

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA



VNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ESTUDIO DE COLANGITIS BACTERIÉMICAS
EN EL HOSPITAL DE SALAMANCA:
ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y
DE MORBIMORTALIDAD**

**Survey on bacteremic cholangitis at University Hospital of Salamanca:
clinical, epidemiological and morbimortality aspects**

ALUMNA: María Castellote Atienza

TVTOR: Dr. Moncef Belhassen García

Curso académico 2023-2024

Mayo 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Moncef Belhassen García, por dedicarme su tiempo y ayuda en la realización de este trabajo.

A Julia Fernández Navarro, residente de Medicina Interna, por su paciencia y consejos.

A mis amigas Cristina, Irene y Lucía, por acompañarme de principio a fin y ser lo mejor que me llevo de Salamanca.

A Maria Dolores, por enseñarme a ser una buena persona antes que un buen médico y por todas las velas puestas.

A mis padres y mi hermana, por su apoyo y por inculcarme que “el esfuerzo y sacrificio de hoy te compran la libertad de mañana”.

Y a mis abuelas, por ser para siempre una fuente de inspiración.

ÍNDICE

1.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
2.	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	6
3.	RESUMEN	8
4.	INTRODUCCIÓN	10
5.	JUSTIFICACIÓN	15
6.	OBJETIVOS	16
7.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
8.	RESULTADOS	18
9.	DISCUSIÓN	32
10.	CONCLUSIONES	35
11.	BIBLIOGRAFÍA	36
12.	ANEXOS	39

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACV: Accidente Cerebrovascular.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ATB: Antibióticos.

Bil T: Bilirrubina total.

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

CAUSA: Complejo Asistencial Universitarios de Salamanca.

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos.

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes Mellitus.

FA: Fosfatasa alcalina.

FA: Fibrilación arterial.

GGT: Gamma-glutamyl transferasa.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

HTA: Hipertensión arterial.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INR: Índice internacional normalizado.

LSN: Límite superior de la normalidad.

PCR: Proteína C reactiva.

SARM: Staphylococcus Aureus Resistente a la Meticilina.

T^a: Temperatura.

THO: Trasplante Hepático Ortotópico.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Directrices de Tokio 2013. Microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con colangitis agudas bacteriémicas.

Tabla 2. Directrices de Tokio 2018. Criterios diagnósticos de colangitis aguda.

Tabla 3. Directrices de Tokio 2013. Antibioterapia empírica recomendada para el tratamiento de pacientes con colangitis agudas adquiridas en la comunidad.

Figura 1. Directrices de Tokio 2018. Protocolo terapéutico para colangitis aguda.

Figura 2. Distribución por género de los pacientes.

Figura 3. Distribución temporal, número de episodios por año del 2000 al 2022.

Figura 4. Antecedentes médicos (de prevalencia mayor al 8%).

Figura 5. Agrupación de los antecedentes biliares.

Figura 6. Síntomas y signos clínicos presentes al debut de la enfermedad.

Figura 7. Gravedad de acuerdo con las Directrices de Tokio.

Figura 8. Etiologías (de prevalencia superior o igual al 1%).

Figura 9. Etiologías (de prevalencia menor al 1%).

Figura 10. Tipos de cultivos solicitados.

Figura 11. Episodios seleccionados para el estudio de las colangitis bacteriémicas.

Figura 12. Distribución de los resultados de los hemocultivos.

Figura 13. Distribución de los tipos de bacterias aisladas en los hemocultivos.

Figura 14. Gram negativos aislados en los hemocultivos según géneros.

Figura 15. Gram positivos aislados en los hemocultivos según géneros.

Figura 16. Distribución de los hemocultivos en función de las resistencias.

Figura 17. Resistencias frente a los distintos tipos de antibióticos, en el hemocultivo.

Figura 18. Distribución de los resultados de los cultivos de bilis.

Figura 19. Gram negativos aislados en los cultivos de bilis según géneros.

Figura 20. Gram positivos aislados en los cultivos de bilis según géneros.

Figura 21. Distribución de los cultivos de bilis en función de las resistencias.

Figura 22. Resistencias frente a los distintos tipos de antibióticos, en los cultivos de bilis.

Figura 23. Distribución de los resultados de los cultivos de abscesos.

Figura 24. Bacterias aisladas en los cultivos de abscesos según géneros.

Figura 25. Fármacos empleados en la antibioterapia empírica.

Figura 26. Fármacos empleados en la antibioterapia dirigida.

Figura 27. Fármacos empleados al alta.

Figura 28. Agrupación de las distintas evoluciones.

Figura 29. Agrupación de las causas de éxitos.

3. RESUMEN

Introducción: La colangitis aguda es una entidad clínica producida por una infección bacteriana de la vía biliar, frecuentemente secundaria a una obstrucción. El diagnóstico es principalmente clínico, apoyado por la analítica y las pruebas de imagen. El tratamiento se base en el drenaje de la vía biliar y antibioterapia, para la cual conviene realizar un hemocultivo.

Objetivos: Estudiar las características de las colangitis en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) en el periodo 2000-2022.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de historias clínicas de pacientes del CAUSA, ingresados por colangitis entre 2000 y 2022.

Resultados: La incidencia de colangitis ha ido aumentando de forma gradual. La enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres, en quienes destacan los factores de riesgo cardiovascular y los antecedentes biliares. La colelitiasis ha resultado la causa principal (48,5%) seguida por neoplasias malignas (13%). En cuanto a la clínica, los síntomas más prevalentes han sido el dolor abdominal y la fiebre, estando sépticos el 64,3%. Los hemocultivos (89% positivos) demostraron *Escherichia coli* como bacteria más frecuente y BLEE como resistencia más habitual. La mortalidad ha sido del 6,3%.

Conclusiones: La colangitis es una enfermedad frecuente, de elevada comorbilidad. Las características clínicas y epidemiológicas coinciden con los estudios previos. Se demuestra un correcto tratamiento antibiótico en el CAUSA, siendo aconsejable protocolizar el manejo de las colangitis en el hospital.

ABSTRACT

Introduction: Acute cholangitis is a clinical entity caused by a bacterial infection of the bile duct, frequently secondary to an obstruction. The diagnosis is mainly clinical, supported by blood tests and imaging tests. Treatment is based on drainage of the bile duct and antibiotic therapy, for which a blood culture should be performed.

Objectives: To study the characteristics of cholangitis in Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) in the period 2000-2022.

Material and methods: Observational, descriptive and retrospective study of medical records of patients in CAUSA, hospitalized for cholangitis between 2000 and 2022.

Results: The incidence of cholangitis has been increasing gradually. The disease affects men and women equally, in whom cardiovascular risk factors, toxic habits and a history of biliary disease stand out. Cholelithiasis has turned out to be the main cause (48.5%) and malignant tumors the second one (13%). Regarding clinical symptoms, the most frequent have been abdominal pain and fever, with most of the episodes considered moderate-severe (36.8% and 26.8% respectively) and 64.3% being septic. Blood cultures were positive in 89%, demonstrating *Escherichia coli* as the most frequently involved bacteria and ESBL as the most common resistance. Mortality in our study was 6.3%.

Conclusions: Cholangitis is a common disease, with high comorbidity. The clinical and epidemiological characteristics coincide with previous studies. Correct antibiotic treatment is demonstrated in CAUSA, and it is advisable to protocolize the management of cholangitis in the hospital.

4. INTRODUCCIÓN

La colangitis aguda es una enfermedad potencialmente mortal producida por una infección bacteriana de la vía biliar. Su gravedad varía desde casos leves autolimitados hasta casos graves de shock séptico, amenazando la vida del paciente (1–3).

Epidemiología

La colangitis aguda es una entidad frecuente, que afecta a hombres y mujeres por igual. La edad media de los pacientes es de 50-60 años. La prevalencia varía entre las diferentes etnias, siendo menos frecuente en europeos, y norteamericanos (1,4).

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de colangitis aguda incluyen una mayor ingesta de triglicéridos, un estilo de vida sedentario, un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, el consumo de alcohol y una rápida pérdida de peso (5).

Fisiopatología

La coledocolitiasis es el principal factor desencadenante, seguido de las estenosis malignas, stents y barro biliar (6,7). Otras causas pueden ser:

- Estenosis de anastomosis bilioentéricas
- Post Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
- Divertículo duodenal
- Pancreatitis
- Colangitis Esclerosante Primaria
- Síndrome de Mirizzi

Tras el bloqueo a la salida de la bilis, se produce una dilatación y aumento de presión de la vía biliar, excediendo las capacidades bacteriostáticas del epitelio. Todo ello favorece

la colonización ascendente desde el duodeno, siendo los patógenos más frecuentemente implicados los microorganismos de la flora entérica gram negativos, y en menor grado, anaerobios. Los más comunes se evidencian en la **Tabla 1** (6).

Microorganismos aislados en los hemocultivos		Infecciones adquiridas en la comunidad (%)	Infecciones nosocomiales (%)
Gram negativos	<i>Escherichia coli</i>	35-62	23
	<i>Klebsiella</i> spp.	12-28	16
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4-14	17
	<i>Enterobacter</i> spp.	2-7	7
	<i>Acinetobacter</i> spp.	3	7
	<i>Citrobacter</i> spp.	2-6	5
Gram positivos	<i>Enterococcus</i> spp.	10-23	20
	<i>Streptococcus</i> spp.	6-9	5
	<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
	Anaerobios	1	2

Tabla 1. Directrices de Tokio 2013. Microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con colangitis agudas bacteriémicas.

En nuestro medio están aumentando las infecciones por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), especialmente tras manipulaciones repetidas de la vía biliar, administración previa de antibióticos y episodios de colangitis recurrente.

Clínica

Existe un amplio espectro de presentaciones clínicas, pudiendo aparecer fiebre, acolia, coluria, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, náuseas y/o vómitos. La tríada de Charcot constituye la sintomatología clínica clásica, presente entre el 16-72% de los pacientes y se compone de fiebre, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. (8,9).

Diagnóstico

Una vez se tiene la sospecha clínica debe solicitarse una analítica, en la que destacan los datos de colestasis (hiperbilirrubinemia y elevación de la FA, GGT y transaminasas) y los de inflamación (leucocitosis y elevación de la PCR) (5,10).

De acuerdo con las Directrices de Tokio de 2018, la toma de hemocultivos está indicada en todos los casos, excepto en el grado I (leve). También recomiendan la obtención de un cultivo bilis durante el drenaje de la vía biliar (11–14).

