



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Características clínicas y microbiológicas de los episodios de colangitis aguda
en pacientes postoperados de derivación biliodigestiva por lesión benigna de
la vía biliar.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. DANIEL MANZUR SANDOVAL

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

ASESOR DE TESIS

DR. PEDRO TORRES GONZALEZ



MÉXICO., D.F. 2015.



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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

Subdirector de Servicios Médicos

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

Director de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ

Médico Adscrito de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Índice:

I.	Agradecimientos.	2
II.	Marco teórico y antecedentes.	3 - 5
III.	Planteamiento del problema y justificación.	7
IV.	Metodología.	8-15
V.	Resultados.	16-24
VI.	Discusión.	25-27
VII.	Conclusiones.	28
VIII.	Referencias.	29-30
IX.	Anexos.	31

I. AGRADECIMIENTOS.

A mi familia.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

La lesión benigna de vía biliar (LBVB) es una entidad patológica relacionada principalmente a la instrumentación de la vía biliar (endoscópica y/o quirúrgica) y con menor frecuencia a procesos inflamatorios relacionados a pancreatitis aguda o crónica, colelitiasis, coledocolitiasis, colangitis esclerosante, estenosis del esfínter de Oddi, así como infecciones o infestaciones parasitaria de las vías biliares. Hasta el 80% de las LBVB ocurren durante la realización de colecistectomía, la cual es actualmente una de las cirugías más realizadas. (1) La frecuencia de LBVB se duplica si la colecistectomía se realiza por técnica laparoscópica (0.16 a 2.35% vs 0.07 a 0.9%). (2-5)

El tratamiento de la LBVB es la corrección quirúrgica mediante la realización de una derivación biliodigestiva (DBD), para la cual la técnica utilizada con mayor frecuencia es hepatoyeyunoanastomosis. El grupo quirúrgico de nuestro instituto reporta una tasa de resolución clínica y bioquímica de la colestasis de hasta 83% posterior al procedimiento. (6)

La colangitis aguda (CA) es un síndrome clínico caracterizado por fiebre, ictericia y dolor abdominal que resulta de la inflamación e infección de los conductos biliares. (7-11) Cada episodio de colangitis aguda tiene una mortalidad de hasta el 20% de según lo informado por algunas series. (12) El tratamiento consiste en realizar control del foco a través de la descompresión de la vía biliar, así como del inicio de una terapia antimicrobiana apropiada. La CA ocurre en la mayoría de las ocasiones como consecuencia de obstrucción de la vía biliar por cálculos los cuales obstruyen el flujo de la bilis y dicha estasis biliar predispone al desarrollo de infecciones. La obstrucción de la vía biliar tiene como consecuencia acumulación de bilis con efectos locales y sistémicos, e impide la correcta absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. Los eventos intermitentes y

crónicos de inflamación secundaria a estasis biliar generan fibrosis de las triadas portales y en última instancia daño hepático, cirrosis biliar secundaria e insuficiencia hepática. (1)

El cambio en la anatomía de la vía biliar como consecuencia de la DBD facilita el ascenso de los microorganismos debido a la pérdida de la función de los esfínteres naturales. Existen diversos factores mecánicos que protegen a la vía biliar de procesos infecciosos, entre ellos se encuentran el esfínter de Oddi y las uniones estrechas entre los hepatocitos que separan los canalículos biliares de los sinusoides hepáticos. (8) En los pacientes con DBD estos elementos se encuentran alterados lo que los predispone al desarrollo de CA. (13) Además, se ha demostrado que los pacientes con DBD pueden presentar una demora en el vaciamiento biliar lo que los hace susceptibles a la colonización biliar; (14, 15) en consecuencia, esto pudiese inducir cambios en el espectro clínico y microbiológico de los episodios de CA en este grupo de pacientes, así como en el patrón de resistencia a antimicrobianos.

Los microorganismos comúnmente aislados en los cuadros de CA son *Escherichia coli* (25-50%), *Klebsiella spp.* (15-20%), *Enterobacter spp.* (5-10%), y *Enterococcus spp.* (10-20%). El microorganismo anaerobio aislado con mayor frecuencia es *Bacteroides fragilis* por lo general en el contexto de una infección mixta. (21) En el caso de los pacientes con antecedente de DBD no han sido descritos los microorganismos causantes de los episodios de colangitis. Sin embargo, se considera que estos pudieran diferir respecto a los cuadros de colangitis por obstrucción litiásica, lo anterior debido a que estos enfermos presentan una alteración anatómica y funcional consecuencia del procedimiento quirúrgico, tienen mayor frecuencia de exposición a antibióticos de amplio espectro, además de manipulación más frecuente de la vía biliar así como profilaxis antimicrobiana lo cual puede modificar la microbiota de estos enfermos.

