientes desenlaces secundarios:
  - Días de hospitalización
  - Duración del antibiótico intravenoso

- Días desde el diagnóstico a la muerte
- Nadir de plaquetas del día 3 al 14 posterior al diagnóstico
- Intervención percutánea o abierta durante la hospitalización
- Reintervención endoscópica 48 h después de primer procedimiento
- En los que sobrevivieron más allá de los 28 días desde el diagnóstico, también describir:
  - Muerte por cualquier causa a 90 días
  - Recaída a 90 días
  - Rehospitalización por cualquier causa a 90 días
  - Infección por *Clostridioides difficile* a 90 días
  - Necesidad de terapia de sustitución renal a 90 días

## **VI. MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Realizamos un estudio de cohorte retrospectiva usando los datos clínicos, demográficos y laboratoriales de pacientes con diagnóstico de colangitis aguda atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2024.

### **PARTICIPANTES**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad)
- Diagnóstico de colangitis aguda por cualquier causa, según los criterios de las guías de Tokio 2018 (TG18) y que recibieron tratamiento intrahospitalario

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2024. Para pacientes readmitidos por colangitis aguda durante el periodo de estudio, incluimos solamente la información del primer episodio.

### **Criterios de exclusión**

- Diagnóstico incierto o dudoso de colangitis aguda (según lo consignado en las notas médicas del expediente electrónico)
- Diagnóstico de colangitis aguda descartado durante la evolución intrahospitalaria
- Suspensión del tratamiento antibiótico por alta voluntaria o referencia a otra institución.

### **Criterios de eliminación**

- No existen criterios de eliminación

## **PROCEDIMIENTOS**

### **Selección de participantes**

Se solicitaron en el archivo clínico institucional los registros de los pacientes que, durante el periodo de estudio, tuvieron diagnósticos compatibles con colangitis aguda según la codificación internacional CIE-10. Se incluyeron los siguientes diagnósticos:

- K75.0: absceso del hígado (incluye colangítico)
- K83.0: Colangitis (no especificada). Incluye inflamación de los conductos biliares sin más especificaciones.
- K80.3: Cálculos biliares con colangitis sin colecistitis
- K80.4: Cálculo de conducto biliar con colecistitis (incluye cualquier afección enumerada en K80.5 con colecistitis y con colangitis)
- K80.5: Cálculos biliares con colangitis y colecistitis
- K81.1: Colecistitis aguda con colangitis

Se revisaron las notas médicas de cada expediente para corroborar el diagnóstico de colangitis aguda según las TG18.

### **Recopilación de variables**

Los datos fueron recolectados mediante revisión retrospectiva de expedientes clínicos electrónicos y de las plataformas institucionales de reporte de estudios de laboratorio y de microbiología, registrando variables clínicas, paraclínicas, de tratamiento, y desenlaces de cada paciente. La recopilación y organización de los datos estuvo a cargo del equipo de investigadores.

Las variables obtenidas de los expedientes clínicos se ingresaron en una base de datos que no incluyó datos identificadores y tuvo acceso restringido a los investigadores para la protección de datos de los pacientes. Posteriormente, los datos fueron exportados y analizados con los programas estadísticos Jamovi y Stata..

## **DESENLACES Y VARIABLES**

### **Desenlace primario**

- Muerte por todas las causas a 28 días desde el diagnóstico de colangitis aguda. Se utilizó la nota de defunción consignada en el expediente electrónico institucional; cuando el desenlace hubiera ocurrido fuera del hospital, se contactó vía telefónica al familiar responsable para obtener la fecha de muerte y se confirmó en el portal gubernamental de la Secretaría de Gobernación que la Clave Única de Registro de Población (CURP) hubiera sido dada de baja por defunción.

### **Desenlaces secundarios**

- Tiempo de estancia hospitalaria
- Duración de tratamiento antibiótico intravenoso
- Días desde el diagnóstico a la muerte

- Nadir de plaquetas del día 3 al 14 posterior al diagnóstico
- Necesidad de intervención percutánea o abierta durante hospitalización
- Necesidad de reintervención endoscópica 48 horas después de primera endoscopia
- Muerte por todas las causas a 90 días
- Recaída o nuevo cuadro de colangitis aguda a 90 días
- Rehospitalización por cualquier causa en los siguientes 90 días
- Infección por *Clostridioides difficile* a 90 días
- Uso de terapia de reemplazo renal a 90 días desde el diagnóstico

Para documentar los desenlaces secundarios se usaron las notas clínicas del expediente clínico electrónico.

### **Variables recolectadas**

#### Demográficas:

- Sexo al nacer (hombre, mujer)
- Edad al diagnóstico (años)

#### Comorbilidades:

- Índice de comorbilidad de Charlson al diagnóstico
- Obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (cualquier estadio de la clasificación GOLD)
- Enfermedad renal crónica (estadio KDIGO G3 o más)
- Uso de terapia renal sustitutiva en cualquier modalidad
- Falla cardíaca (con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [FEVI] preservada o reducida)

- Cardiopatía isquémica
- Cardiopatía cualquiera
- Hipertensión arterial sistémica
- Deterioro cognitivo por cualquier causa
- Inmunosupresión, definida por cualquiera de los siguientes:
  - Enfermedad:
    - Post-trasplantados (órgano sólido, células hematopoyéticas)
    - Enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo (lupus, artritis reumatoide, Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, enfermedad inflamatoria intestinal)
    - Infección por VIH con  $<200$  CD4
    - Cáncer activo en manejo con quimioterapia o en cuidados paliativos: hematológico (linfoma, leucemia, mieloma) o sólido (SNC, pulmón, mama, hígado, riñón, páncreas, colon, próstata, etc.)
  - Medicamentos: prednisona  $\geq 20$  mg al día o equivalente por  $\geq 14$  días, metotrexato, anticuerpos monoclonales de cualquier tipo, micofenolato, tacrolimus, fármacos antimetabolitos y/o citotóxicos
- Historia de cáncer
- Cirrosis (cualquier estadio de la clasificación Child-Pugh)
- Diabetes (tipo 1 o 2)
- Historia de lesión benigna de la vía biliar (LBVB)
- Historia de derivación biliodigestiva (DBD) por cualquier indicación
- Uso de antibióticos en los últimos 180 días
- Hospitalización por cualquier causa en los últimos 180 días
- Cirugía abdominal en los últimos 180 días

#### Clínicas al diagnóstico

- Puntaje qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*)

- Gravedad de la colangitis aguda (según las guías de Tokyo 2018)
  - Leve
  - Moderada
  - Grave
- Estudios de laboratorios correspondientes al periodo comprendido entre las últimas o las siguientes 24 horas posteriores al diagnóstico. Se tomaron los valores que correspondieron con una mayor alteración.
  - Creatinina (mg/dL)
  - Leucocitos totales ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )
  - Neutrófilos totales ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )
  - Linfocitos totales ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )
  - Hemoglobina (g/dL)
  - Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )
  - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$
  - Lactato (mmol/L)
  - Bilirrubina total (mg/dL)
  - Albúmina
  - Alanina aminotransferasa, ALT (mg/dL)
  - Aspartato aminotransferasa, AST (mg/dL)
  - Gamma-glutamil transferasa, GGT (mg/dL)
  - Fosfatasa alcalina, FA (mg/dL)
- Escala de coma de Glasgow
- Tiempo presentación-descompresión de vía biliar por cualquier modalidad (CPRE o derivación percutánea vía biliar):
  - $\leq 48$  h
  - $>48$  h
- Tiempo desde el diagnóstico (fecha de ingreso en casos de urgencias o fecha primera nota que documente diagnóstico) a la descompresión de vía biliar en caso de haberse realizado

- Bacteriemia.
- Género y especie de la bacteria aislada
- Susceptibilidad a los siguientes antibióticos:
  - Aztreonam
  - Ceftriaxona
  - Ceftazidima
  - Cefepime
  - Piperacilina/tazobactam
  - Ertapenem
  - Meropenem
  - Imipenem/cilastatina
  - Ceftazidima/avibactam
  - Ceftolozano/tazobactam
  - Amikacina/gentamicina
  - Tigeciclina
  - Ampicilina
  - Vancomicina
  - Linezolid
- Muestra en la que se obtuvo el aislamiento:
  - Sangre
  - Líquido biliar
- Causa de la colangitis:
  - Malignidad (estenosis u obstrucción de la vía biliar por cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, metástasis hepáticas o cualquier tumor maligno intraabdominal)
  - No malignidad (litiasis, disfunción de prótesis endobiliar, lesión benigna de la vía biliar, colangitis esclerosante primaria, etc.)
- Sitio de adquisición de la colangitis aguda:
  - Adquirida en la comunidad (CAC)

- Asociada con cuidados de la salud (CACS)
- Ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) en las primeras 48 horas desde el diagnóstico
- Uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) en las primeras 48 horas desde el diagnóstico
- Choque (definido como el uso de aminas vasopresoras) por cualquier causa en las primeras 48 horas desde el diagnóstico
- Uso de terapia de sustitución renal en las primeras 48 horas desde el diagnóstico
- Sitio de hospitalización al diagnóstico:
  - Urgencias
  - Piso de hospitalización
  - Terapia intensiva o intermedia
- Antibióticos utilizados en las primeras 24, 48 y 72 horas desde el diagnóstico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Cálculo del tamaño de muestra**

El tamaño de muestra se calculó con el método reportado por Riley y colaboradores para el desarrollo de modelos clínicos de predicción (Riley et al., 2020). Se consideró una frecuencia del desenlace primario del 20%, según lo reportado en la literatura y una media de error de predicción absoluto del 10%. Con estos parámetros, se estimó la necesidad de una muestra de 202 pacientes para poder identificar al menos 20 factores independientes asociados a mortalidad en pacientes con colangitis aguda.