El diagnóstico se confirma con una prueba de imagen, en la que se evidencia la dilatación de la vía biliar. La primera elección es la ecografía abdominal. Sin embargo, la prueba más sensible es la CPRE, la cual es diagnóstica y terapéutica a la vez, ya que se utiliza para el drenaje y obtención de cultivos (15).

Los criterios diagnósticos establecidos en las Directrices de Tokio son los utilizados actualmente. Permiten una alta precisión diagnóstica con una sensibilidad del 100%.

Criterios diagnósticos de colangitis aguda
A. Inflamación sistémica:
A-1. Fiebre ($T^a > 38^{\circ}\text{C}$) y/o escalofríos
A-2. Datos de laboratorio: Leucocitos <4000 o $>10000/\text{mcL}$, PCR $> 1\text{mg/dL}$
B. Colestasis:
B-1. Ictericia (Bil T $> 2\text{mg/dL}$)
B-2. Elevación de niveles de FA, GGT, AST y ALT $> 1,5$ LSN
C. Pruebas de imagen:
C-1. Dilatación de la vía biliar
C-2. Evidencia de la causa en pruebas de imagen (tumor, litiasis, stent, etc)
Diagnóstico de sospecha: Un ítem de A + uno de B o de C
Diagnóstico definitivo: Un ítem de A + uno de B + uno de C

Tabla 2. Directrices de Tokio 2018. Criterios diagnósticos de colangitis aguda.

La gravedad también viene definida en las Directrices de Tokio, clasificándose en Grado I (leve), Grado II (moderada) y Grado III (severa). Se especifica en el **Anexo II** (12).

Tratamiento

El tratamiento inicial se basa en la reanimación con líquidos, analgesia y antibioterapia intravenosa precoz. El tratamiento empírico de elección está dirigido frente a bacilos gram negativos y anaerobios. Si hay alta sospecha de infección por enterobacteria productoras de BLEE deben emplearse Carbapenems. La antibioterapia se describe en la **Tabla 3**. En base a los resultados del hemocultivo, debe ajustarse una antibioterapia dirigida, y cambiar a vía oral en cuanto sea posible. En las formas moderadas la duración suele ser de 4-7 días, y en los pacientes con bacteriemia de 10-14 días. (8,16–20).

Antibióticos recomendados para colangitis agudas adquiridas en la comunidad			
	Grado I	Grado II	Grado III
Penicilinas	Ampicilina/sulbactam	Piperacilina/tazobactam	Piperacilina/tazobactam
Cefalosporinas	Ceftriaxona Cefotaxima Cefuroxima ± Metronidazol	Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima ± Metronidazol	Cefepime Ceftazidima ± Metronidazol
Carbapenems	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem Meropenem Ertapenem
Monobactams			Aztreonam ± Metronidazol
Quinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino ± Metronidazol	Ciprofloxacino Levofloxacino ± Metronidazol	

Tabla 3. Directrices de Tokio 2013. Antibioterapia empírica recomendada para el tratamiento de pacientes con colangitis agudas adquiridas en la comunidad.

Dependiendo del curso y la gravedad, se debe realizar un procedimiento de drenaje biliar, generalmente CPRE. También puede ser necesaria la colocación de un stent (1).

Después del manejo endoscópico, la colecistectomía laparoscópica está recomendada en pacientes con cálculos biliares (12).

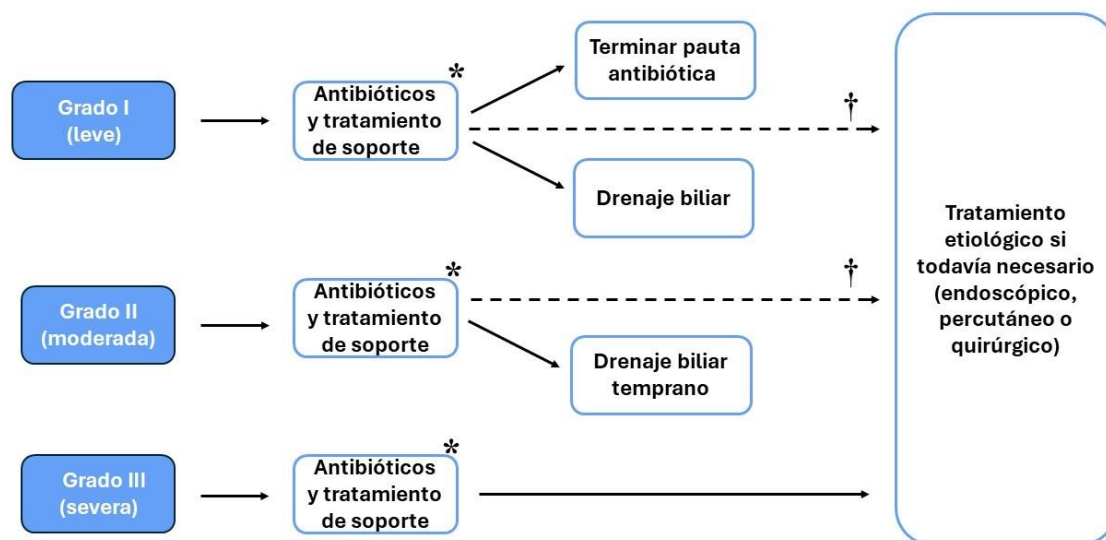


Figura 1. Directrices de Tokio 2018. Protocolo terapéutico para colangitis aguda.

**Considerar hemocultivo previo al antibiótico.*

†En pacientes de grado I o II, si es posible, la etiología debe tratarse al mismo tiempo que se realiza el drenaje biliar.

5. JUSTIFICACIÓN

La colangitis aguda es una enfermedad frecuente, que puede presentarse como un cuadro leve y autolimitado, hasta situaciones críticas con riesgo vital. A pesar de la alta frecuencia de bacteriemia, la relación entre la incidencia de bacteriemia y la gravedad de la enfermedad no está bien definida.

Al mismo tiempo, el aumento en nuestro medio de las infecciones por BLEE, supone un grave problema pues una gran parte de las colangitis son recurrentes, siendo cada vez menor el espectro de antimicrobianos efectivos disponibles.

Existen muy pocos ensayos que describan las características de estos pacientes y la microbiología implicada en nuestra área, como para garantizar que el manejo en el hospital es el adecuado.

Por todo ello consideramos de interés analizar el perfil clínico, epidemiológico y de morbimortalidad de los pacientes ingresados por colangitis en el CAUSA, identificando las colangitis bacteriémicas y los gérmenes más frecuentemente implicados.

6. OBJETIVOS

General

- Estudiar el impacto que tiene la colangitis y su estudio en el CAUSA en el periodo 2000-2022.

Específicos

- Valorar el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con diagnóstico de colangitis en el CAUSA.
- Analizar los principales gérmenes implicados en las colangitis bacteriémicas en el CAUSA y sus resistencias.
- Examinar los distintos tratamientos antibióticos empleados en pacientes con colangitis en el CAUSA y su adecuación con los microorganismos aislados.
- Describir la evolución y posibles causas de defunción de los pacientes con colangitis en el CAUSA.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de revisión de historias clínicas de pacientes ingresados por colangitis en el CAUSA entre los años 2000 y 2022.

Población de estudio y muestra

Para la realización de este trabajo, se utilizó una base de datos que incluía a un total de 1399 pacientes (1852 episodios), aquellos ingresados entre el 2000 y 2022 que cumplían los criterios de Tokio para colangitis aguda.

Recogida de datos y fuente

Las variables se recogieron en un protocolo clínico-analítico descrito en el **Anexo I**.

La información se obtuvo a partir de una base de datos del servicio de Medicina Interna del CAUSA junto con la historia clínica electrónica en Atención Especializada (JIMENA 3 y JIMENA 4).

Principios éticos

Todos los pacientes que han sido utilizados para este trabajo están anonimizados. Se han cumplido los supuestos éticos correspondientes, habiendo firmado la alumna el certificado de confidencialidad y habiendo informado del mismo modo del proyecto al Comité de Ética de Investigación con medicamentos del centro (CEIm), registrado con código PI 2024 02 1521, obteniendo un informe favorable por su parte (**Anexo III**).

8. RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados obtenidos, comparando los diferentes parámetros estudiados.

8.1. Epidemiología

En el estudio fueron incluidos 1399 pacientes con diagnóstico de colangitis, con un total de 1852 episodios. Esto evidencia que en un gran número de pacientes, las colangitis son recurrentes.

De los 1852 episodios, 1016 se dieron en hombres (55%) y 828 en mujeres (45%). El ratio hombre-mujer fue de 1,2:1.

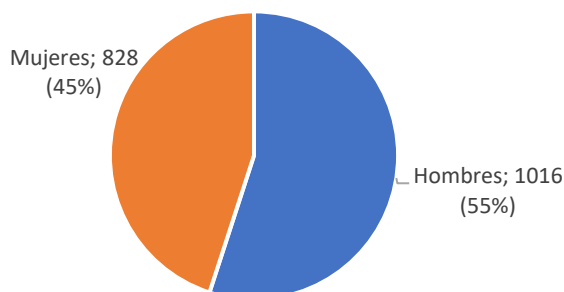


Figura 2. Distribución por género de los pacientes.

El número de casos a lo largo de los años fue incrementándose hasta el año 2015, a partir del cual hubo una disminución del número de episodios con respecto a los años anteriores. Desde el 2019 la incidencia volvió a aumentar de forma gradual, alcanzando su máximo en el 2021 con un total de 175 episodios de colangitis.

Desde el año 2000 hasta el 2022, la media anual de ingresos por colangitis fue de 80,52. La mediana 66 casos.

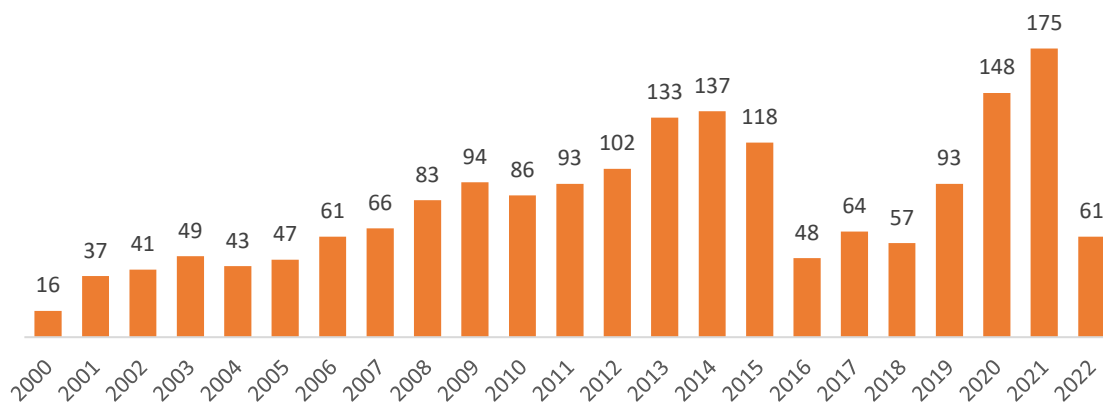


Figura 3. Distribución temporal, número de episodios por año del 2000 al 2022.