Actualmente las guías de manejo de sepsis abdominal de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), y las guías para el diagnóstico y tratamiento de colangitis aguda de Tokio en su última versión, recomiendan el iniciar tratamiento empírico con monoterapia con beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasa (ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-clavulanato) o una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) además de un antimicrobiano que proporcione cobertura contra anaerobios (p. ej. metronidazol). (16-17)

La infección nosocomial reciente o actual, la presencia de hospitalización en los 90 días previos, el uso de antibióticos dentro de los 90 días previos y el drenaje biliar externo se han descrito como factores de riesgo independientes para el aislamiento de bacterias multidrogasresistentes como causa de CA. Se ha descrito que la presencia de catéter de drenaje biliar es un factor de riesgo independiente de riesgo de bacteriemia asociada al episodio de CA. Las especies bacterianas que presentan resistencia ante estos factores de riesgo incluyen *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *Citrobacter spp* resistentes a cefalosporinas de 3era generación. (22) *Enterococcus spp*. y *Pseudomonas spp* se han aislado con más frecuencia en pacientes con prótesis biliares, infección nosocomial, tumores malignos, y con antecedente de antibioticoterapia reciente (25).

El diagnóstico microbiológico es complicado debido a la dificultad de obtener una muestra adecuada de la vía biliar, por lo cual, muchas de las series que reportan la microbiología de los episodios de colangitis, utilizan los hemocultivos para realizar estas descripciones, esto porque los cultivos de bilis, litos y prótesis biliares son positivos en más del 90% de los casos de colangitis aguda, con un crecimiento mixto de bacterias gramnegativas y grampositivas, las cuales en muchas ocasiones representan únicamente colonización de la vía biliar. Las bacterias más comúnmente aisladas son enterobacterias de origen colónico. (23) Esto pudiera no presentar mayor relevancia ni representar el espectro de

microorganismos patógenos en todos los casos ya que se pueden obtener crecimientos bacterianos mixtos en la bilis en ausencia de colangitis hasta en 40% de los casos. (24) Los episodios de CA se encuentran acompañados de bacteriemia de 20-80 % de los casos. (22) y representan la segunda causa más común de bacteriemia secundaria a una infección adquirida en la comunidad y la tercera causa más común de bacteriemia secundaria a una infección adquirida en el hospital. La presencia de aislamientos microbianos en bilis no establecen por sí mismos el diagnóstico de CA y es necesario la presencia de respuesta inflamatoria sistémica, colestasis clínica y bioquímica, así como evidencia imagenológica para establecer el diagnóstico CA aún en ausencia de aislamientos microbiológicos. (12)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

La CA es una complicación frecuente de los pacientes con antecedente de DBD por LBVB. En la actualidad no existen estudios de acerca de los factores asociados a CA en los pacientes PO de DBD por LBVB. Por otro lado, las características clínicas y microbiológicas de los episodios de CA en este grupo de pacientes no han sido descritas. El conocer los factores asociados y las características clínicas y microbiológicas de los episodios de CA en pacientes con DBD por LBVB permitirá seleccionar un esquema antimicrobiano empírico apropiado y orientar el abordaje diagnóstico.

IV. METODOLOGÍA.

1. HIPOTESIS.

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de colangitis aguda en los pacientes PO de DBD por LBVB.

2. OBJETIVOS.

a) Objetivo principal.

1. Describir los factores de riesgo asociados al desarrollo de colangitis aguda en los pacientes PO de DBD.

b) Objetivos Específicos.

1. Determinar la prevalencia de colangitis aguda de acuerdo a los criterios de Tokio posterior a la realización de DBD por LBVB.
2. Determinar la tasa de recurrencia de colangitis aguda en los pacientes postoperados de DBD por LBVB.
3. Determinar la prevalencia de bacteriemias asociadas a episodios de colangitis aguda.
4. Determinar las características clínicas y microbiológicas en los pacientes con colangitis aguda y DBD por LBVB.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio casos y controles.

4. POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Pacientes postoperados de DBD por LBVB tratados en el INCMNSZ desde enero de 2001 hasta diciembre de 2014.