### **Análisis descriptivo**

Para reportar las variables nominales se usaron frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron utilizando media y desviación

estándar, mientras que para las variables con distribución no normal, se usaron mediana y rangos intercuartílicos. La normalidad de la distribución se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk.

### **Análisis inferencial**

Se compararon variables entre el grupo de pacientes que presentaron el desenlace primario. Para las variables nominales se usaron la prueba de Chi cuadrada y, para las variables con frecuencia esperada menor al 5%, la prueba de exacta de Fisher. Para comparar las variables cuantitativas con distribución normal se usó la prueba T de student; para las variables con distribución no normal, se usó la prueba U de Mann-Whitney.

Para identificar los factores asociados a muerte a 28 días, se realizó un análisis bivariado para calcular el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95%. Para identificar factores asociados de manera independiente con el desenlace primario, se elaboró un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El modelo incluyó únicamente los factores de importancia biológica de acuerdo con el criterio de los investigadores y aquellos factores que en el análisis bivariado demostraron una asociación con  $p < 0.2$ . Para elegir las variables que se incluyeron en nuestro modelo, también analizamos sus interacciones mediante la prueba de Chi de Mantel-Haenszel y excluimos las variables que tuvieron relación colineal e interactuaron entre sí.

Se consideró un valor P a dos colas significativo menor a 0.05.

El análisis estadístico se realizó con los programas estadísticos Jamovi (versión 2.6.44.0) y Stata 18.

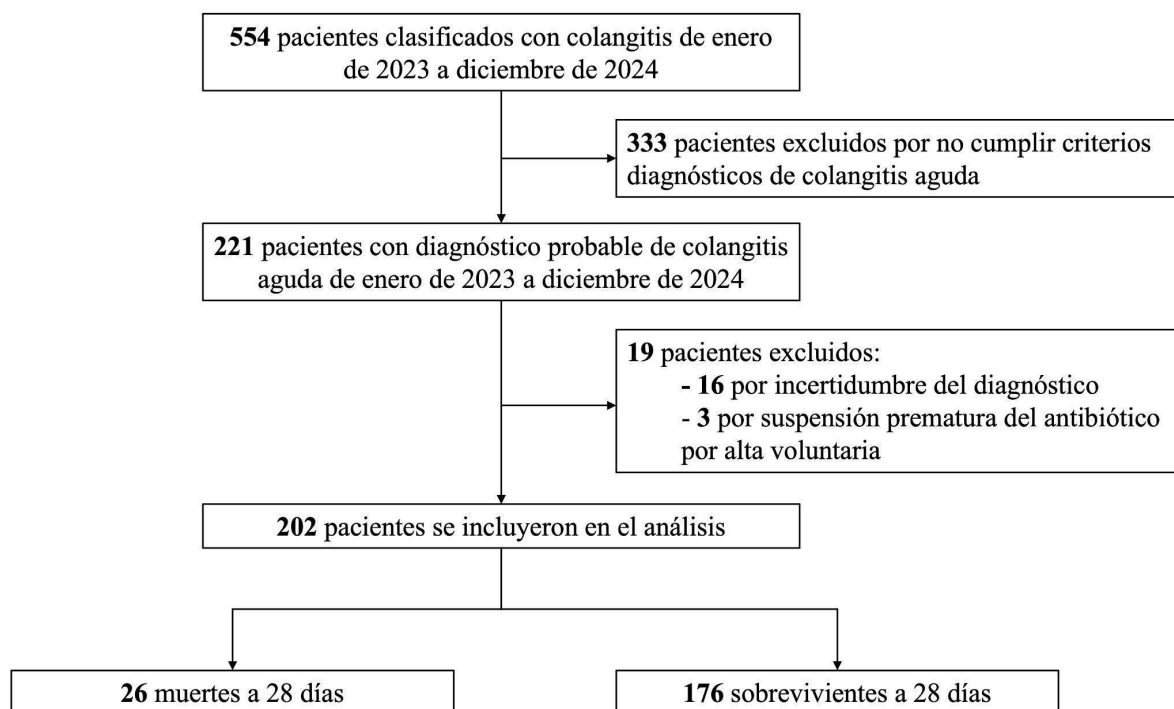
### **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio no supuso riesgo alguno para los pacientes. Se garantizó la protección de los datos personales. El estudio fue sometido al Comité de Ética en Investigación, al Comité de investigación en Humanos y al Comité de Bioseguridad del INCMNSZ con la referencia INF-5734-25-27-1.

## VII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se recabaron los registros de 554 pacientes clasificados con el diagnóstico de colangitis según la clasificación CIE-10. Se excluyeron 333 pacientes que no cumplieron los criterios diagnósticos de colangitis aguda según las guías de Tokio 2018 (TG18). De esos pacientes, se excluyeron 19 por las siguientes razones: 16 porque no se logró establecer el diagnóstico definitivo de colangitis aguda y 3 por suspensión prematura del antibiótico por egreso por alta voluntaria. Se incluyeron en el análisis a 202 pacientes, de los cuales 26 (12.8%) fallecieron por cualquier causa al día 28 posterior a su diagnóstico (**Figura 1**).

### PARTICIPANTES



**Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión de los pacientes**

Del total de pacientes, 121/202 (59.9%) fueron mujeres. La mediana de edad fue 62 (RIC 51.2 – 73) años. Las comorbilidades más frecuentemente documentadas fueron cáncer (hematológico y/o sólido) en 71/202 (35.1%), hipertensión arterial sistémica en 64/202 (31.7%), diabetes tipo 1 o 2 en 52/202 (25.7%), obesidad en 29/202 (14.3%), enfermedades autoinmunes en 26/202 (12.9%) y cirrosis en 22/202 (10.9%). Se documentó inmunosupresión en 102/202 (50.5%). En el análisis bivariado de las características basales, los factores asociados con muerte por cualquier causa a 28 días fueron índice de Charlson  $\geq 3$  (25/26, 96.2% vs 135/176, 76.7%, HR 12.53 (1.70-92.48), inmunosupresión (19/26, 73.1% vs 83/176, 47.1%, HR 2.79 (1.17-6.64), cáncer activo (14/26, 53.9% vs 57/176, 32.4%, HR 2.19 (1.01-4.7) y enfermedad autoinmune (7/26, 26.9% vs 19/176, 10.8%, HR 2.77 (1.16-6.59). La **tabla 1** resume las características clínicas y demográficas basales y el análisis bivariado correspondiente.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas al momento del diagnóstico**

Variable	Todos n=202 (100%)	Muertes al día 28 n=26 (12.8 %)	Vivos al día 28 n=176 (87.1%)	p	HR (IC95%, p)
Sexo femenino, n (%)	121 (59.9)	17 (65.4)	104 (59.1)	0.5	1.31 (0.58-2.94, p=0.51)
Edad en años, mediana (RIC)	62 (51.2-73)	66 (56.5-79.3)	61 (50-72)	0.06	1.02 (1.00-1.05, p=0.06)
IMC en kg/m <sup>2</sup> , mediana (RIC)	24.3 (21.2-27.7)	22.67 (20.6-24.8)	24.5 (21.4-27.8)	0.04	0.92 (0.84-1.00, p=0.04)
Comorbilidades, n (%)					
Índice de Charlson $\geq 3$	138 (68.3)	25 (96.2)	135 (76.7)	0.001	12.53 (1.70-92.48, p=0.01)
Obesidad	29 (14.3)	1 (3.9)	28 (15.9)	0.1	0.23 (0.03-1.69, p=0.14)
Demencia	5 (2.5)	0 (0)	5 (2.8)	1	-
Cardiopatía isquémica	11 (5.4)	3 (11.5)	8 (4.6)	0.1	2.42 (0.73-8.05, p=0.15)
Falla cardíaca	15 (7.4)	3 (11.54)	12 (6.8)	0.3	1.80 (0.54-6.01, p=0.33)
Hipertensión arterial sistémica	64 (31.7)	7 (26.9)	57 (32.4)	0.5	0.78 (0.33-1.86, p=0.57)
Neumopatía crónica	14 (6.9)	3 (11.5)	11 (6.3)	0.3	1.88 (0.56-6.25, p=0.30)