8.2. Antecedentes personales

Dentro de los antecedentes de los pacientes, son de especial importancia los factores de riesgo cardiovascular como la HTA (55%), la Dislipemia (29,5%) y la Diabetes (23,2%). También resultan relevantes la inmunosupresión (39,9%) y las neoplasias (24,6%).

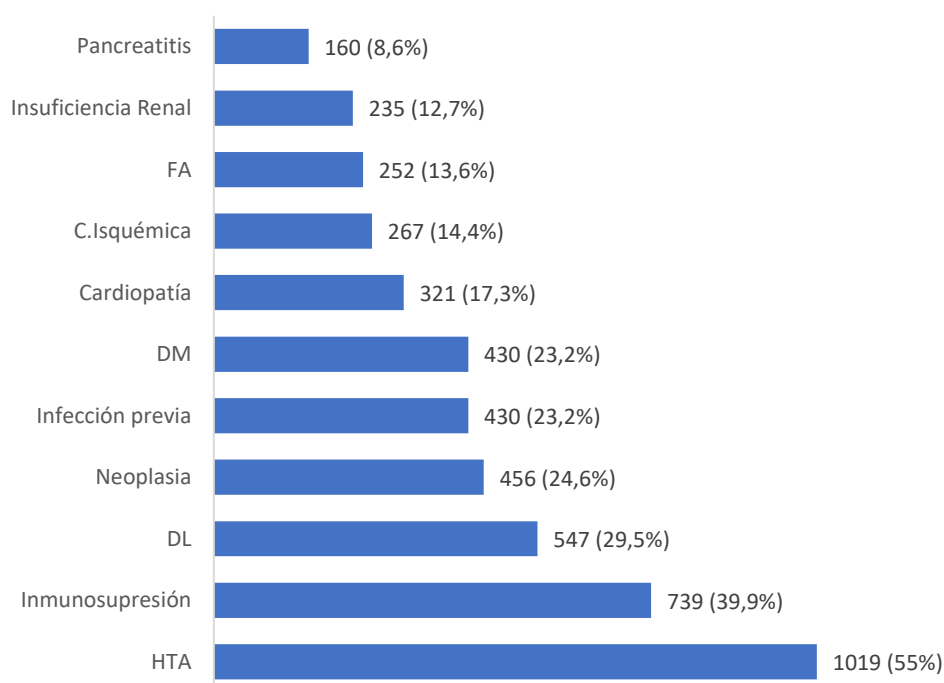


Figura 4. Antecedentes médicos (de prevalencia mayor al 8%)

En cuanto a los antecedentes de la vía biliar, se observa su elevada frecuencia entre los pacientes. Destacan los procesos invasivos de la vía biliar (por ejemplo, CPRE), las cirugías y las colangitis previas.

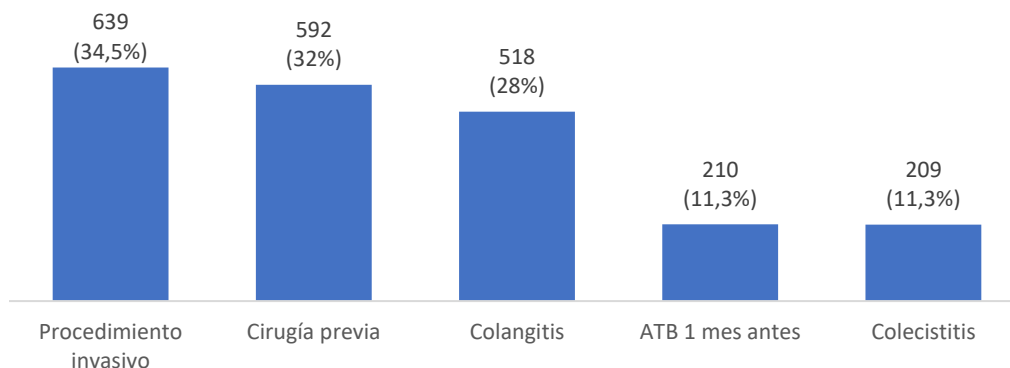


Figura 5. Agrupación de los antecedentes biliares.

Por último, otro aspecto a destacar son los hábitos tóxicos. El 19,9% de los episodios tuvieron lugar en fumadores o exfumadores. El 14,1% en bebedores o exbebedores.

8.3. Perfil clínico

Se ha estudiado el perfil clínico de los pacientes al debut de la enfermedad. Como signo de infección, la fiebre estuvo presente en un 72% de los episodios. Como sintomatología digestiva destaca el dolor abdominal, encontrándose en 84,6%.

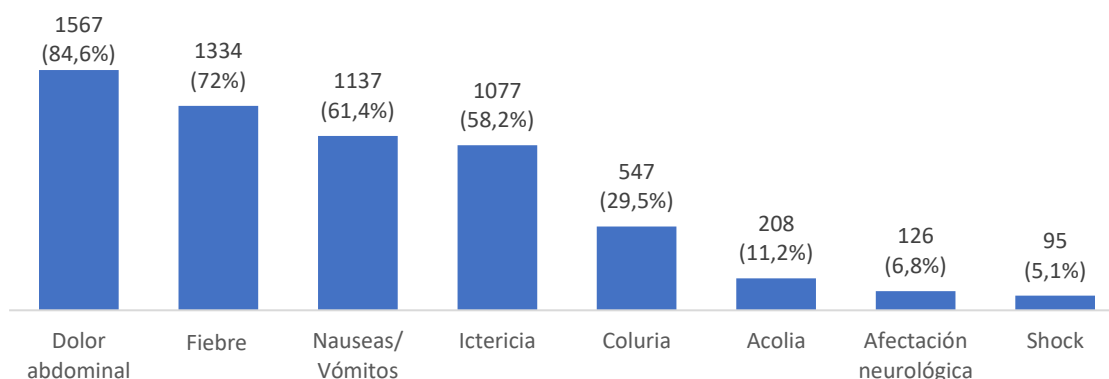


Figura 6. Síntomas y signos clínicos presentes al debut de la enfermedad.

En cuanto a la gravedad clínica, de los 1852 episodios, el 59,1% presentaron sepsis en algún momento de su evolución y el 5,1% shock.

También se evalúa la gravedad de acuerdo con las directrices de Tokio (**Anexo II**). Predominan las colangitis de Grado II (moderado), siendo el 36,8%.

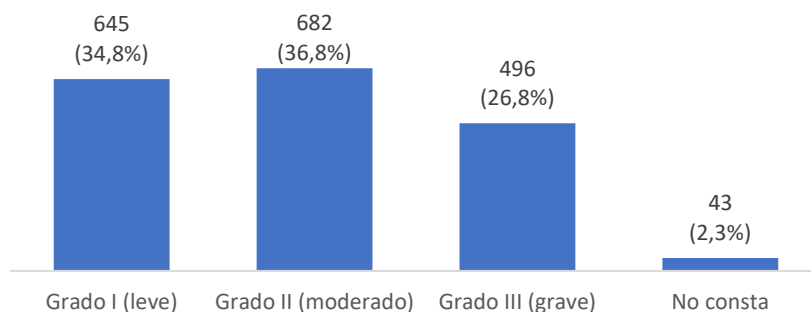


Figura 7. Gravedad de acuerdo con las Directrices de Tokio.

8.4. Etiología

A pesar de que en gran parte de los pacientes el diagnóstico etiológico sigue siendo incierto (25,5%), la coledocolitiasis supone causa principal (48,8%). La segunda causa en frecuencia son las estenosis malignas, fundamentalmente colangiocarcinoma y cáncer de páncreas (13% de las neoplasias). En la **Figura 8** se aprecian otras etiologías importantes.

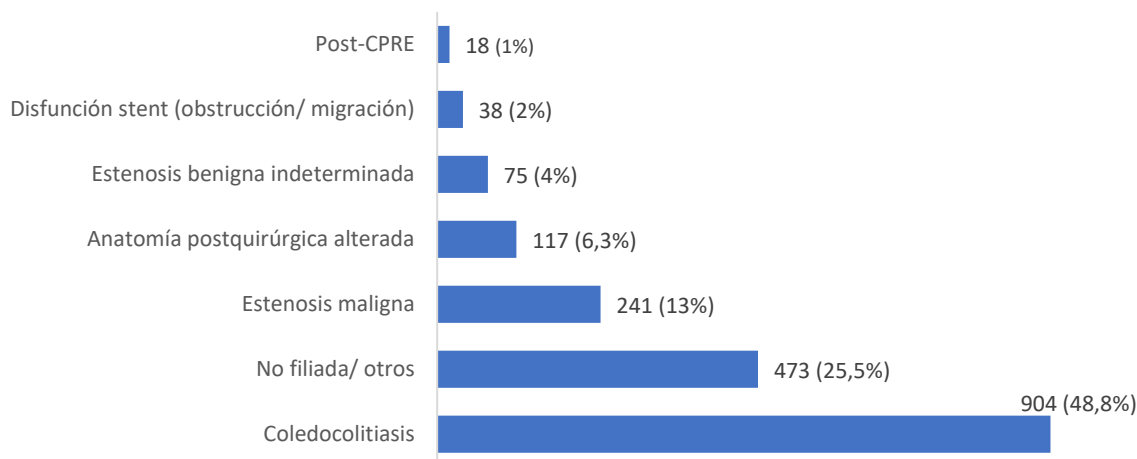


Figura 8. Etiologías (de prevalencia superior o igual al 1%).

A continuación, en la **Figura 9**, pueden observarse otras causas de menor prevalencia pero interesantes de estudiar, estando bastantes relacionadas con operaciones o manipulaciones de la vía biliar (iatrogénicas).