Casos: Pacientes seguimiento en la cohorte identificados con Colangitis Aguda según los criterios de Tokio posterior a DBD por LBVB

Controles: Pacientes en seguimiento en la cohorte de pacientes PO DBD por LBVB episodios de CA.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

a) Criterios de inclusión.

1. Hombres y mujeres con edad \geq 16 años.
2. Admitidos al INCMNSZ a partir de enero de 2001 hasta diciembre de 2014.
3. Antecedente de derivación DBD por LBVB.
4. Colangitis aguda definitiva o probable según los criterios diagnósticos de Tokio 2013 posterior al procedimiento quirúrgico.

b) Criterios de exclusión.

1. Pacientes con DBD y obstrucción maligna de la vía biliar.
2. Pacientes con DBD y colangitis esclerosante primaria.
3. Pacientes con DBD y otra causa de estenosis benigna (síndrome de Mirizzi, quistes de colédoco).
4. Presencia de otro foco infeccioso concomitante (*p. ej.* neumonía, infección de vías urinarias, infección asociada a catéter).

c) Criterios de eliminación.

1. Datos incompletos en el expediente clínico.

6. DEFINICIÓN DE VARIABLES

a) Variable dependiente principal:

Colangitis aguda. Se define como síndrome clínico caracterizado por fiebre, ictericia y dolor abdominal que resulta de la inflamación e infección de los conductos biliares. Se clasifica como definitiva si cumple con criterios de inflamación, colestasis e imagen según los criterios de Tokio del 2013 (ver Anexo 1).

b) Variables independientes:

Edad. Cuantitativa.

Sexo. Cualitativa dicotómica. Masculino o femenino.

Peso. Cuantitativa.

Talla. Cuantitativa.

IMC. Cuantitativa.

Latencia en años de LBVB a DBD. Cuantitativa. Tiempo transcurrido desde la lesión benigna de la vía biliar a la realización de la derivación biliodigestiva.

Procedimiento quirúrgico. Cualitativa dicotómica.

- Hepatoyeyunoanastomosis.
- Strasberg E.

Comorbilidades. Cualitativa dicotómica.

- Cáncer: sólido o hematológico.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Enfermedad renal crónica.

- Insuficiencia cardiaca crónica.
- Trasplante de órgano sólido.
- Trasplante de médula ósea.
- Neumopatía: asma, EPOC, fibrosis pulmonar.
- Cirrosis hepática: presencia de estudio de imagen previa al procedimiento donde se evidenciaran datos imagenológicos de hepatopatía crónica o la descripción en la nota quirúrgica por parte del cirujano de hígado nodular o con características de daño crónico macroscópico.
- Enfermedades reumáticas: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, escleroderma, dermatomiositis, polimiositis, osteoartritis.

Tiempo en meses *de DBD a episodio de colangitis aguda*. Cuantitativa.

Episodio de colangitis aguda. Cualitativa dicotómica.

Recurrencia de colangitis aguda. Cualitativa dicotómica. Se define en aquellos pacientes que presentaron más de un episodio de colangitis aguda.

Número de episodios de colangitis aguda. Cuantitativa.

Factores definitorios para colangitis asociada a cuidados de la salud. Cualitativa dicotómica.

- Dispositivo invasivo previo al internamiento.
- Historia de cirugía en 90 días previos.
- Hospitalización en 90 días previos.
- Hemodiálisis previa al internamiento.
- Residencia en sitio de cuidados especiales en los últimos doce meses.
- Uso de antibióticos en los 90 días previos al ingreso.

Clasificación. Cualitativa dicotómica.

- Adquirida en la comunidad. Aquella que no cumple criterios para colangitis asociada a cuidados de la salud.
- Asociada a cuidados de la salud. Aquella que presenta factores definitorios para colangitis asociada a cuidados de la salud.
- Colangitis definitiva. Aquella que presenta inflamación, colestasis y estudio de imagen compatible.
- Colangitis probable. Aquella que presenta inflamación, colestasis o estudio de imagen compatible.

Inflamación. Cualitativa dicotómica. Definida como la presencia de temperatura > 38°C, reporte de escalofríos, Leucocitos totales > 10,000 cel/mcl o menores de 4000 cel/mcl o proteína C reactiva > 1mg/dL.