Cirrosis	22 (10.9)	3 (11.5)	19 (10.8)	0.9	1.06 (0.32-3.55, p=0.91)
Diabetes tipo 1 o 2	52 (25.7)	7 (26.9)	45 (25.6)	0.8	1.06 (0.45-2.52, p=0.89)
Enfermedad renal crónica	5 (2.5)	1 (3.9)	4 (2.2)	0.5	1.67 (0.23-12.33, p=0.61)
Terapia de reemplazo renal	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)	1	-
Antecedente de cáncer	20 (9.9)	3 (11.5)	17 (9.7)	0.7	1.22 (0.37-4.07, p=0.74)
Inmunosupresión	102 (50.5)	19 (73.1)	83 (47.1)	0.01	2.79 (1.17-6.64, p=0.02)
Cáncer activo	71 (35.1)	14 (53.9)	57 (32.4)	0.03	2.19 (1.01-4.73, p=0.04)
Estado post-trasplante	13 (6.4)	0 (0)	13 (7.4)	0.3	-
Medicamentos inmunosupresores	50 (24.8)	7 (26.9)	43 (24.4)	0.7	1.12 (0.47-2.67, p=0.79)
Enfermedad autoinmune	26 (12.9)	7 (26.9)	19 (10.8)	0.02	2.77 (1.16-6.59, p=0.02)
Infección por VIH con <200 CD4	3 (1.5)	2 (7.7)	1 (0.6)	0.04	4.71 (0.64-34.89.05, p=0.129)
Lesión benigna de la vía biliar	34 (16.8)	1 (3.9)	33 (18.8)	0.08	0.18 (0.02-1.35, p=0.09)
Derivación biliodigestiva	35 (17.3)	3 (11.5)	32 (18.1)	0.4	0.6 (0.18-1.99, p=0.40)
Antibióticos de amplio espectro en los últimos 180 días	45 (22.3)	6 (23.1)	39 (22.1)	0.9	1.05 (0.42-2.61, p=0.92)
Cirugía abdominal en los últimos 180 días	18 (8.9)	4 (15.4)	14 (7.9)	0.2	1.88 (0.65-5.46, p=0.24)
Hospitalización en los últimos 180 días	56 (27.7)	7 (26.9)	49 (27.8)	0.9	0.95 (0.4-2.27, p=0.91)

RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Del total de pacientes, 49/202 (30.4%) tuvieron colangitis aguda grave según los criterios de Tokio 2018. La causa de la colangitis fue por malignidad en 59/202 (29.2%) y fue adquirida en la comunidad en 131/202 (64.9%). En las primeras 48 horas desde el diagnóstico, presentaron choque 32/202 (15.8%), recibieron ventilación mecánica invasiva (VMI) 3/202 (1.5%), y ameritaron internamiento en la unidad de terapia intensiva-intermedia (UTI) 10/202 (5%). El agente etiológico de la colangitis aguda pudo ser determinado en 60/202 (29.7%) y el sitio más frecuente de aislamiento fue en sangre en 41/202 (20.3%). En el análisis bivariado de las variables de la presentación clínica y de la gravedad de los pacientes en las primeras horas del diagnóstico (**tabla 2**), los factores asociados con muerte por cualquier causa a 28 días fueron escala de coma de Glasgow  $\leq 13$  (3/26, 11.5% vs 3/176,

1.7%, HR 7.48 (2.24-24.97), ingreso a UTI durante las primeras 48 horas desde el diagnóstico (4/26, 15.4% vs 6/176, 3.4%, HR 4.95 (1.70-14.38), uso de VMI durante las primeras 48 horas desde el diagnóstico (2/26, 7.6% vs 1/176, 0.5%, HR 14.26 (3.35-60.64) y choque durante las primeras 48 horas desde el diagnóstico (9/26, 34.6% vs 23/176, 13.1%, HR 3.41 (1.52-7.64).

**Tabla 2. Presentación clínica y gravedad de los pacientes en las primeras horas del diagnóstico**

Variable	Todos n=202 (100%)	Muertes al día 28 n=26 (12.8 %)	Vivos al día 28 n=176 (87.1%)	p	HR (IC95%), p
qSOFA $\geq 2$ , n (%)	28 (13.8)	7 (26.9)	21 (11.9)	0.03	-
Gravedad de colangitis, n (%)					
Leve	67 (41.6)	4 (15.4)	63 (35.8)	0.01	0.27 (0.09-0.79, p=0.01)
Moderada	45 (28)	6 (23.1)	39 (22.1)	0.8	0.87 (0.34-2.21, p=0.77)
Grave	49 (30.4)	13 (50)	36 (20.5)	0.003	-
Escala de coma de Glasgow $\leq 13$ , n (%)	4 (1.9)	3 (11.5)	3 (1.7)	0.03	7.48 (2.24-24.97, p=0.001)
Causa de la colangitis, n (%)					
Malignidad	59 (29.2)	12 (46.1)	47 (26.7)	0.04	2.12 (0.98-4.59, p=0.05)
Adquisición de la colangitis, n (%)					
Comunidad	131 (64.9)	19 (73.1)	112 (63.6)	0.3	1.5 (0.63-3.56, p=0.36)
Cuidados de la salud	71 (35.1)	7 (26.9)	64 (36.3)	0.3	0.67 (0.28-1.59, p=0.36)
UTI durante las primeras 48 h desde el diagnóstico, n (%)	10 (5)	4 (15.4)	6 (3.4)	0.02	4.95 (1.70-14.38, p=0.003)
VMI durante las primeras 48 h desde el diagnóstico, n (%)	3 (1.5)	2 (7.6)	1 (0.5)	0.04	14.26 (3.35-60.64, p<0.001)
Choque durante las primeras 48 h desde el diagnóstico, n (%)	32 (15.8)	9 (34.6)	23 (13.1)	0.005	3.41 (1.52-7.64, p=0.003)
Terapia de sustitución renal en las primeras 48 h desde el diagnóstico, n (%)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	1	-
Lugar donde se realizó el diagnóstico, n (%)					
Urgencias	186 (92.1)	23 (88.4)	163 (92.6)	0.4	0.61 (0.18-2.03,

							p=0.41)
UTI / terapia intermedia	4 (2)	2 (7.7)	2 (1.1)	0.08	6.99	(1.65-29.63,	p=0.008)
Piso de hospitalización	12 (5.9)	1 (3.9)	11 (6.3)	1	0.61	(0.08-4.49,	p=0.62)
Aislamiento bacteriano, n (%)	60 (29.7)	9 (34.6)	51 (28.9)	0.5	1.25	(0.56-2.81,	p=0.58)
Sangre	41 (20.3)	7 (26.9)	34 (19.3)	0.3	1.47	(0.62-3.49,	p=0.38)
Líquido biliar	25 (12.4)	4 (15.4)	21 (11.9)	0.6	1.27	(0.44-3.67,	p=0.66)
Bacteriemia, n (%)	41 (20.3)	7 (26.9)	34 (19.3)	0.3	1.47	(0.62-3.49,	p=0.38)

qSOFA: *quick Sequential Organ Failure Assessment*; UTI: unidad de terapia intensiva; VMI: ventilación mecánica invasiva

En todos los pacientes, la mediana de hemoglobina fue de 12.1 g/dL y la de los leucocitos y linfocitos totales fue de 8.3 y 0.8 x10<sup>3</sup>/μL, respectivamente. Los pacientes que presentaron el desenlace primario al compararse con los pacientes que no lo presentaron, tuvieron niveles más elevados de bilirrubina total (6.22 vs 4.1 mg/dL), de aspartato aminotransferasa (AST) (96.8 vs 68.7 mg/dL) y de fosfatasa alcalina (FA) (586 vs 315 mg/dL). También tuvieron valores más altos de creatinina (1.13 vs 0.85 mg/dL) y de lactato (2.4 vs 1.4 mmol/L). Los niveles de albúmina fueron más bajos en ese grupo de pacientes (2.77 vs 3.35 g/L). Los valores de laboratorio en las primeras horas del diagnóstico se resumen en la **tabla 3**.