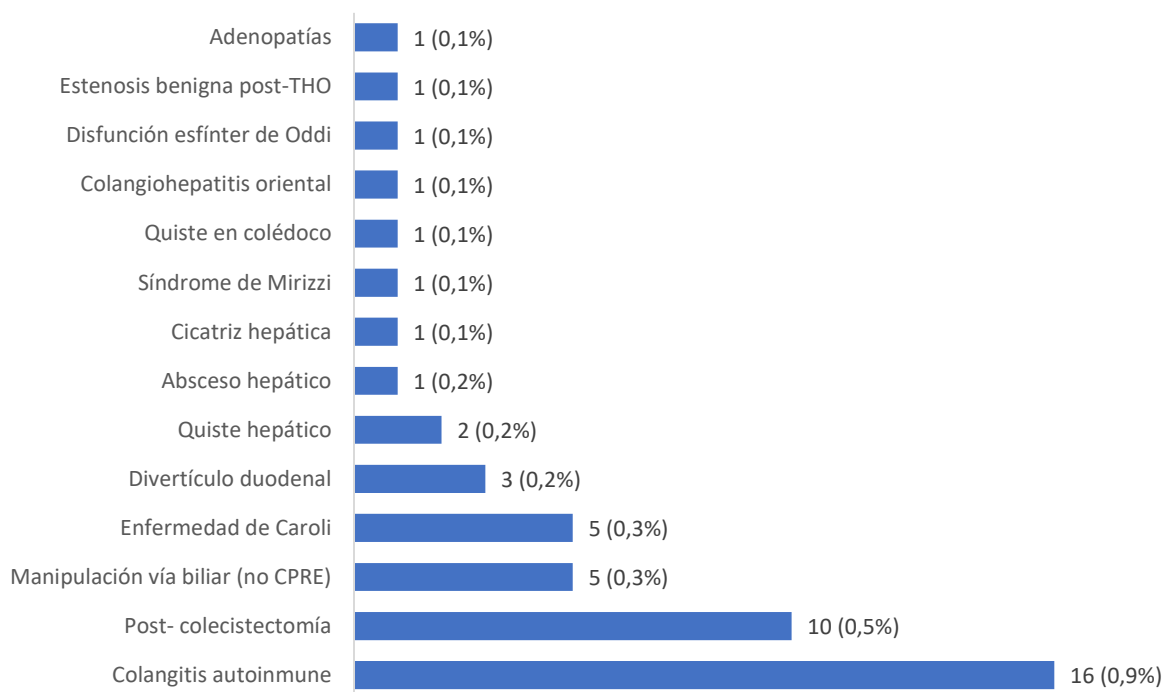


Figura 9. Etiologías (de prevalencia menor al 1%).

8.5. Microbiología

Estudiamos la microbiología encontrada en los distintos tipos de cultivos realizados. En la **Figura 10** se evidencia el hemocultivo como el más solicitado (48,5%).

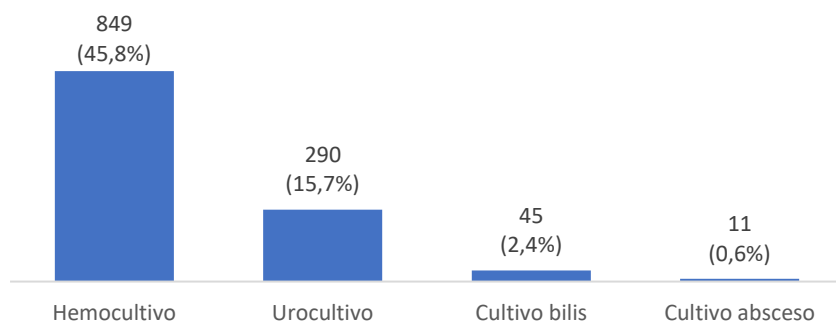


Figura 10. Tipos de cultivos solicitados.

Hemocultivos

El proceso de selección de las colangitis bacteriémicas se muestra en la **Figura 11**. De los 1852 episodios incluidos en el estudio, tan sólo en 849 se solicitó hemocultivo, de los cuales en 372 el resultado fue positivo.

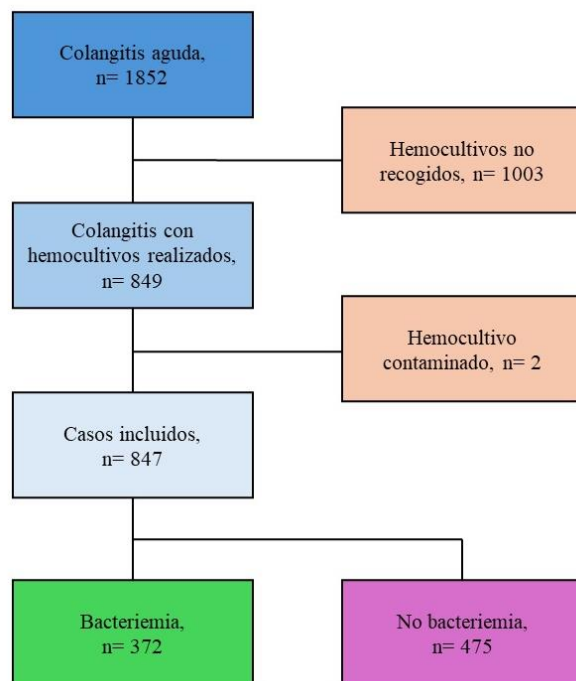


Figura 11. Episodios seleccionados para el estudio de las colangitis bacteriémicas.

En el 39,6% de los hemocultivos se halló 1 bacteria, y en el 4,2% la etiología fue polimicrobiana, predominando los gram negativos.

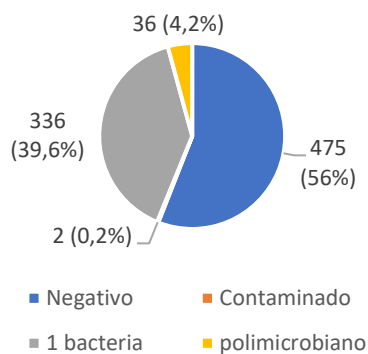


Figura 12. Distribución de los resultados de los hemocultivos.

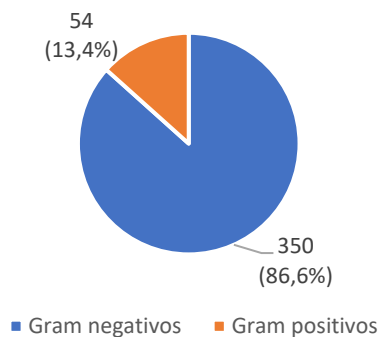


Figura 13. Distribución de los tipos de bacterias aisladas en los hemocultivos.

De entre las bacterias aisladas, predominó *Escherichia coli* estando presente en el 55% de los casos. Seguido por *Klebsiella* spp. (19%) y *Enterococcus* spp. (7,7%).

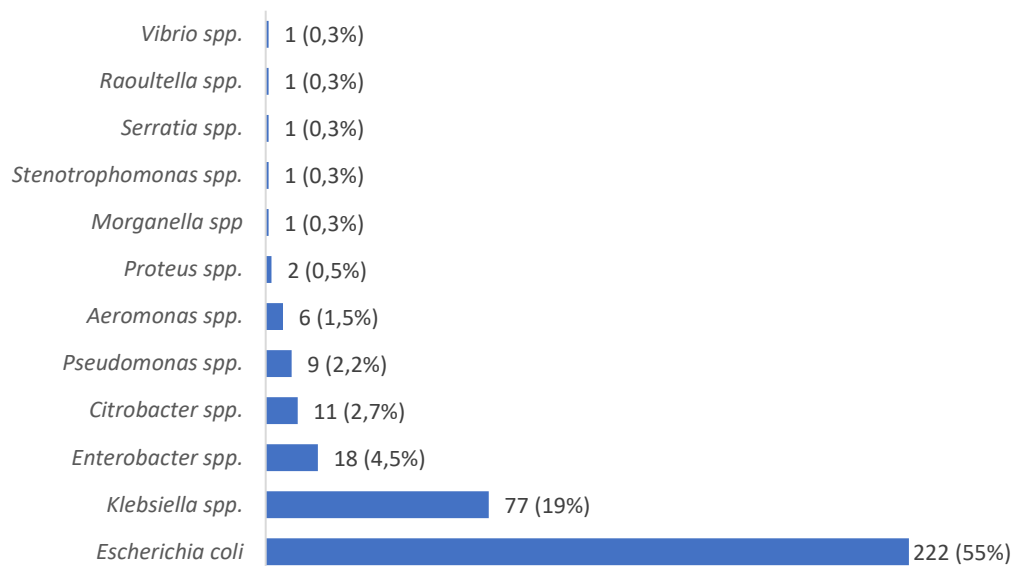


Figura 14. Gram negativos aislados en los hemocultivos según géneros.

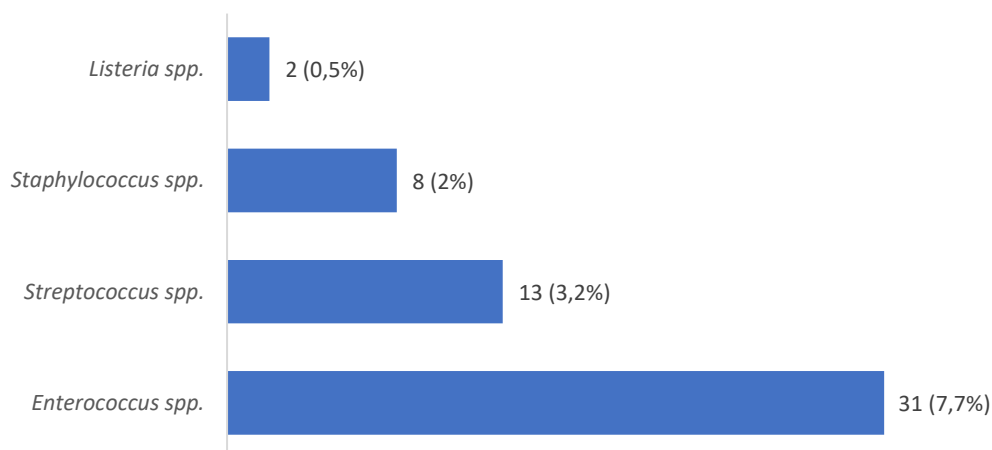


Figura 15. Gram positivos aislados en los hemocultivos según géneros.

El estudio de las resistencias muestra un 55,2% de bacterias con resistencias frente a un 44% de bacterias no resistentes.