Colestasis. Cualitativa dicotómica. Definida como presencia de bilirrubina total mayor o igual de 1.5 mg/dL, alanino aminotransferasa (ALT) mayor o igual de 78 UI, aspartato aminotransferasa (AST) mayor o igual de 58 UI, fosfatasa alcalina (FA) mayor o igual a 156 UI o gamma glutamil transpeptidasa (GGT) mayor o igual a 96 UI.

Realización de estudio de imagen. Cualitativa dicotómica.

- Ultrasonido.
- Colangiorresonancia magnética.
- Tomografía computada.
- Colangiografía percutánea.

Hallazgos patológicos en estudio de imagen. Cualitativa dicotómica.

- Dilatación.

- Estenosis.
- Litiasis.
- Stent.

Gravedad. Cualitativa dicotómica.

- Grado III. Nueva disfunción orgánica asociada (hipotensión que requiera $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ de dopamina o cualquier dosis de norepinefrina, alteración del nivel de consciencia, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, oliguria o Cr sérica $> 2 \text{mg/dL}$, INR > 1.5 o TP > 1.5 veces el control, plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$).
- Grado II. Dos o más de los siguientes; Leu $> 12,000/\text{mm}^3$ ó $< 4,000 \text{ mm}^3$, Fiebre $\geq 39 \text{ C}$, edad ≥ 75 años, bilirrubina total $\geq 5 \text{ mg/dL}$, hipoalbuminemia $< \text{LIN} \times 0.7$
- Grado I. no cumple criterios para II o III.

Sepsis grave. Cualitativa dicotómica. Presencia de disfunción orgánica asociada a infección sistémica.

Choque séptico. Cualitativa dicotómica. Hipotensión refractaria a líquidos en el contexto de infección sistémica con necesidad de uso de agentes vasopresores.

Requerimiento de ventilación mecánica. Cualitativa dicotómica.

Foco infeccioso asociado. Cualitativa dicotómica. Infección de vías urinarias, neumonía, infección asociada a catéter.

Realización de hemocultivos. Cualitativa dicotómica.

Realización de cultivos de líquido biliar. Cualitativa dicotómica.

Duración de la hospitalización. Cuantitativa.

Estancia en UTI/Pisito. Cualitativa dicotómica.

Control de foco. Cualitativa dicotómica.

- CPRE.
- Drenaje percutáneo.
- Quirúrgico.

Curación clínica. Cualitativa dicotómica. Desaparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción orgánica tras completar esquema antibiótico y manejo médico.

Mortalidad a los 30 días: cualitativa dicotómica.

Años sin seguimiento: cuantitativa.

7. RECOPIACION DE LA INFORMACIÓN.

A partir de la base de datos del servicio de cirugía hepática, pancreática y biliar se identificaron los expedientes de todos los pacientes sometidos a DBD por LBVB. Se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes PO de DBD por LBVB tratados en el INCMNSZ desde enero de 2001 hasta diciembre de 2014. Los datos clínicos relevantes, así como las comorbilidades, episodio índice de colangitis, clasificación del episodio, recurrencia, aislamientos microbiológicos en hemocultivos y/o cultivo de líquido biliar, patrón de susceptibilidad a antimicrobianos, gravedad del episodio de colangitis, tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad fueron recolectados en un cuestionario diseñado específicamente para el estudio. El formato de recolección de datos consiste en una lista de cotejo que evalúa las comorbilidades, fármacos, factores de riesgo para patógenos multidrogosresistentes del paciente previas al procedimiento, así como gravedad del episodio de colangitis al ingreso hospitalario, antibioticoterapia empírica instalada, aislamientos microbianos, desescalamiento y método de control de foco.

8. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se ingresaron los datos usando el programa STATA versión 11.2 (StataCorp LP, Texas, USA). Se empleó estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población de estudio. Se empleó mediana como medida de tendencia central en las variables continuas y desviación estándar o intervalos intercuartilares para determinar la dispersión, dependiendo de la distribución de las variables. Las variables dicotómicas o categóricas se informaron como proporciones. Para la comparación de variables entre los grupos se aplicaron las pruebas *t* student o U de Mann Whitney según correspondió y Chi cuadrada de Pearson en el caso de las dicotómicas o categóricas.

9. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO.

La toma de los cultivos se realizó según el protocolo de laboratorio instaurado en el INCMNSZ, el cual es el siguiente: los hemocultivos y líquidos de sitios estériles se inoculan en los frascos del sistema automatizado BACTEC alert. Posterior a la detección como hemocultivo positivo, se realizó un subcultivo en agar sangre, chocolate y McConkey. La identificación y susceptibilidad de los microorganismos se realizó con el sistema Vitek 2 (Biomeraux, Durham NC).