**Tabla 3. Estudios de laboratorio en las primeras horas del diagnóstico**

Variable	Todos n=202 (100%)	Muertes al día 28 n=26 (12.8 %)	Vivos al día 28 n=176 (87.1%)	p
Hemoglobina (g/dL), media (DE)	12.1 (2.2)	11.41 (2.1)	12.15 (2.3)	0.1
Leucocitos totales (x10 <sup>3</sup> /μL), mediana (RIC)	8.3 (5.8-12.9)	12.25 (8.6-15.6)	7.8 (5.5-12.5)	0.01

Linfocitos totales (x10 <sup>3</sup> /μL), mediana (RIC)	0.8 (0.5-1.2)	0.69 (0.7)	0.8 (0.5-1.2)	0.8
Neutrófilos totales (x10 <sup>3</sup> /μL), mediana (RIC)	6.54 (4-11)	9.8 (7.4-13.8)	5.96 (3.9-10.7)	0.01
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL), mediana (RIC)	211 (142-299)	199.5 (83.5-306.2)	213 (144.5-298.5)	0.3
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (RIC)	4.1 (2.1-8.4) n= 199	6.22 (3.1-9.3) n= 25	4.1 (1.9-8.2) n= 174	0.04
ALT (mg/dL), mediana (RIC)	68.75 (41.4-155.1) n= 198	62.4 (24.9-105.4) n= 25	72.2 (43.8-158) n= 173	0.9
AST (mg/dL), mediana (RIC)	74.9 (40.5-150.9) n= 198	96.8 (53.7-199.9) n= 25	68.7 (39.1-147.9) n= 173	0.005
GGT (mg/dL), mediana (RIC)	305.05 (176.8-546.9) n= 196	345.3 (181.1-555.2) n= 25	296.9 (176.5-537.9) n= 171	0.8
FA (mg/dL), mediana (RIC)	327 (207.4-591) n= 199	586 (320-701.2) n= 25	315.5 (199.2-520) n= 174	0.01
Albúmina (g/L) media (DE)	3.28 (0.6) n= 199	2.77 (0.4) n= 25	3.35 (0.6) n= 174	<0.001
Creatinina (mg/dL), mediana (RIC)	0.87 (0.6-1.3) n= 199	1.13 (0.7-1.9) n= 25	0.85 (0.6-1.2) n= 174	0.01
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , mediana (RIC)	337 (304-390) n= 202	319 (252-360) n= 26	337 (304-390) n= 176	0.16
Lactato (mmol/L), mediana (RIC)	1.5 (0.9-2.6) n= 147	2.4 (1.6-3) n= 24	1.4 (0.9-2.3) n= 123	<0.001

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; FA: fosfatasa alcalina; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.

En cuanto al tratamiento recibido para descomprimir la vía biliar, éste se realizó en 143/202 (70.8%). De estos pacientes, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fue el método más usado, en 99/143 (69.23%). La mayor parte de los pacientes que recibieron tratamiento para descomprimir la vía biliar se realizó en las primeras 48 h desde el diagnóstico (102/143, 71.33%). En el análisis bivariado de las características del

tratamiento para drenar la vía biliar (**tabla 4**), no se encontró asociación con muerte por cualquier causa a 28 días.

**Tabla 4. Características del tratamiento para descompresión de la vía biliar**

Variable	Todos n=202 (100%)	Muertes al día 28 n=26 (12.8%)	Vivos al día 28 n=176 (87.1%)	<i>p</i>	HR (IC95%), <i>p</i>
Descompresión de la vía biliar, n (%)	143 (70.8)	18 (69.2)	125 (71)	0.8	0.9 (0.39-2.08, <i>p</i> =0.81)
CPRE, n (%)	99/143 (69.23)	11/18 (61.1)	88/125 (70.4)	0.4	0.74 (0.34-1.62, <i>p</i> =0.45)
Derivación percutánea, n (%)	44/143 (30.77)	7/18 (38.89)	37/125 (29.6)	0.4	1.33 (0.56-3.16, <i>p</i> =0.52)
Tiempo de descompresión de la vía biliar desde el diagnóstico, n (%)					
≤ 48 h	102/143(71.33)	12/143 (66.67)	90/125 (72)	0.6	0.83 (0.38-1.79, <i>p</i> =0.63)
> 48 h	41/143 (28.67)	6 (33.3)	35/125 (28)	0.7	1.16 (0.47-2.9, <i>p</i> =0.74)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

El antibiótico más usado en todos los pacientes en las primeras 24, 48 y 72 h fue el ertapenem (156/202 [77.2%], 156/202 [77.2%] y 157/202 [77.7%], respectivamente). En segundo lugar, le siguen en frecuencia la vancomicina (50/202 [24.8%], 47/202 [23.4%] y 33/202 [16.3%], respectivamente) y el meropenem (32/202 [15.8%], 27/202 [13.4%] y 20/202 [9.9%], respectivamente). La **tabla 5** muestra los antibióticos recibidos a las 24, 48 y 72 h desde el diagnóstico.

**Tabla 5. Antibióticos recibidos a las 24, 48 y 72 h desde el diagnóstico**

Variable n (%)	Todos n=202 (100%)	Muertes al día 28 n=26 (12.87 %)	Vivos al día 28 n=176 (87.13%)
-------------------	-----------------------	-------------------------------------	-----------------------------------

	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
Ampicilina	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Ceftriaxona	9 (4.5)	11 (5.4)	16 (7.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (5.1)	11 (6.2)	16 (9)
Metronidazol	7 (3.6)	8 (4)	9 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (3.9)	8 (4.5)	9 (5.1)
Ceftazidima/ avibactam	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)
Piperacilina/ tazobactam	2 (1)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
Ertapenem	156 (77.2)	156 (77.2)	157 (77.7)	16 (61.5)	17 (65.3)	17 (65.3)	140 (79.5)	139 (78.9)	140 (79.5)
Imipenem	1 (0.5)	2 (1)	2 (1)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Meropenem	32 (15.8)	27 (13.4)	20 (9.9)	8 (30.7)	4 (15.3)	4 (15.3)	24 (13.6)	23 (13)	16 (9)
Vancomicina	50 (24.8)	47 (23.4)	33 (16.3)	7 (26.9)	6 (23)	6 (23)	43 (24.4)	41 (23.3)	27 (15.3)
Linezolid	27 (13.4)	29 (14.4)	29 (14.4)	2 (7.6)	1 (3.8)	1 (3.8)	25 (14.2)	28 (15.9)	28 (15.9)

Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Escherichia coli* en 33/60 (55%), *Klebsiella pneumoniae* en 14/60 (23.3%), *Pseudomonas aeruginosa* en 11/60 (18.3%) y *Enterococcus faecium* en 4/60 (6.6%). El aislamiento polimicrobiano (muestra donde se aisló más de una bacteria) ocurrió en 16/60 (26.67%). La **tabla 5** muestra el género y especie de las bacterias identificadas en todos los aislamientos durante el evento de colangitis aguda.

**Tabla 5. Género y especie de las bacterias identificadas en todos los aislamientos**

Variable	Todos n=60 (100%)	Muertes al día 28 n=9 (15%)	Vivos al día 28 n=51 (85%)	p
<b>Gram negativas, n (%)</b>	55 (91.6)	6 (66.6)	49 (96)	0.003
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.96)	0.6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.96)	0.6
<i>Escherichia coli</i>	33 (55)	0 (0)	33 (64.7)	<0.001
<i>Klebsiella sp</i>	16 (26.6)	2 (22.2)	14 (27.4)	0.7
<i>K. pneumoniae</i>	14 (23.3)	2 (22.2)	12 (29.4)	
<i>K. oxytoca</i>	2 (3.3)	0 (0)	2 (3.9)	

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (18.3)	3 (33.3)	8 (15.6)	0.2
<i>Morganella morganii</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.96)	0.6
<i>Proteus sp</i>	2 (3.3)	0 (0)	2 (3.9)	0.5
<i>P. mirabilis</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	
<i>P. hauseri</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	
<i>Aeromonas caviae</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	0.6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1.6)	1 (11.1)	0 (0)	0.01
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	0.6
<b>Gram positivos, n (%)</b>	15 (25)	4 (44.4)	11 (21.5)	0.1
<i>Enterococcus sp</i>	10 (16.6)	1 (11.1)	9 (17.6)	0.6
<i>E. casseliflavus</i>	2 (3.3)	0 (0)	2 (3.92)	
<i>E. faecalis</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	
<i>E. faecium</i>	4 (6.6)	0 (0)	4 (7.8)	
<i>E. avium</i>	3 (5)	1 (11.1)	2 (3.9)	
<i>Streptococcus sp</i>	4 (6.6)	2 (22.2)	2 (3.9)	0.04
<i>S. bovis</i>	1 (1.6)	1 (11.1)	0 (0)	
<i>S. anginosus</i>	1 (1.6)	1 (11.1)	0 (0)	
<i>S. mitis</i>	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1.6)	1 (11.1)	0 (0)	0.016
Aislamiento polimicrobiano	16 (26.67)	1 (11.1)	15 (29.41)	0.69

Del total de aislamientos bacterianos durante el episodio de colangitis aguda, 20/55 (36.4%) de los gram negativos fueron productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y 11/55 (20.0%) tuvieron resistencia a carbapenémicos. La frecuencia de cobertura antimicrobiana inadecuada en las primeras 24, 48 y 72 h desde el diagnóstico en pacientes que presentaron el desenlace primario fue mayor cuando se comparó con los que no lo presentaron (33.3% vs 11.7%, 33.3% vs 11.7% y 33.3% vs 9.8%, respectivamente). En el análisis bivariado de la resistencia antimicrobiana en los aislamientos (**tabla 6**), el único

factor asociado con muerte por cualquier causa a 28 días fue la resistencia a carbapenémicos (4/9, 44.4% vs 7/51, 13.7%, HR 3.14 IC95% 1.08– 9.13).