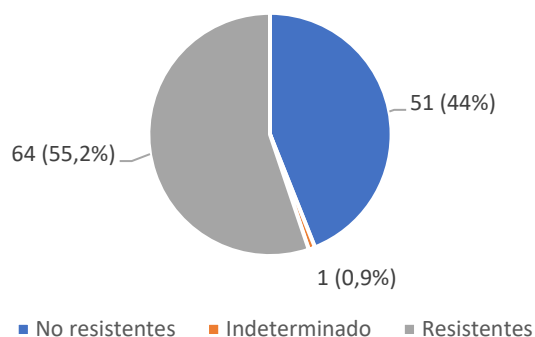


Figura 16. Distribución de los hemocultivos en función de las resistencias.

En la **Figura 17** se observa la distribución de las resistencias. Destacan el 36,4% de bacterias BLEE y el 20,8% de resistencia a Quinolonas.

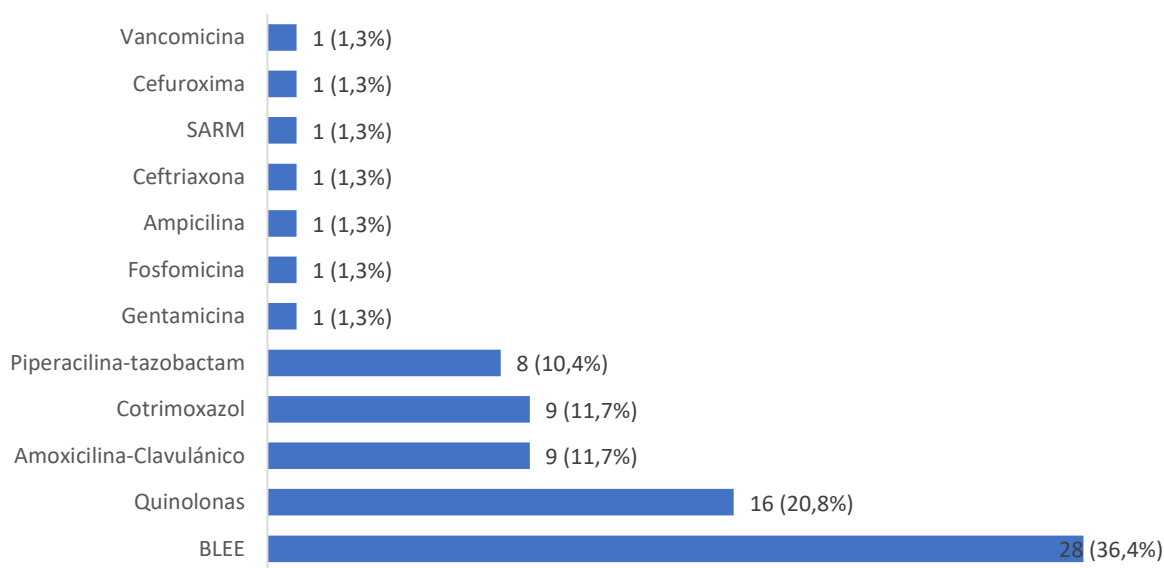


Figura 17. Resistencias frente a los distintos tipos de antibióticos, en el hemocultivo.

Cultivo bilis

El cultivo de bilis fue solicitado en 46 episodios, siendo positivo en casi todos. En el 50% sólo se aisló una bacteria, comparado con un 39,1% en que la etiología fue polimicrobiana.

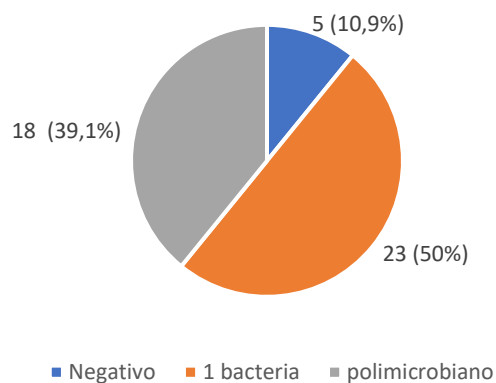


Figura 18. Distribución de los resultados de los cultivos de bilis.

De entre el total de bacterias aisladas, predominaron las gram positivas con *Enterococcus* spp., constituyendo el 34% de los microorganismos encontrados.

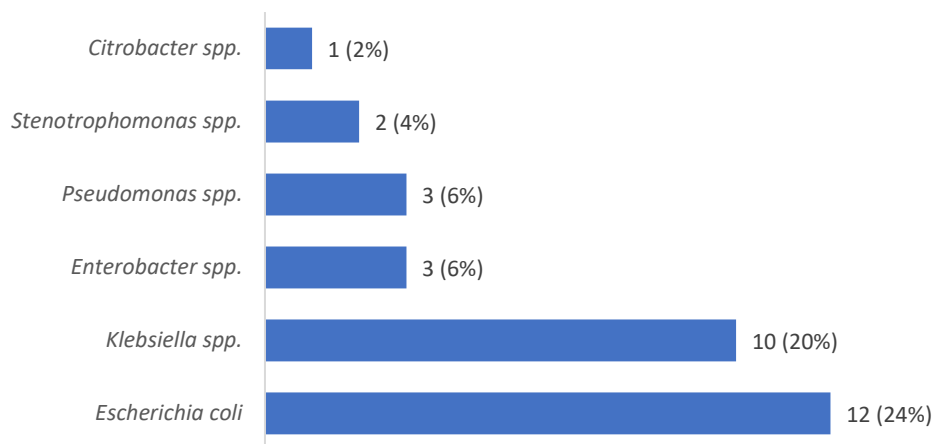


Figura 19. Gram negativos aislados en los cultivos de bilis según géneros.

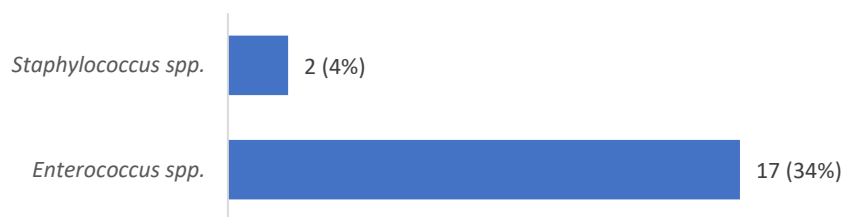


Figura 20. Gram positivos aislados en los cultivos de bilis según géneros.

Estudiando las resistencias, se aprecia que la mitad de las bacterias fueron resistentes. De forma predominantes, encontramos bacterias BLEE y resistencia a Quinolonas.

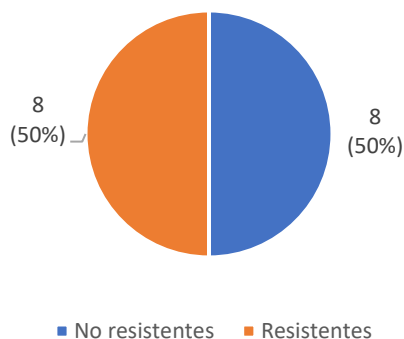


Figura 21. Distribución de los cultivos de bilis en función de las resistencias.

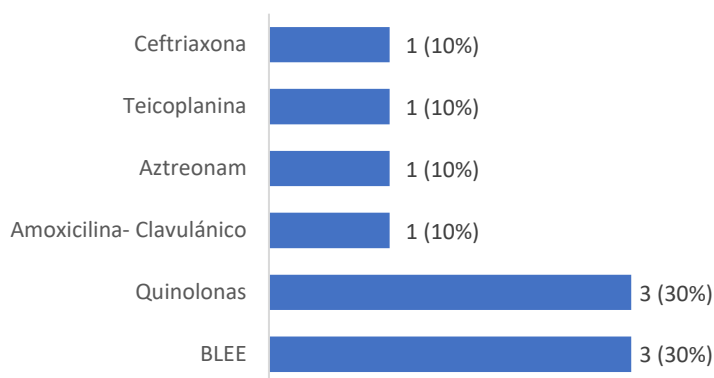


Figura 22. Resistencias frente a los distintos tipos de antibióticos, en los cultivos de bilis.

Cultivo abscesos

Se realizaron únicamente 11 cultivos de abscesos. Los cuales resultaron positivos en 10 de las ocasiones. La bacteria más prevalente fue *Escherichia coli* en un 37,5%.

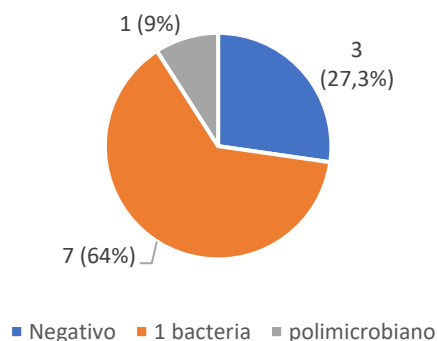


Figura 23. Distribución de los resultados de los cultivos de abscesos.

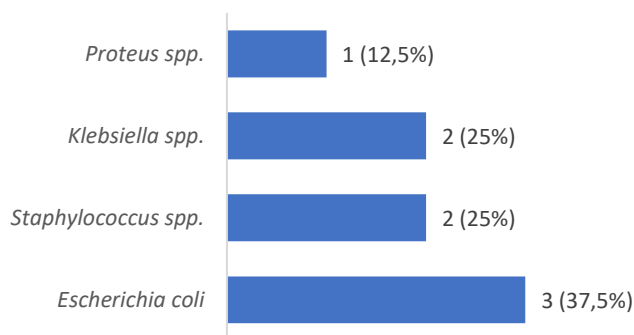


Figura 24. Bacterias aisladas en los cultivos de abscesos según géneros.

En cuanto a las resistencias, encontramos en igual proporción bacterias BLEE, SARM y resistencias a Amoxicilina-Clavulánico, todas en un 33,3%.

8.6. Tratamiento

El fármaco más empleado en la antibioterapia empírica fue Piperacilina-Tazobactam, utilizado en un total de 1229 episodios. A continuación se encuentran la Amoxicilina-Clavulánico, y los Carbapenems. En algunas ocasiones se han empleado pautas combinadas de varios antibióticos.