V. RESULTADOS.

Se identificaron 541 pacientes PO de DBD por LVBV. De estos, 65 pacientes que presentaron episodios de colangitis aguda y 27 pacientes presentaron más de un episodio (41.5% del total de pacientes con diagnóstico de colangitis aguda), la latencia de la DBD al episodio de colangitis aguda fue de 41.76 meses (8.8-66.72 *RIC* 25-75%) La mediana de edad de los pacientes sometidos a este procedimiento fue de 39 años (30-48 *RIC* 25-75%), predominando el sexo femenino (79.7%), con un tiempo de 6.72 meses entre la LBVB a la DBD (3.6-34.68 *RIC* 25-75%). La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 0. El procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia fue la hepatoyeyunoanastomosis en 98.1% de los casos. 28 pacientes presentaban diagnóstico asociado de diabetes mellitus tipo 2 previo al procedimiento (5.1%) y 9 pacientes (1.6%) presentaban diagnóstico de cirrosis hepática. El resto de los resultados del análisis demográfico se describen en la **tabla 1**. En la comparación entre los pacientes que desarrollaron colangitis y los que no presentaron episodios destaco una mediana de edad mayor al diagnóstico en los pacientes que desarrollaron episodios de colangitis (42 años vs 38 años, p 0.07), un peso menor (57 kg vs 60 kg, p 0.23), un IMC menor (23.2 vs 24, p 0.05), una latencia en años desde la LBVB a la DBD más prolongada (1.1 años vs 0.51 años, p 0.02), y un índice de comorbilidad de Charlson mayor a 3 puntos presente de manera más frecuente (11.9% vs 6.1%, p 0.07). El 8.9% de los pacientes con colangitis y en 0.6% de los pacientes que no desarrollaron episodios (p <0.05) (ver **tabla 6**). En el análisis multivariado de los factores de riesgo en las dos poblaciones (pacientes que desarrollaron episodios de colangitis aguda y los que no desarrollaron episodios), el IMC presento un odds ratio (OR) de 0.96 (IC 95% 0.90-1.07, p 0.39), la edad un OR de 1.01 (IC 95% 1.00-1.03, p 0.03), el índice de Charlson mayor a 3 un OR de 0.25 (IC 95% 0.03-1.88, p 0.181), y el antecedente de cirrosis hepática un OR de 34.47 (IC 95% 2.87-412.75, p 0.05) (ver **tabla 7**).

1. Diagnóstico y clasificación de pacientes con colangitis aguda.

De los 541 pacientes PO de DBD por LBVB, 65 pacientes presentaron episodios de colangitis aguda de acuerdo a los criterios de Tokio del 2013, para un total de 110 episodios. Solo se tomaron en cuenta aquellos episodios documentados en el expediente clínico y se consideraron los episodios en los que se dio manejo ambulatorio y aquellos en los que se refirió al paciente a otro centro por falta de espacio físico. El 28.8% de los episodios de colangitis fueron asociados a cuidados de la salud y el 71.1% de los episodios fueron adquiridos en la comunidad. El 49% de los episodios se clasificaron como definitivos y el 50.9% como probables. Dos episodios no presentaron evidencia de inflamación pero presentaban colestasis e imagen compatible, por lo que se les dio manejo médico y antimicrobiano de colangitis aguda y para fines de este estudio se definieron como probables. Las características que definieron con mayor frecuencia al episodio como asociado a cuidados de la salud fueron la presencia de drenaje biliar percutáneo en 18.1%, la hospitalización en los 90 días previos en 11.8% y el uso de antibióticos en los 90 días previos en 5.4% de los episodios. En cuanto a la gravedad de los episodios de colangitis, 10% del total de episodios de colangitis fueron graves, 44.5% de los episodios fueron moderados y 45.4% fueron leves. Un total de 11 pacientes (10%) presentaron criterios de sepsis grave y 7 pacientes (6.3%) de choque séptico. La mediana de estancia hospitalaria fue de 10 días (ver **tabla 2**).