**Tabla 6. Resistencia antimicrobiana en los aislamientos**

Variable	Todos n=60 (100%)	Muertes al día 28 n=9 (15%)	Vivos al día 28 n=51 (85%)	p	HR (IC95%, p)
Aislamientos de bacterias con resistencia antimicrobiana, n (%)	32 (53.3)	4 (44.4)	28 (54.9)	0.5	0.92 (0.32-2.66, p=0.87)
BLEE	20 (33.3)	0 (0)	20 (39.2)	0.07	-
Resistencia a carbapenémicos	11 (18.3)	4 (44.4)	7 (13.7)	0.02	3.14 (1.08-9.13, p=0.03)
Resistencia a vancomicina	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.9)	0.7	-
Cobertura antimicrobiana inadecuada en las primeras 24 h, n (%)	9 (15)	3 (33.3)	6 (11.7)	0.06	2.82 (0.84-9.42, p=0.09)
Cobertura antimicrobiana inadecuada en las primeras 48 h, n (%)	9 (15)	3 (33.3)	6 (11.7)	0.06	2.82 (0.84-9.42, p=0.09)
Cobertura antimicrobiana inadecuada en las primeras 72 h, n (%)	8 (13.3)	3 (33.3)	5 (9.8)	0.03	3.21 (0.96-10.72, p=0.05)

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

## DESENLACES

La mediana de hospitalización en todos los pacientes fue de 8 días (RIC 5-16). La intervención percutánea o abierta durante hospitalización fue requerida en 25/202 (12.4%) y la reintervención endoscópica 48 horas después de primer procedimiento ocurrió en 12/202

(5.9%). En los pacientes que presentaron el desenlace primario, la mediana de días desde el diagnóstico a la muerte fue de 12 días (RIC 4.5 - 18.7). No hubo diferencias en la frecuencia de los desenlaces secundarios entre los pacientes que presentaron el desenlace primario al compararse con los que no lo presentaron. En el análisis bivariado no se encontró asociación de los desenlaces secundarios (**tabla 6**) con muerte por cualquier causa a 28 días.

**Tabla 6. Desenlaces secundarios**

Variable	Todos n=202 (100%)	Muertes al día 28 n=26 (12.8 %)	Vivos al día 28 n=176 (87.1%)	p	HR (IC95%, p)
Días de hospitalización, mediana (RIC)	8 (5-16)	9 (3.2-15.5)	8 (5-16)	0.2	0.97 (0.93-1.02, p=0.21)
Duración del antibiótico en días, mediana (RIC)	7 (5-10)	7 (4.2-10)	7 (5-10)	0.3	0.96 (0.88-1.04, p=0.27)
Días desde el diagnóstico a la muerte, mediana (RIC)	-	12 (4.5-18.7)	-	-	-
Nadir de plaquetas del día 3 al 14 posterior al diagnóstico, mediana (RIC)	165.5 (122.2-281.7)	165 (119.5-197)	166 (122.5-282)	0.1	-
Intervención percutánea o abierta durante hospitalización, n (%)	25 (12.4)	4 (15.3)	21 (11.9)	0.6	1.28 (0.44-3.71, p=0.65)
Reintervención endoscópica 48 h después de primer procedimiento, n (%)	12 (5.9)	11 (42.3)	11 (6.2)	0.6	0.61 (0.08-4.49, p=0.62)

RIC: rango intercuartílico

Los desenlaces secundarios más frecuentes a 90 días en pacientes que sobrevivieron después de los 28 días (**tabla 7**), fueron la recaída 46/176 (26.1%) y la rehospitalización 71/176 (40.3%). El desenlace de muerte a 90 días ocurrió en 21/176 (11.93%) de los

supervivientes a 28 días. Al término del seguimiento, la mortalidad global a 90 días fue 23.3% (47/202 pacientes).

**Tabla 7. Desenlaces secundarios a 90 días en los sobrevivientes más allá de los 28 días**

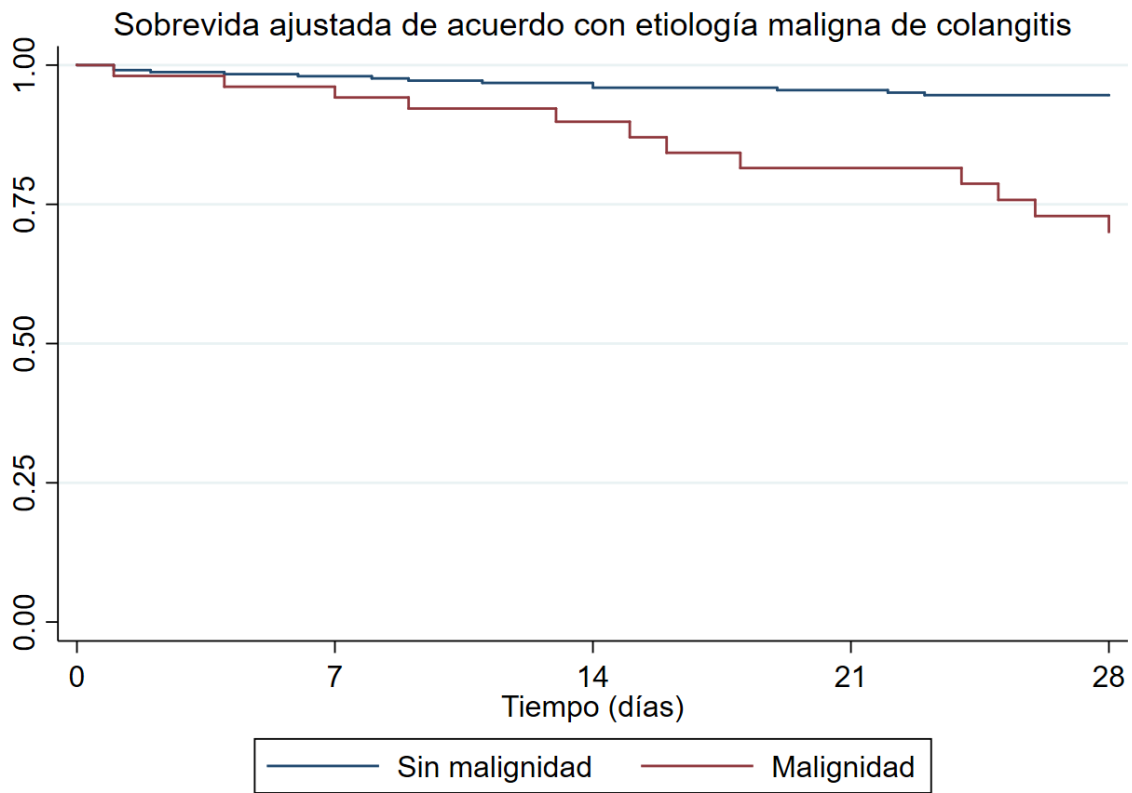
Variable	Todos n=176 (100%)	Muertes al día 90 n=21 (11.93%)	Vivos al día 90 n=155 (88.07)	p
Recaída a 90 días, n (%)	46 (26.1)	8 (38.1)	38 (24.5)	0.1
Rehospitalización a 90 días, n (%)	71 (40.3)	12 (57.1)	59 (38)	0.09
Infección por <i>Clostridioides difficile</i> a 90 días, n (%)	2 (1.1)	1 (4.7)	1 (0.6)	0.09
Terapia de sustitución renal a 90 días, n (%)	1 (0.57)	1 (4.7)	0 (0)	0.7

En el análisis multivariado encontramos que los factores independientes asociados a mortalidad a 28 días en pacientes con colangitis aguda fueron enfermedad autoinmune (aHR 4.87 [IC95% 1.33-17.86, p=0.02]), infección por VIH con <200 CD4 (aHR 12.12 [IC95% 1.33-110.85, p=0.03]), colangitis aguda por etiología maligna (aHR 3.78 [IC95% 1.45-9.85, p=0.006]) (**figura 2**) y choque en las primeras 48 horas desde el diagnóstico (aHR 3.17 [IC95% 1.09-9.19, p=0.03]). No se incluyeron las siguientes variables en la creación del modelo: índice de Charlson  $\geq 3$ , porque para su cálculo se usa la edad y las comorbilidades; falla cardíaca porque interactúa con cardiopatía isquémica; hipertensión arterial sistémica y neumopatía crónica porque no se considera con relevancia biológica para el desenlace primario; antecedente de cáncer por interactuar con inmunosupresión; cáncer activo por interactuar con etiología maligna de la colangitis; qSOFA  $\geq 2$ , escala de coma de Glasgow  $\leq 13$  y las subclases de gravedad de colangitis grave por interactuar con colangitis grave; VMI durante las primeras 48 h desde el diagnóstico y lugar donde se realizó el diagnóstico por interactuar con choque y UTI en el mismo periodo. En la **tabla 7** se muestran los resultados del análisis multivariado para el desenlace primario.