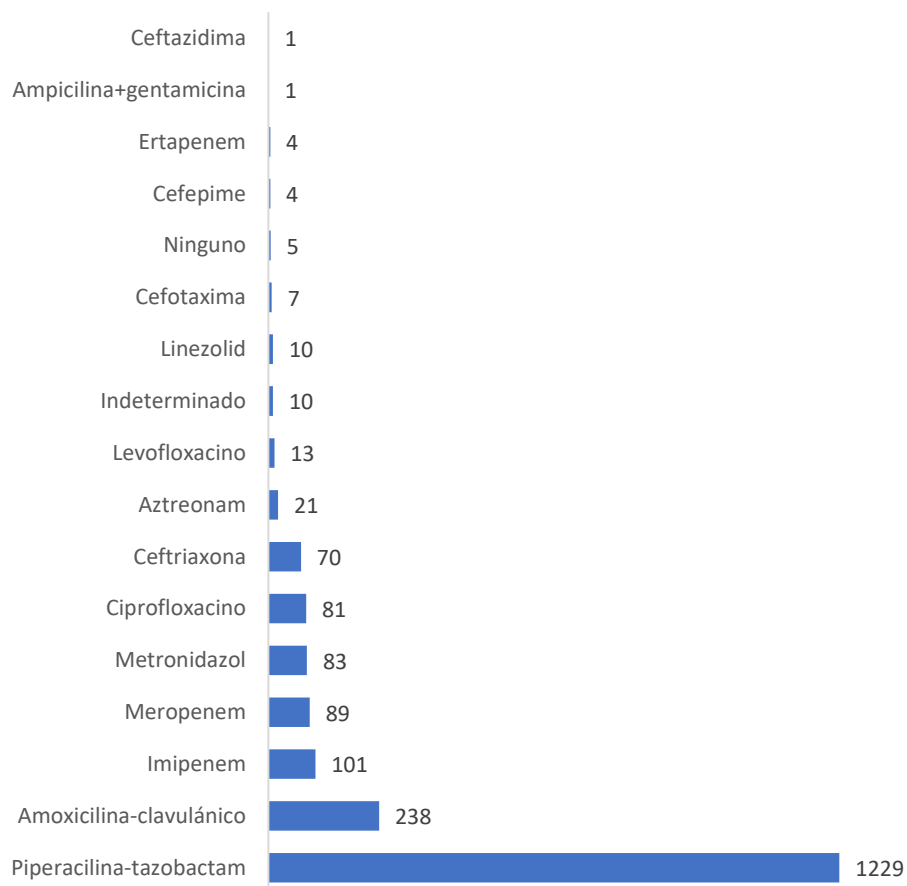


Figura 25. Fármacos empleados en la antibioterapia empírica.

En la gran mayoría de episodios no consta si se empleó antibioterapia dirigida. En 233 casos consta que el paciente no la recibió. Los episodios en los que sí se utilizó fueron 169 (9,1%). La Vancomicina fue el más frecuente, empleado en 101 episodios.

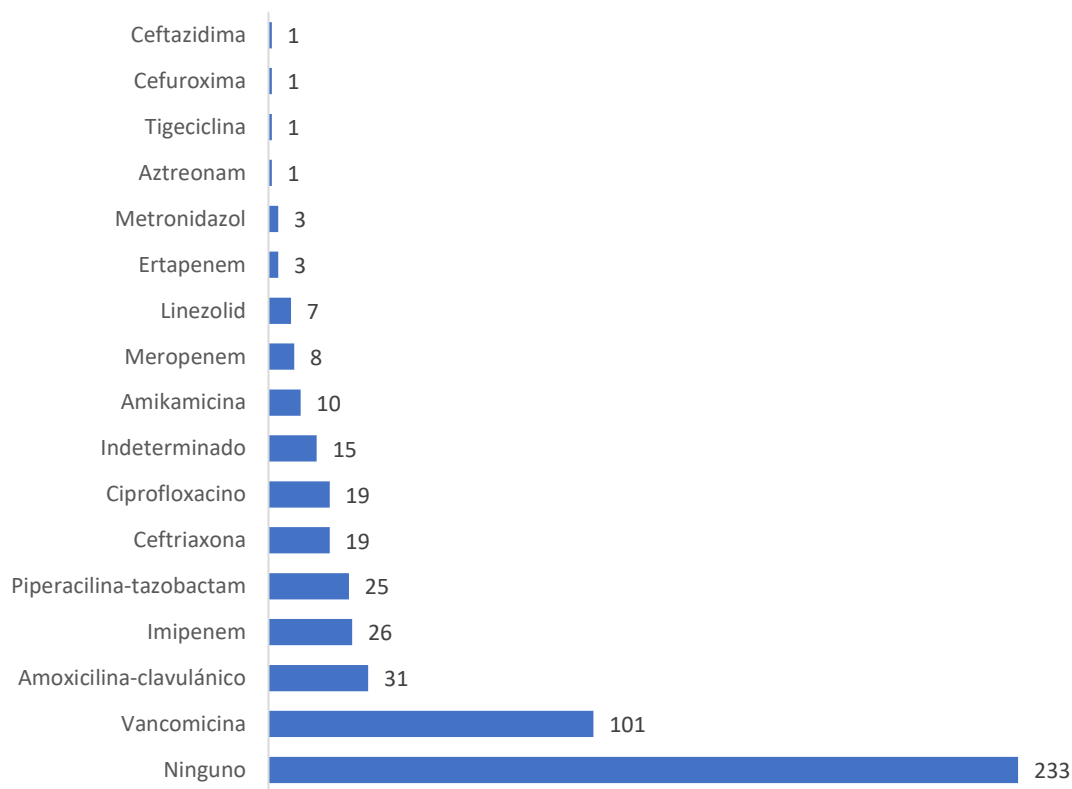


Figura 26. Fármacos empleados en la antibioterapia dirigida.

Por último, en 871 pacientes (el 47%) se pautó antibioterapia al alta, principalmente con Amoxicilina-Clavulánico y Quinolonas.

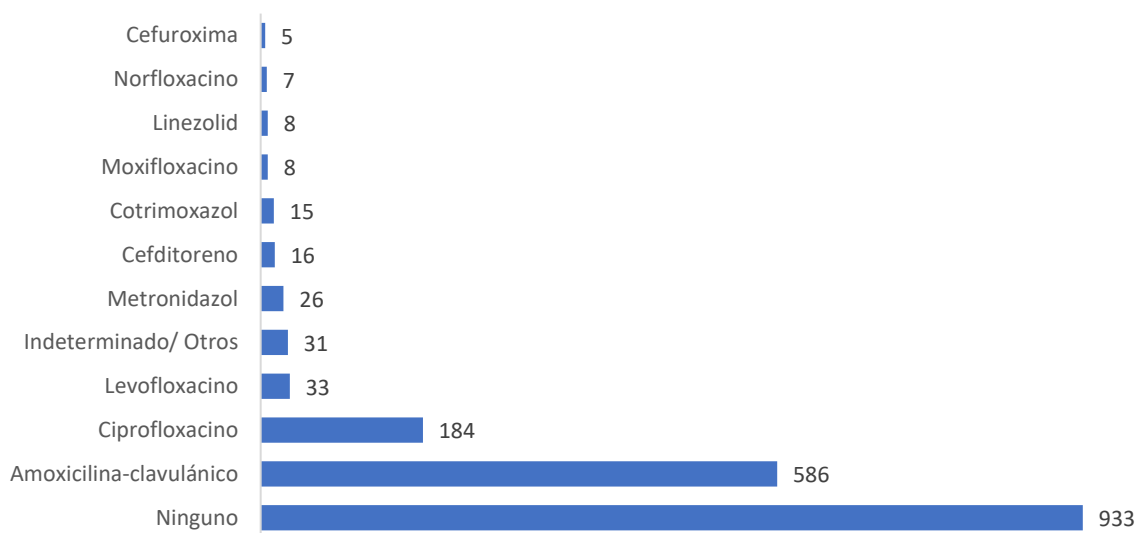


Figura 27. Fármacos empleados al alta.

8.7. Evolución

La amplia mayoría de los episodios se resolvió en el ingreso (77,9%). Sin embargo muchos no evolucionaron bien por diversos motivos.

En 15 de los 73 que fueron operados tras el episodio, la cirugía fue una colecistectomía programada. De los 33 reingresos en menos de un año, 16 fueron por problemas biliares.

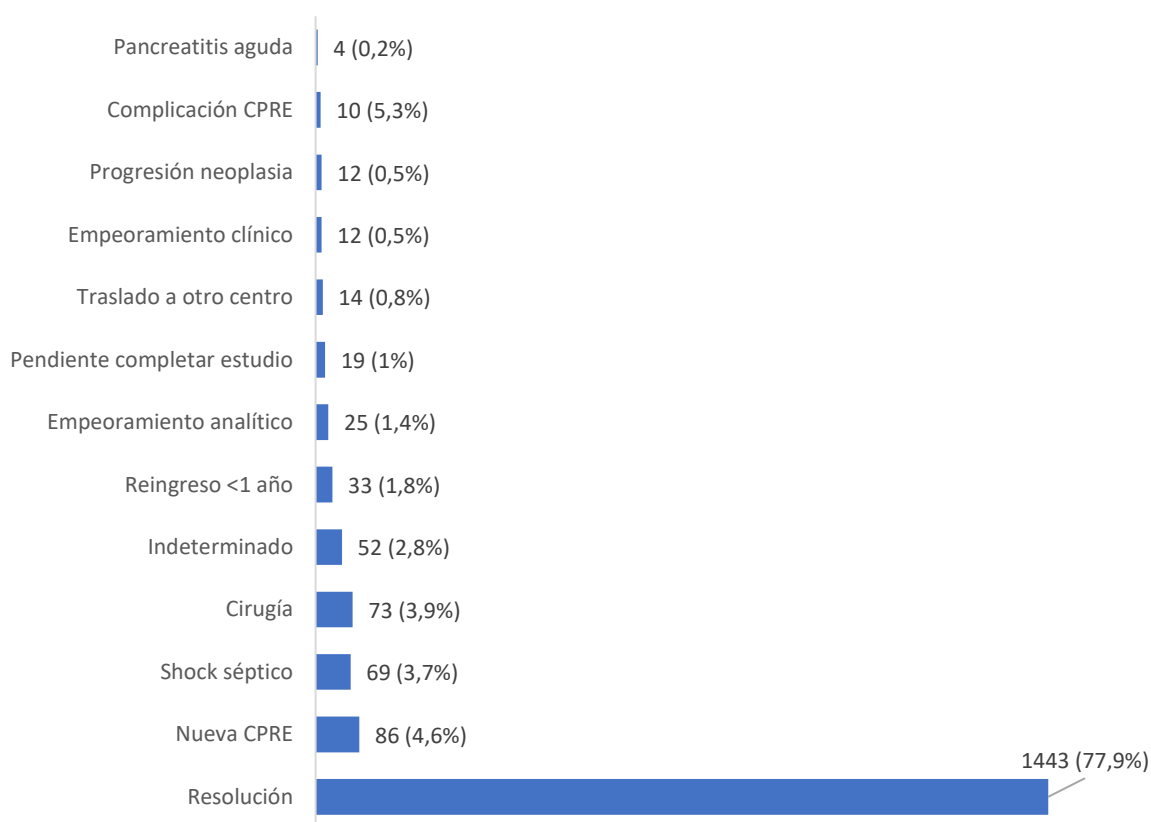


Figura 28. Agrupación de las distintas evoluciones.