2. Manifestaciones clínicas al ingreso de los episodios de colangitis aguda.

De los datos al interrogatorio y exploración física al diagnóstico del episodio de CA, en 20.9% de los ocasiones se reportó antecedente de fiebre mayor de 38°, 88.1% de los pacientes presentaron dolor abdominal difuso, 46.3% dolor en hipocondrio derecho, 48.1% escalofríos, 3.6% alteración del estado de alerta, 35.4% ictericia y 1.8% oliguria. En cuanto a los signos vitales al ingreso la mediana de TAS fue de 100 mm/Hg (97-127

mm/Hg *RIC 25-75%*), la mediana de TAD fue de 70 mm/Hg (60-70 mm/Hg *RIC 25-75%*), la mediana de FC fue de 80 lpm (72-92.5 lpm *RIC 25-75%*) y la mediana de temperatura de 36.8°C (36-37.5°C *RIC 25-75%*) (ver **tabla 3**).

3. Estudios de laboratorio al ingreso de los episodios de colangitis aguda.

En los estudios de laboratorio al ingreso al servicio de urgencias destacó una mediana de leucocitos totales (miles/microlt) de 10.6 (7.4-13.5 *RIC 25-75%*), con una disminución de estos a 6.5 (5.5-7.9 *RIC 25-75%*) a las 72 hrs del inicio de manejo médico. La mediana de creatinina al ingreso fue de 0.7 mg/dL (0.58-0.82 *RIC 25-75%*), con una creatinina en los 6 meses previos de 0.6 mg/dL (0.5-0.7 *RIC 25-75%*). En 98.1% de los episodios se cumplieron criterios clínicos de colestasis, siendo el más constante la presencia de elevación de fosfatasa alcalina, la cual se presentó en 80% de los episodios, siendo la mediana de 401 UI (223-619 *RIC 25-75%*). Cabe mencionar que la FA previa en los pacientes se encontraba elevada por encima de los valores de referencia, con una mediana de 381 UI (210-583 *RIC 25-75%*) en esta población. El análisis gasométrico en los individuos a los que se les realizó gasometría arterial (n=5) al ingreso mostro una mediana de pH de 7.41, paO₂ de 66 mm/Hg y lactato de 1.9 mmol/L, los cuales se encuentran dentro de los parámetros de referencia para un individuo a la altura de la ciudad de México. Para el resto de los estudios de laboratorio al ingreso ver la **tabla 3**.

4. Estudios radiológicos realizados y hallazgos al ingreso de los episodios de colangitis aguda.

En el 92.7% de los casos se realizó estudio de imagen (102 episodios), siendo el realizado de manera más frecuente el ultrasonido de hígado y vías biliares (49%), seguido de la tomografía computarizada (33.3%), siendo la colangiografía percutánea el menos frecuente (7.8%). El hallazgo más frecuente encontrado en los estudios de imagen fue

dilatación de la vía biliar en 54.9% de los casos, seguido de la presencia de abscesos pericolangíticos en 15.6% de las ocasiones y litiasis en 3.9% (ver **tabla 4**).

5. Características microbiológicas de los episodios de colangitis aguda.

De los 110 episodios de colangitis aguda en pacientes PO de DBD por LBVB, en 33 episodios hubo aislamiento microbiano en hemocultivo o cultivo de la vía biliar (30%), con aislamiento de más de un germen en 8 episodios (7.2%). En 82 de los episodios se llevó a cabo la toma de hemocultivos (74.5% del total de episodios), de estos 82 hemocultivos, en 28 de ellos se obtuvo aislamiento, para una tasa de positividad de hemocultivos de 31.1%, mientras que se realizó cultivo de líquido biliar en 10 episodios solamente (12.1% del total de episodios), siendo positivo en todas las ocasiones. Se aislaron bacterias de la familia Enterobacteriaceae en 96.9% de los episodios con aislamiento (32 episodios), siendo *E. coli* la bacteria aislada con mayor frecuencia (87.8% de los episodios), seguido de *Klebsiella spp* en 12.2% de las ocasiones (4 episodios). En 33.3% de los episodios con aislamiento se presentó aislamiento de enterobacterias con beta lactamasa de espectro extendido (BLEE). En el 27.2% de los episodios destacó la presencia de cocos gram positivos, siendo estos multidrogosresistentes en 6% de los episodios (ver **tabla 5**).

Tabla 1. Características demográficas de pacientes PO DBD por LBVB 2001-2014 (datos previos a la DBD) (n=541).