**Tabla 7. Análisis multivariado para muerte a 28 días en pacientes con colangitis aguda**

<b>Variable</b>	<b>aHR (IC95%), p</b>
Sexo	1.28 (0.50 - 3.26), 0.60
Edad	1.01 (0.98 - 1.04), 0.43
Obesidad	0.29 (0.03 - 2.47), 0.26
Cardiopatía isquémica	2.49 (0.64 - 9.73), 0.19
Cirrosis	0.69 (0.17 - 2.87), 0.61
Diabetes	0.78 (0.29 - 2.04), 0.615
Enfermedad renal crónica	2.18 (0.26 - 18.14), 0.47
Medicamentos inmunosupresores	0.31 (0.08 - 1.19), 0.09
Enfermedades autoinmunes	4.87 (1.33 - 17.86), 0.02
Infección por VIH con <200 CD4	12.12 (1.33 - 110.85), 0.03
Lesión benigna de la vía biliar	0.25 (0.03 - 2.21), 0.21
Etiología maligna de colangitis aguda	3.78 (1.45 - 9.85), 0.006
Colangitis asociada con cuidados de la salud	0.71 (0.26 - 1.92), 0.5
UTI durante las primeras 48 h desde el diagnóstico	2.42 (0.63 - 9.28), 0.20
Choque durante las primeras 48 h desde el diagnóstico	3.17 (1.09 - 9.20), 0.03
Bacteriemia	0.86 (0.32 - 2.31), 0.76
Descompresión de la vía biliar	0.55 (0.21 - 1.47), 0.23

aHR: cociente de riesgos ajustado, IC: intervalo de confianza



**Figura 2. Sobrevida ajustada de acuerdo con etiología maligna de colangitis**

## VIII. DISCUSIÓN

En este trabajo, encontramos que padecer enfermedad autoinmune, infección por VIH con  $<200$  CD4, tener obstrucción maligna de la vía biliar y presentar choque en las primeras 48 horas desde el diagnóstico son factores independientes asociados a mortalidad a 28 días en pacientes con colangitis aguda.

Nuestros resultados indican que la carga de enfermedad también es un factor determinante en el pronóstico de los pacientes después de un episodio de colangitis aguda y no sólo las variables relacionadas con la infección en el evento agudo. Las enfermedades sistémicas autoinmunes, principalmente las enfermedades del tejido conectivo, no han sido reportadas como factores de riesgo de muerte en colangitis aguda, pero sí en otras infecciones graves, como neumonía (Liu et al., 2020; Mitratza et al., 2021). Padecer una enfermedad sistémica autoinmune implica el uso de medicamentos inmunosupresores, que han sido asociados con mayor mortalidad por infecciones (Ward et al., 2022). Aunque en nuestro modelo multivariado el uso de inmunosupresores no tuvo significancia, sí encontramos una tendencia. La infección por VIH con menos de 200 células T CD4<sup>+</sup>/ $\mu$ L tampoco ha sido mencionado como factor asociado con muerte en las cohorte de pacientes con colangitis aguda. Al igual que las enfermedades autoinmunes, la infección por VIH también se ha descrito como factor de riesgo para desarrollar y fallecer por infecciones sistémicas (Anglaret et al., s/f). La justificación biológica de estos hallazgos es que estas enfermedades disminuyen la capacidad de respuesta inmune celular y humoral frente a una infección grave, como la colangitis aguda. Semejante a los hallazgos del análisis multivariado, en el análisis bivariado de las características basales, los factores asociados con muerte por cualquier causa a 28 días fueron índice de Carlson  $\geq 3$ , inmunosupresión, cáncer activo, enfermedad autoinmune e infección por VIH con  $<200$  células CD4. El índice de Charlson  $\geq 3$  refleja la presencia de múltiples comorbilidades importantes y la significancia clínica es que confiere un alto riesgo de mortalidad (mortalidad a 1 año de entre 25% y 50%). Este punto de corte se usa con frecuencia en estudios de predicción de mortalidad en pacientes críticos y se ha

encontrado que confiere mayor mortalidad a 30 días en pacientes con colangitis aguda (Tagashira et al., 2017). Esta sola variable tiene limitaciones, ya que, entre otras cosas, no considera la gravedad de algunas de las enfermedades y el peso otorgado a las comorbilidades (como la infección por VIH) cuando se realizó el estudio original (1987), no refleja la mortalidad actual (Charlson et al., 1987). Por estas razones y por su interacción con múltiples variables, no fue incluida en el análisis multivariado.

La etiología maligna como la causa de colangitis aguda también mostró ser un predictor independiente de muerte. Este hallazgo concuerda con lo que se ha reportado en otros estudios de cohorte (Singh et al., 2024; Tsou et al., 2023) y refuerza la importancia de considerar la carga de enfermedad de los pacientes con colangitis aguda para predecir desenlaces clínicos.

El último factor independiente asociado con mortalidad a 28 días en colangitis aguda que encontramos fue la presentación de choque en las primeras 48 h desde el diagnóstico. Este es un claro indicador de gravedad de la infección y concuerda con lo reportado en cohortes de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, en donde la mortalidad por colangitis aguda puede ser de hasta el 30% (Lavillegrand et al., 2021; Mohan et al., 2021; Sousa et al., 2021). De manera similar, en nuestro análisis bivariado los factores asociados con mayor mortalidad fueron escala de coma de Glasgow  $\leq 13$ , choque, VMI y UTI durante las primeras 48 horas desde el diagnóstico. La alteración del estado de alerta es un dato de hipoperfusión cerebral que ocurre en sepsis grave. Esta variable forma parte de escalas internacionales que evalúan la gravedad de pacientes críticamente enfermos, especialmente en aquellos con sepsis, como el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Esta variable se incluyó en un nomograma para predecir mortalidad a 30 días en paciente con colangitis aguda en una unidad de cuidados intensivos (Pan et al., 2023), sin embargo, en nuestro modelo de riesgos no fue incluida por su interacción con otras variables de gravedad.

El desenlace primario de muerte por cualquier a 28 días ocurrió en el 12.8% de los pacientes. Esta razón es similar a lo reportado en otros estudios retrospectivos en pacientes con colangitis aguda (Alvarez-Baeza et al., 2023). Cuando se analizó el desenlace de muerte

a 90 días encontramos que éste ocurrió en el 11.93% de los sobrevivientes, dando una mortalidad global a 90 días de 23.3%. Esta frecuencia de mortalidad es más alta que la reportada en la mayoría de las cohortes, aunque no es del todo comparable porque casi todas suspenden el seguimiento después de los 30 días. Es importante explorar la mortalidad más allá del primer mes después del evento agudo, ya que en nuestro estudio encontramos que la recaída es frecuente (26.1%).

La descompresión de la vía biliar se realizó en el 70.8% de los pacientes de nuestro estudio y en el 71.3% se llevó a cabo en las primeras 48 horas desde el diagnóstico. A diferencia de lo reportado en algunos estudios retrospectivos, nosotros no encontramos diferencia en la frecuencia del desenlace primario entre pacientes a los que se le realizó la descompresión de la vía biliar en las primeras 48 horas comparados con aquellos en los que se realizó después. Tampoco tuvo significancia en el análisis multivariado (Iqbal et al., 2020; Parikh et al., 2018).