En cuanto a las defunciones, en 538 de los 1852 episodios, el paciente había fallecido antes de ser incluido en el estudio, antes del año 2024. En 153 (28%) no se conoce la causa de la muerte. Los exitus se desglosan en la **Figura 29**.

La colangitis fue la causa de la muerte en 117 episodios del total de 1852 episodios analizados, evidenciando una mortalidad del 6,3%.

Otras causas de exitus de posible etiología biliar fueron la sepsis, los tumores hepato-biliares/ pancreáticos, y las complicaciones derivadas de procedimientos invasivos de la vía biliar.

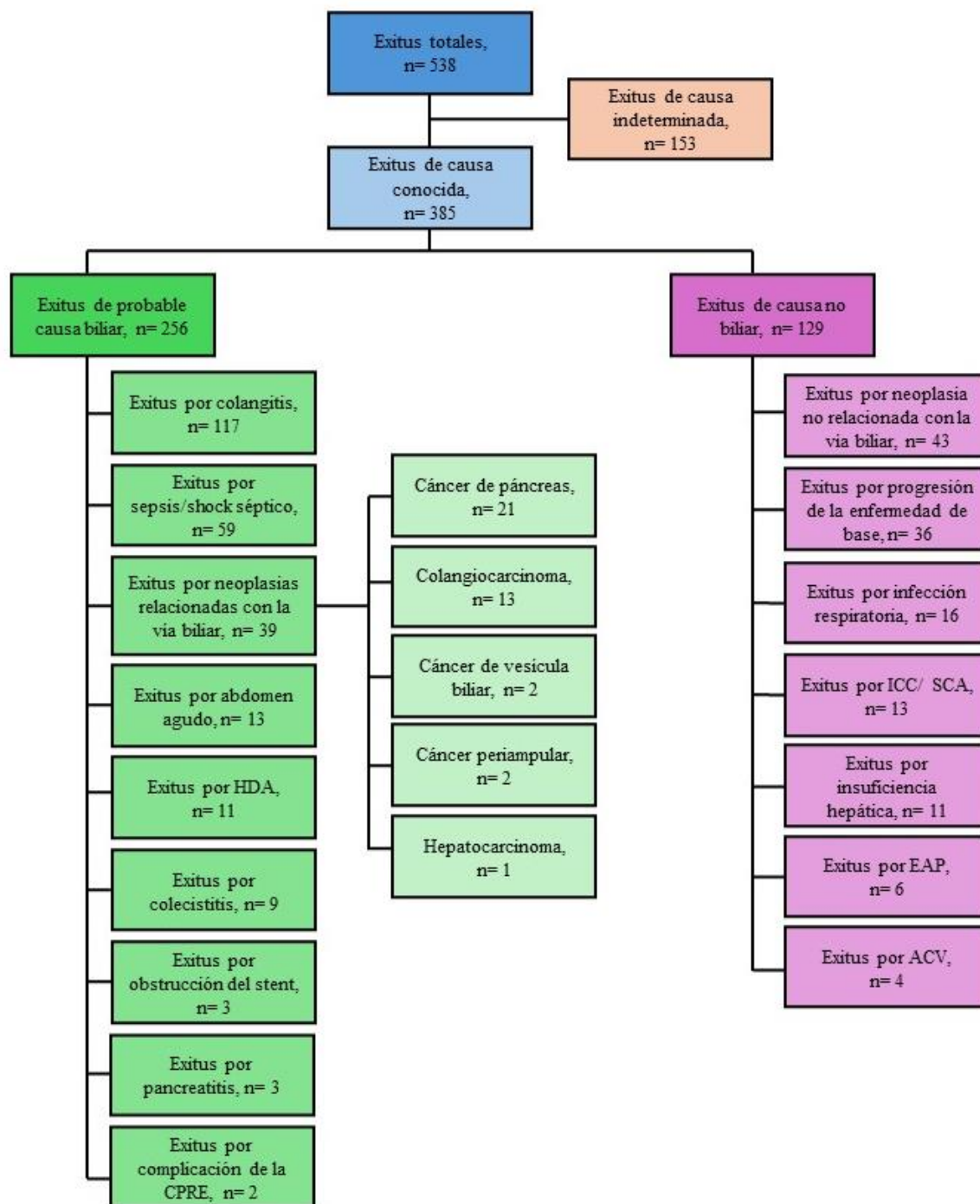


Figura 29. Agrupación de las causas de éxitus.

9. DISCUSIÓN

La colangitis aguda es una enfermedad frecuente potencialmente mortal. Sin embargo, existen muy pocos estudios realizados en nuestro medio, por lo que no conocemos su situación en Salamanca, ni la microbiología implicada. El objetivo principal de este trabajo era estudiar el impacto que tiene la colangitis en el CAUSA y describir sus características.

La incidencia de colangitis en nuestro medio no se conoce con exactitud, debido a la falta de estudios (21). No obstante, en nuestros resultados se aprecia un aumento gradual de los episodios desde el año 2000, con una disminución en 2016, 2017, 2018 y 2022.

En este estudio, el perfil predominante de los pacientes ingresados por colangitis aguda se asimila a los descritos por la literatura disponible, afectando a hombres y mujeres por igual, entre cuyos antecedentes destacan los factores de riesgo cardiovascular y los hábitos tóxicos como beber o fumar (22).

Los antecedentes biliares previos son de especial importancia para el desarrollo de una colangitis posterior (21). Al igual que en la mayoría de artículos publicados, entre nuestros pacientes sobresalen los procedimientos invasivos como CPRE (35,5%), las cirugías biliares (32%) y las colangitis/ colecistitis previas (39,3%) (23).

La prevalencia de colelitiasis en la población general es de aproximadamente un 10-15% en Europa (21). Ésta supone la causa principal de obstrucción de la vía biliar, responsable del 30-70% de los casos de colangitis; seguida por las neoplasias malignas en un 10-50% de los casos. En nuestro estudio se confirma, con la presencia de colelitiasis como etiología principal (48,5%) y de neoplasias malignas en el segundo lugar (13%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los ensayos actuales coinciden en su variabilidad, refiriendo la fiebre como síntoma más constante, apareciendo en más del 90% de los casos (21). Sin embargo, en nuestros resultados observamos que el dolor abdominal supone el síntoma más frecuente (84,6% de los episodios). A pesar de ello, la fiebre se encuentra en segundo lugar (72%).

Como hemos observado, gran parte de los episodios descritos en este trabajo se consideraron moderados o graves de acuerdo con las Directrices de Tokio (36,8% y 26,8% respectivamente). A su vez, en un 59,1% se produjo sepsis y en un 5,1% shock. Esto podría relacionarse con el elevado número de pacientes diabéticos (23,2%) e inmunodeprimidos (39,9%). Diversos artículos asocian dichas enfermedades a una mayor gravedad de la enfermedad, siendo frecuentes la infección por anaerobios y la progresión a shock séptico (24,25).

Con respecto a la microbiología, únicamente en el 45,8% de los episodios se solicitó hemocultivo, y en el 2,5% cultivo de bilis. Estos datos contrastan con las Directrices de Tokio, en las que se recomienda la solicitud de hemocultivos a partir del grado II y de cultivos de bilis siempre que se realice drenaje biliar. Al mismo tiempo, comprobamos la prevalencia de colangitis bacteriémicas en el CAUSA, siendo del 43,8%, valor intermedio entre los descritos por la literatura del 29,3% (2), 21-71% (22) y 79% (3).

En correlación con la bibliografía más reciente, la mayoría coincide en que la positividad del cultivo de bilis suele ser del 80-100%, y en el hemocultivo del 21-71% (8,21). También afirman que la microbiología aislada en ambos cultivos coincide en un 33-84% de los pacientes. En concordancia, nuestros resultados muestran un 89% de positividad en los cultivos de bilis y 43,8% en los hemocultivos. Del mismo modo, en los resultados de ambos, la bacteria más frecuentemente implicada es *Escherichia coli* (55% en hemocultivos y 24% en cultivo de bilis). Sin embargo, *Enterococcus* spp. representa tan sólo el 7,7% de los hemocultivos positivos, siendo del 34% en los cultivos de bilis. En conformidad con los estudios previos y con la microbiología descrita anteriormente en las Directrices de Tokio (**Tabla 1**), hay un claro predominio de los microorganismos de la flora entérica gram negativa.

En cuanto a la antibioterapia empírica, diversos ensayos afirman que se deberían utilizar antibióticos que cubran tanto gram negativos como anaerobios (22). Las Directrices de Tokio establecen que debe usarse un tratamiento adecuado para la microbiología y resistencias de la zona geográfica (26). En el CAUSA los fármacos más utilizados son los beta-lactámicos en monoterapia o asociados a fármacos como Metronidazol. Al cubrir tanto gram negativos como anaerobios, estas pautas parecen las indicadas de acuerdo con la

antibioterapia empírica recomendada en las Directrices de Tokio (**Tabla 3**). Por otro lado, el reducido uso de quinolonas se ve respaldado por la gran prevalencia de sus resistencias (25% en hemocultivos y 30% en cultivos de bilis). Finalmente, el empleo frecuente Imipenem y Meropenem, probablemente en pacientes de riesgo o con infección nosocomial, queda respaldado por la alta prevalencia de bacterias BLEE halladas en los hemocultivos (36,4% de las resistencias), cuya incidencia está aumentando en nuestro medio en los últimos años (8,11–13,18,26,27).

En lo referente a la mortalidad, los ensayos difieren, situándose en los casos moderados-graves entre el 9-40% (28), 4,7-8,4% (26), 3-10% (21) y 0,8-5,4 (27). En nuestro estudio se aprecia que en el 6,3% de los episodios, el paciente falleció durante el ingreso, estando entre los valores descritos en la literatura disponible.