En nuestra cohorte, las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium*, que coincide con la epidemiología global de la colangitis aguda (Ahmed, 2018; C.-C. Lee et al., 2007). El aislamiento polimicrobiano y la bacteriemia no tuvieron relación con el desenlace primario en el análisis bivariado, a diferencia de lo encontrado en algunos estudios retrospectivos (Lavillegrand et al., 2021; Tian et al., 2022). De los aislamientos con resistencia antimicrobiana, encontramos que el 20/55 (36.4%) de los gram negativos fueron productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y 11/55 (20.0%) tuvieron resistencia a carbapenémicos. En el análisis bivariado, encontramos que la resistencia a carbapenémicos se asoció con muerte a 28 días. Esta asociación ya se ha reportado (Li et al., 2022). La frecuencia de cobertura antimicrobiana inadecuada en las primeras 24, 48 y 72 horas desde el diagnóstico en pacientes que presentaron el desenlace primario fue mayor cuando se comparó con los que no lo presentaron; sin embargo, en el análisis bivariado no hallamos asociación con muerte a 28 días, a diferencia de lo que ha sido reportado en otros

estudios (Tagashira et al., 2017). Esto puede explicarse porque la prueba de Chi cuadrada no considera el tiempo hasta el evento ni los pacientes censurados.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen las siguientes. Primero, al ser un estudio de cohorte retrospectivo y recolectarse las variables registradas en los expedientes electrónicos, pudimos incurrir en los sesgos de selección y de información. Estos sesgos pudieron haber ocurrido por la heterogeneidad del llenado de información en los expedientes clínicos por los médicos tratantes y algunas variables pudieran haberse registrado de manera incompleta. Segundo, la cohorte analizada correspondió a un solo centro. Esto limita la generalización de los hallazgos a otras instituciones o centros con diferente disponibilidad de recursos y pacientes con características distintas. Tercero, hay variables no medidas en nuestro estudio que pudieran ser relevantes para el análisis de nuestro desenlace primario. Estas variables son de índole socioeconómica y de acceso a la atención de la salud, como el tiempo desde el inicio de síntomas a la atención inicial y también el retraso en el tratamiento para el drenaje de la vía biliar por diversas causas, como la falta de camas de hospitalización o de recursos humanos y/o materiales para realizar CPRE o drenaje percutáneo de la vía biliar.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas que se deben mencionar. Primero, el diagnóstico de colangitis aguda se basó, según las notas médicas de los expedientes electrónicos, con apego estricto a las guías de Tokio 2018. Esto reduce el sesgo de clasificación y permite que los hallazgos puedan ser comparables con estudios hechos en otros países. Segundo, la mortalidad fue verificada rigurosamente con la información del expediente clínico y corroborada con registros gubernamentales. Con ello, aumentamos la precisión del registro de nuestro desenlace primario. Tercero, en el análisis multivariado se incluyeron variables relevantes para los desenlaces clínicos y con plausibilidad clínica. Dentro de estas, se incluyen variables poco exploradas en otras cohortes de pacientes con colangitis, como las enfermedades sistémicas autoinmunes y la infección avanzada por VIH. Esto añade información valiosa para la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Cuarto, la metodología usada para el análisis multivariado, con enfoque en la parsimonia del

modelo para evitar el sobreajuste y seleccionando variables con base en la plausibilidad clínica, significancia estadística y conocimiento reportado por otros autores, permitió identificar factores independientes de mortalidad en CA. Este tipo de análisis mejora la interpretabilidad y utilidad clínica de nuestros hallazgos.

En un futuro, los esfuerzos de investigación deben de concentrarse en validar y explorar los factores de mortalidad que encontramos, sobre todo los relacionados con la carga de enfermedad de los pacientes que se presentan con CA. Esto ayudará a tener evidencia que sustente guiar el tratamiento basándose también en las comorbilidades de los pacientes y no sólo en las variables que indican gravedad de la infección, como es el estándar actual.

Otro hallazgo exploratorio que debe estudiarse con mayor profundidad es la identificación de la resistencia a carbapenémicos como factor de riesgo de mortalidad en colangitis aguda. En el mismo tenor, se debe estudiar el impacto de la cobertura antimicrobiana inadecuada en las primeras horas del diagnóstico, que en nuestro estudio mostró tendencia a relacionarse con desenlaces adversos.

Nuestros resultados apoyan el hecho de que los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes sistémicas, que tienen infección avanzada por VIH, que desarrollan colangitis aguda por obstrucción maligna de la vía biliar y que se presentan con choque en las primeras 48 horas del diagnóstico, deben de ser continuamente evaluados y deben contar con un seguimiento estrecho para reforzar una toma de decisiones continua, pues su riesgo de fallecer debido a colangitis es elevado.

## **IX. CONCLUSIONES**

En este trabajo, encontramos que padecer enfermedad autoinmune, infección por VIH con <200 CD4, desarrollar colangitis por etiología maligna y presentar choque en las primeras

48 horas desde el diagnóstico son factores independientes asociados a mortalidad a 28 días en pacientes con colangitis aguda.

## X. REFERENCIAS

- Acehan, F., Çamlı, H., Kalkan, C., Tez, M., Altiparmak, E., & Ates, I. (2023). Characteristics and clinical outcomes of acute cholangitis in older patients. *European Geriatric Medicine, 14*(2), 263–273. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00763-4>
- Ahmed, M. (2018). Acute cholangitis—An update. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 9*(1), 1–7. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v9.i1.1>
- Alvarez-Baeza, A., Salazar, R. L., Villasuso-Alcocer, V. A., Zaldivar, K. S., Figueroa-Lopez, G., & Méndez-Domínguez, N. (2023). ACute cholangitis mortality and survival analysis: A national database analysis. *HPB, 25*, S157–S158. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.05.300>
- Al-Yahri, O., Al-Zoubi, R. M., Elhuda, A. A., Ahmad, A., Al Dhaheri, M., Abdelaziem, S., Alwani, M., Al-Qudimat, A. R., & Zarour, A. (2022). Diagnostic Inflammation Biomarkers for Prediction of 30-Day Mortality Rate in Acute Cholangitis. *International Journal of Surgery Protocols, 26*(1), 14–21. <https://doi.org/10.29337/ijsp.170>
- Anglaret, X., Minga, A., Gabillard, D., Traore, M., Coulibaly, A., Freedberg, K. A., Lewden, C., Dakoury-Dogbo, N., Toure, S., & Seyler, C. (s/f). *AIDS and Non-AIDS Morbidity and Mortality Across the Spectrum of CD4 Cell Counts in HIV-Infected Adults Before Starting Antiretroviral Therapy in Coˆte d’Ivoire*.
- Babajide, O. (2022). Clinical characteristics, predictors, and rates of hospitalized acute cholangitis patients in the United States. *Annals of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0756>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases, 40*(5), 373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

- Cozma, M.-A., Găman, M.-A., Srichawla, B. S., Dhali, A., Manan, M. R., Nahian, A., Marsool, M. D. M., Suteja, R. C., Kutikuppala, L. V. S., Kipkorir, V., Găman, A. M., & Diaconu, C. C. (2024). Acute cholangitis: A state-of-the-art review. *Annals of Medicine & Surgery*, *86*(8), 4560–4574.  
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002169>
- Du, L., Cen, M., Zheng, X., Luo, L., Siddiqui, A., & Kim, J. J. (2020). Timing of Performing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Inpatient Mortality in Acute Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, *11*(3), e00158.  
<https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000158>
- Farooq, U., Gondal, A. B., Franco, D., Tarar, Z. I., & Mahmood, S. (2023). Validation of Tokyo guidelines 2018 for safety and mortality benefit from urgent ERCP in acute cholangitis across different age groups. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *30*(6), 737–744. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1275>
- Fridgeirsson, H. F., Konradsson, M., Vesteinsdottir, E., & Bjornsson, E. S. (2023). Incidence and outcomes in patients with acute cholangitis: A population-based study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *58*(12), 1484–1490.  
<https://doi.org/10.1080/00365521.2023.2231585>
- Gigot, J. F., Leese, T., Dereme, T., Coutinho, J., Castaing, D., & Bismuth, H. (1989). Acute Cholangitis: Multivariate Analysis of Risk Factors. *Annals of Surgery*, *209*(4), 435–438. <https://doi.org/10.1097/00000658-198904000-00008>
- Gomi, H., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Ukai, T., Endo, I., Iwashita, Y., Hibi, T., Pitt, H. A., Matsunaga, N., Takamori, Y., Umezawa, A., Asai, K., Suzuki, K., Han, H., Hwang, T., Mori, Y., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: Antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *25*(1), 3–16.  
<https://doi.org/10.1002/jhbp.518>
- Iqbal, U., Khara, H. S., Hu, Y., Khan, M. A., Ovalle, A., Siddique, O., Sun, H., & Shellenberger, M. J. (2020). Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: A

- systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 91(4), 753-760.e4. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.09.040>
- Kimura, Y., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Hirata, K., Sekimoto, M., Yoshida, M., Mayumi, T., Wada, K., Miura, F., Yasuda, H., Yamashita, Y., Nagino, M., Hirota, M., Tanaka, A., Tsuyuguchi, T., Strasberg, S. M., & Gadacz, T. R. (2007). Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 14(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1152-y>
- Kimura, Y., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gouma, D. J., Garden, O. J., Büchler, M. W., Windsor, J. A., Mayumi, T., Yoshida, M., Miura, F., Higuchi, R., Gabata, T., Hata, J., Gomi, H., Dervenis, C., Lau, W., Belli, G., Kim, M., ... Yamashita, Y. (2013). TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 20(1), 8–23. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0564-0>
- Kiriyama, S., Kozaka, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gabata, T., Hata, J., Liao, K., Miura, F., Horiguchi, A., Liu, K., Su, C., Wada, K., Jagannath, P., Itoi, T., Gouma, D. J., Mori, Y., Mukai, S., Giménez, M. E., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: Diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 17–30. <https://doi.org/10.1002/jhbp.512>
- Lavillegrand, J.-R., Mercier-Des-Rochettes, E., Baron, E., Pène, F., Contou, D., Favory, R., Préau, S., Galbois, A., Molliere, C., Miailhe, A.-F., Reignier, J., Monchi, M., Pichereau, C., Thietart, S., Vieille, T., Piton, G., Preda, G., Abdallah, I., Camus, M., ... Ait-Oufella, H. (2021). Acute cholangitis in intensive care units: Clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study. *Critical Care*, 25(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03480-1>
- Lee, C.-C., Chang, I.-J., Lai, Y.-C., Chen, S.-Y., & Chen, S.-C. (2007). Epidemiology and Prognostic Determinants of Patients with Bacteremic Cholecystitis or Cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(3), 563–569.