Este estudio presenta algunas limitaciones como el hecho de que se hayan incluido los pacientes de acuerdo con un diagnóstico de colangitis basado en las Directrices de Tokio 2018 (**Tabla 2**), pudiendo no haber incluido aquellos en los que no se realizó una prueba de imagen (no cumpliendo el criterio C de colangitis). Al mismo tiempo, muchas historias clínicas no eran del todo completas, quedando muchos parámetros estudiados como “Indeterminado”. Por último, existen pocos estudios publicados en nuestro medio con los que poder realizar comparaciones más precisas.

10.CONCLUSIONES

Tras la realización del estudio, las conclusiones obtenidas son las siguientes:

1. La incidencia de la colangitis en el CAUSA está aumentando, siendo frecuente en pacientes con antecedentes biliares y factores de riesgo cardiovascular. Los síntomas predominantes son el dolor abdominal y la fiebre. La etiología principal es la colelitiasis, seguida por las neoplasias malignas.
2. En los cultivos se evidenciaron los bacilos gram negativos como los gérmenes más frecuentemente implicados. Sólo en la mitad de los episodios se solicitó hemocultivo, siendo positivo en el 43,8%. Por ello, resulta aconsejable optimizar la búsqueda microbiológica de las colangitis en el hospital.
3. La base del tratamiento empírico en el CAUSA se compone de beta-lactámicos en monoterapia o asociados a otros, junto con carbapenems en presencia de bacterias BLEE. Se ha comprobado que esta práctica es correcta, pues se cubre la microbiología descrita.
4. El 63,6% de las colangitis en el hospital son moderadas-graves y el 59,1% desarrollan sepsis. La mortalidad es del 6,3%. Sin embargo, muchos pacientes presentan una evolución desfavorable con ingresos recurrentes y elevada mortalidad tardía por procesos relacionados con la colangitis.

11.BIBLIOGRAFÍA

1. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2007 Mar;102(3):563–9.
2. Chen XY, Wei F, Zhang D, Tian S. Platelet index on admission as a predictor of bacteremia in acute cholangitis: a 7-year retrospective observational study. *Platelets*. 2022;33(8):1279–86.
3. Lavillegrand JR, Mercier-Des-Rochettes E, Baron E, Pène F, Contou D, Favory R, et al. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study. *Crit Care*. 2021 Dec 1;25(1).
4. Farooq U, Tarar ZI, Franco D, Haseeb A. Racial differences in hospitalizations for acute cholangitis: nationwide time trend analysis, 2008-2018. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(5).
5. Yamaguchi A, Wada K, Moriuchi R, Tao K, Konishi H, Tamaru Y, et al. Proportion of Neutrophils in White Blood Cells as a Useful Marker for Predicting Bacteremic Acute Cholangitis. *Internal Medicine*. 2023;62(19):2795–802.
6. Miutescu B, Vulelici D, Burciu C, Turcu-Stiolica 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 (Lithuania)*. 2023 Apr 1;59(4).
7. Navuluri R, Hoyer M, Osman M, Fergus J. Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis. *Semin Intervent Radiol*. 2020 Mar 1;37(1):14–23.
8. 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 1;70(4):607–12.
9. Virgile J, Marathi R. Cholangitis. *National Library of Medicine*. 2023 Jul 3;
10. Zhang HY, Xiao HL, Wang GX, Lu ZQ, Xie MR, Li CS. Predictive value of presepsin and acylcarnitines for severity and biliary drainage in acute cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(16):2502–14.
11. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan 1;25(1):96–100.
12. 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 1;25(1):31–40.
13. Otani T, Ichiba T, Seo K, Naito H. Blood cultures should be collected for acute cholangitis regardless of severity. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022 Feb 1;28(2):181–6.

14. Jeong HT, Song JE, Kim HG, Han J. Changing Patterns of Causative Pathogens over Time and Efficacy of Empirical Antibiotic Therapies in Acute Cholangitis with Bacteremia. *Gut Liver*. 2022 Nov 1;16(6):985–94.
15. Alizadeh AHM. Cholangitis: Diagnosis, treatment and prognosis. Vol. 5, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017.
16. Tan M, Jensen TG, Nielsen SL, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Analysis of patterns of bacteremia and 30-day mortality in patients with acute cholangitis over a 25-year period. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(5):578–84.
17. Uno S, Hase R, Kobayashi M, Shiratori T, Nakaji S, Hirata N, et al. Short-course antimicrobial treatment for acute cholangitis with Gram-negative bacillary bacteremia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017 Feb 1;55:81–5.
18. Aoto K, Inose R, Kosaka T, Shikata K, Muraki Y. Comparative effectiveness of cefmetazole versus carbapenems and piperacillin/tazobactam as initial therapy for bacteremic acute cholangitis: A retrospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2024 Mar 1;30(3):213–8.
19. Satake M, Yamaguchi Y. Three-day antibiotic treatment for acute cholangitis due to choledocholithiasis with successful biliary duct drainage: A single-center retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul 1;96:343–7.
20. Park TY, Choi JS, Song TJ, Do JH, Choi SH, Oh HC. Early Oral Antibiotic Switch Compared with Conventional Intravenous Antibiotic Therapy for Acute Cholangitis with Bacteremia. *Dig Dis Sci*. 2014 Nov 18;59(11):2790–6.
21. Almirante B, Pigrau C. Colangitis aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Sep;28(SUPPL. 2):18–24.
22. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018 Feb 15;9(1):1–7.
23. Everett BT, Naud S, Zubarik RS. Risk Factors for the Development of Stent-Associated Cholangitis Following Endoscopic Biliary Stent Placement. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug 15;64(8):2300–7.
24. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007 Jan;14(1):15–26.
25. 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 1;25(1):41–54.
26. 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 1;25(1):3–16.

27. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan 1;25(1):55–72.
28. Khamaysi I, Taha R. ERCP for severe acute cholangitis: The earlier, the better. Vol. 31, *Turkish Journal of Gastroenterology*. AVES; 2020. p. 78–9.

12. ANEXOS

Anexo I. Ítems recogidos en la base de datos del estudio.

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN DEL ÍTEM
EPIDEMIOLOGÍA	Género Fecha de ingreso
ANTECEDENTES PERSONALES	Antecedentes biliares: Colangitis previas (SI/NO) Colecistitis previas (SI/NO) Antibióticos 1 mes antes (SI/NO) Procedimientos invasivos de vías biliares Cirugías hepato-duodeno-biliares Antecedentes digestivos: Colecistectomía (SI/NO) Pancreatitis (SI/NO) Úlcus/<i>H.pylori</i> (SI/NO) Cirrosis (SI/NO) Gastrectomía (SI/NO) Quiste hidatídico (SI/NO) Antecedentes cardiovasculares: HTA (SI/NO) DL (SI/NO) DM (SI/NO) Cardiopatía (SI/NO) Cardiopatía isquémica (SI/NO) FA (SI/NO) ACVA (SI/NO) Valvulopatía (SI/NO) TEP/TVP (SI/NO) Marcapasos/DAI (SI/NO) Otros antecedentes médicos: Inmunosupresión (SI/NO) Neoplasia (SI/NO) Infección previa (SI/NO) EPOC (SI/NO) Hipotiroidismo (SI/NO) Hipertiroidismo (SI/NO)

	Hábitos tóxicos: (No hábitos/ Bebedor/ Fumador/ Exbebedor/ Exfumador/Ambos)
CLÍNICA AL DEBUT	Fiebre Dolor abdominal (SI/NO) Nauseas/ Vómitos (SI/NO) Ictericia (SI/NO) Coluria (SI/NO) Acolia (SI/NO) Afectación neurológica Shock (SI/NO)
GRAVEDAD	Gravedad clínica (ninguna/sepsis/shock séptico/shock grave) Gravedad de Tokio (Grado I/ II/ III)
ETIOLOGÍA	Coledocolitiasis Anatomía postquirúrgica alterada Disfunción stent Post-CPRE Estenosis benigna indeterminada Estenosis maligna Otros
ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS	Hemocultivos (x2/x4/NO) Resultado Resistencias Cultivos de bilis (x2/x4/NO) Resultado Resistencias Cultivos de abscesos (x2/x4/NO) Resultado Resistencias Urocultivos (x2/x4/NO) Resultado Resistencias
TRATAMIENTO	Antibioterapia empírica Antibioterapia dirigida Antibioterapia al alta
EVOLUCIÓN	Evolución Éxito (SI/NO) Causa éxito

Anexo I. Ítems recogidos en la base de datos del estudio.

Anexo II. Clasificación de la gravedad de la colangitis aguda de acuerdo con las Directrices de Tokio de 2018.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA COLANGITIS AGUDA
Grado III (severa)
<i>Disfunción de al menos un órgano/ sistema</i>
- Cardiovascular: hipotensión que requiere dopamina > 5 mcg/kg/min o noradrenalina a cualquier dosis - Respiratorio: relación PaO₂/ FiO₂ < 300 - Renal: oliguria, creatinina > 2 mg/dL - Hepático: INR > 1,5 - Hematológico: plaquetopenia < 100.000/mcL
Grado II (moderada)
<i>Cuando en ausencia de fallo orgánico existen al menos dos de las siguientes condiciones</i>
- Leucocitosis > 12.000/mcL o leucopenia < 4.000/mcL - Fiebre elevada > 39°C - Edad > 75 años - Hiperbilirrubinemia > 5 mg/dL - Hipoalbuminemia < 70% del límite inferior del rango normal
Grado I (leve)
<i>No cumple criterios de Grado II o III y presenta buena evolución con tratamiento médico</i>

Anexo II. Directrices de Tokio 2018. Clasificación de la gravedad de la colangitis aguda.

Anexo III. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del área de salud de Salamanca.

**COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**

Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Dña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 25/03/2024 CEIm Ref. 2024/04
ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

ESTUDIO DE COLANGITIS BACTERIÉMICAS EN EL HOSPITAL DE SALAMANCA: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y DE MORBIMORTALIDAD

Código CEIm: PI 2024 02 1521 - TFG

del que es Investigador Principal Dña María Castellote Atienza
del Servicio de Medicina Interna

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

y resueltas las aclaraciones

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 26 de marzo de 2024

TURRION GOMEZ MARIA
DE LA CONCEPCION -
07986126C

Firmado digitalmente por
TURRION GOMEZ MARIA
DE LA CONCEPCION -
07986126C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica y responsable de seguridad y protección de datos)

Vicepresidente: Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. Mª Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Ética Asistencial); Dña. Mª del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaachea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca); Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección Hematología)