- <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01095.x>
- Lee, J. G. (2009). Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 6(9), 533–541.  
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.126>
- Li, K., Jiang, S., Fu, H., Hao, Y., Tian, S., & Zhou, F. (2022). Risk Factors and Prognosis of Carbapenem-Resistant Organism Colonization and Infection in Acute Cholangitis. *Infection and Drug Resistance, Volume 15*, 7777–7787.  
<https://doi.org/10.2147/IDR.S398581>
- Liu, M., Gao, Y., Zhang, Y., Shi, S., Chen, Y., & Tian, J. (2020). The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(3), e93–e95.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.065>
- Mitratza, M., Klijs, B., Hak, A. E., Kardaun, J. W. P. F., & Kunst, A. E. (2021). Systemic autoimmune disease as a cause of death: Mortality burden and comorbidities. *Rheumatology*, 60(3), 1321–1330. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa537>
- Miura, F., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Asbun, H. J., Pitt, H. A., Gomi, H., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Han, H., Kim, M., Hwang, T., Chen, M., Huang, W. S., Kiriya, S., Itoi, T., Garden, O. J., Liau, K., Horiguchi, A., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: Initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 31–40. <https://doi.org/10.1002/jhbp.509>
- Mohan, R., Wei Lynn Goh, S., Tan, G. W., Tan, Y. P., Junnarkar, S. P., Huey, C. W. T., Low, J. K., & Shelat, V. G. (2021). Validation of Tokyo Guidelines 2007 and Tokyo Guidelines 2013/2018 Criteria for Acute Cholangitis and Predictors of In-Hospital Mortality. *Visceral Medicine*, 37(5), 434–442.  
<https://doi.org/10.1159/000516424>
- Mosler, P. (2011). Diagnosis and Management of Acute Cholangitis. *Current Gastroenterology Reports*, 13(2), 166–172. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0171-7>

- Pan, L.-N., Pan, S.-A., Hong, G.-L., & Chen, K.-W. (2023). A New Nomogram for Predicting 30-Day In-Hospital Mortality Rate of Acute Cholangitis Patients in the Intensive Care Unit. *Emergency Medicine International*, 2023, 1–10.  
<https://doi.org/10.1155/2023/9961438>
- Parikh, M. P., Wadhwa, V., Thota, P. N., Lopez, R., & Sanaka, M. R. (2018). Outcomes Associated With Timing of ERCP in Acute Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 52(10), e97–e102.  
<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000982>
- Qin, Y.-S., Li, Q.-Y., Yang, F.-C., & Zheng, S.-S. (2012). Risk factors and incidence of acute pyogenic cholangitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 11(6), 650–654. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(12\)60240-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(12)60240-9)
- Riley, R. D., Ensor, J., Snell, K. I. E., Harrell, F. E., Martin, G. P., Reitsma, J. B., Moons, K. G. M., Collins, G., & Van Smeden, M. (2020). Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*, m441.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m441>
- Schneider, J., Hapfelmeier, A., Thöres, S., Obermeier, A., Schulz, C., Pfürringer, D., Nennstiel, S., Spinner, C., Schmid, R. M., Algül, H., Huber, W., & Weber, A. (2016). Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): A risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0428-1>
- Schwed, A. C., Boggs, M. M., Pham, X.-B. D., Watanabe, D. M., Bermudez, M. C., Kaji, A. H., Kim, D. Y., Plurad, D. S., Saltzman, D. J., & De Virgilio, C. (2016). Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surgery*, 151(11), 1039.  
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2329>
- Sensui, M., Yasui, S., Ogasawara, S., Kamezaki, H., Kan, M., Maruta, S., Yamada, T., Miura, Y., Asano, K., Shima, Y., Nagashima, H., Yokoyama, M., Kusakabe, Y., Sugiyama, H., Ohno, I., Mikata, R., Kato, J., Tsuyuguchi, T., & Kato, N. (2022).

Liver cirrhosis is a risk factor for poor prognosis of acute cholangitis caused by choledocholithiasis. *Annals of Hepatology*, 27(3), 100696.

<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100696>

Singh, I., Chou, J. F., Capanu, M., Park, J., Yu, K. H., Varghese, A. M., Park, W., Zervoudakis, A., Keane, F., Rolston, V. S., Gerdes, H., Wei, A. C., Shah, P., Covey, A., Schattner, M., & O'Reilly, E. M. (2024). Morbidity and mortality in patients with stage IV pancreatic adenocarcinoma and acute cholangitis: Outcomes and risk prognostication. *Pancreatology*, 24(4), 608–615.

<https://doi.org/10.1016/j.pan.2024.05.515>

Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., Rodvold, K. A., Goldstein, E. J. C., Baron, E. J., O'Neill, P. J., Chow, A. W., Dellinger, E. P., Eachempati, S. R., Gorbach, S., Hilfiker, M., May, A. K., Nathens, A. B., Sawyer, R. G., & Bartlett, J. G. (2010). Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 50(2), 133–164.

<https://doi.org/10.1086/649554>

Sousa, A., Alonso-Herrero, A., Pérez-Rodríguez, M. T., Lima, O., Otero, A., Suárez, M., Longueira, R., Martínez-Lamas, L., Nodar, A., & Crespo, M. (2021). Clinical characteristics, aetiology and mortality/recurrence risk factors of acute cholangitis in patients with and without biliary stent. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 39(9), 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.07.010>

Tagashira, Y., Sakamoto, N., Isogai, T., Hikone, M., Kosaka, A., Chino, R., Higuchi, M., Uehara, Y., & Honda, H. (2017). Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: A retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(10), 740–747.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.027>

Tan, M., Schaffalitzky De Muckadell, O. B., & Laursen, S. B. (2019). Unchanged mortality in patients with acute cholangitis despite an increase in malignant etiologies – a 25-year epidemiological study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54(3), 335–

341. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1585568>
- Tian, S., Li, K., Tang, H., Peng, Y., Xia, L., Wang, X., Chen, X., & Zhou, F. (2022). Clinical characteristics of Gram-negative and Gram-positive bacterial infection in acute cholangitis: A retrospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 269. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06964-1>
- Touzani, S., El Bouazzaoui, A., Bouyarmene, F., Faraj, K., Houari, N., Boukatta, B., & Kanjaa, N. (2021). Factors Associated with Mortality in Severe Acute Cholangitis in a Moroccan Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis of 140 Cases. *Gastroenterology Research and Practice*, 2021, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2021/4583493>
- Tsou, Y.-K., Su, Y.-T., Lin, C.-H., & Liu, N.-J. (2023). Acute cholangitis: Does malignant biliary obstruction vs choledocholithiasis etiology change the clinical presentation and outcomes? *World Journal of Clinical Cases*, 11(29), 6984–6994. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i29.6984>
- Tsujino, T., Sugita, R., Yoshida, H., Yagioka, H., Kogure, H., Sasaki, T., Nakai, Y., Sasahira, N., Hirano, K., Isayama, H., Tada, M., Kawabe, T., & Omata, M. (2007). Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 19(7), 585–588. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3281532b78>
- Tsuyuguchi, T., Sugiyama, H., Sakai, Y., Nishikawa, T., Yokosuka, O., Mayumi, T., Kiriya, S., Yokoe, M., & Takada, T. (2012). Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 19(5), 557–565. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0538-2>
- Ward, D., Gørtz, S., Thomson Ernst, M., Andersen, N. N., Kjær, S. K., Hallas, J., Christensen, S., Fynbo Christiansen, C., Bastrup Israelsen, S., Benfield, T., Pottegård, A., & Jess, T. (2022). The effect of immunosuppressants on the prognosis of SARS-CoV-2 infection. *European Respiratory Journal*, 59(4), 2100769. <https://doi.org/10.1183/13993003.00769-2021>