Característica	Mediana n/N	RIC 25-75% %
Femenino (%)	431/541	79.7
Edad (años)	39	30-48
Peso (kg)	60	51.5-68.5
Talla (mts)	1.56	1.51-1.63
IMC	23.96	21.45-27.16
Latencia de LBVB a DBD (años)	0.56	0.3-2.89
Índice de Charlson	0	0-0
PO Hepatoyeyunoanastomosis (%)	531/541	98.1
Strasberg E (%)	317/541	58.8
DM2 (%)	28/541	5.1
Cirrosis hepática (%)	9/541	1.6
Antecedente de cáncer (%)	5/541	0.9

Tabla 2. Diagnóstico, clasificación y gravedad de episodios de colangitis aguda en los pacientes PO DBD por LBVB 2001-2014.

Característica	Mediana n/N	RIC 25-75% %
Pacientes con diagnóstico de colangitis aguda (%)	65/110	12.0
Pacientes con colangitis aguda recurrente (> 1 episodio) (%)	27/65	41.5
Latencia DBD a colangitis (años)	3.48	0.74-5.56
Episodios de colangitis asociada a cuidados de la salud (%)	32/110	28.8
Episodios de colangitis adquirida en la comunidad (%)	78/110	71.1
Colangitis definitiva (%)	54/110	49.0
Colangitis probable (%)	56/110	50.9
Grado III (grave) (%)	11/110	10
Grado II (moderada) (%)	49/110	44.5
Grado I (leve) (%)	50/110	45.4
SOFA	0	0-0
Sepsis grave (%)	11/110	10
Choque séptico (%)	7/110	6.3
Estancia hospitalaria (días)	10	6-16

Tabla 3. Datos clínicos y de laboratorio de los episodios de colangitis aguda al ingreso al área de urgencias.

Característica	Mediana n/N	RIC 25-75% %
<i>Temp > 38°C (%)</i>	23/110	20.9
<i>Dolor abdominal difuso (%)</i>	97/110	88.1
<i>Dolor en hipocondrio derecho (%)</i>	51/110	46.3
<i>Escalofríos (%)</i>	53/110	48.1
<i>Anorexia (%)</i>	6/110	5.4
<i>Nausea y vómito (%)</i>	47/110	42.7
<i>Alteración del estado de alerta (%)</i>	4/110	3.6
<i>Ictericia (%)</i>	39/110	35.4
<i>Oliguria (%)</i>	2/110	1.8
<i>Leucocitos totales al ingreso (miles/microt)</i>	10.26	7.4-13.5
<i>Leucocitos totales a las 72 hrs de manejo médico (miles/microt)</i>	6.5	5.5-7.9
<i>Plaquetas (miles/microt)</i>	197	142.5-267
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.5	10.9-13.8
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0.7	0.58-0.82
<i>Creatinina basal (mg/dL)</i>	0.6	0.5-0.7
<i>Procalcitonina (ng/ml) (n=3)</i>	3.3	0.3-12.6
<i>Lactato (mmol/L) (n=5)</i>	1.9	1.3-2.3
<i>paO2 (mm/Hg) (n=4)</i>	66	55.5-71.5
<i>Bilirrubina total (BT) (UI)</i>	2.6	1.3-6.03
<i>BT previo (UI)</i>	1.09	0.68-2.85
<i>Alanino aminotransferasa (ALT) (UI)</i>	74.5	40.5-159.5
<i>ALT previa (UI)</i>	62	35-114

Aspartato aminotransferasa (AST) (UI)	71	44.5-114.5
AST previa (UI)	60	35-95
Fosfatasa alaclina (FA) (UI)	404	223-619
FA previa (UI)	381	210-583

Tabla 4. Estudios de imagen y hallazgos radiológicos en episodios de colangitis aguda.

Característica	Mediana n/N	RIC 25-75% %
Realización de estudio de imagen (%)	102/110	92.7
Ultrasonido (USG) (%)	50/102	49.0
Colangiorresonancia magnética (CRM) (%)	11/102	10.7
Tomografía computada (TC) (%)	34/102	33.3
Colangiografía (%)	8/102	7.8
Dilatación de la vía biliar (%)	56/102	54.9
Abscesos pericolangíticos (%)	16/102	15.6
Estenosis (%)	0/102	0
Litiasis (%)	4/102	3.9

Tabla 5. Resultados microbiológicos.

Característica	Mediana n/N	RIC 25-75% %
<i>Hemocultivos realizados (%)</i>	82/110	74.5
<i>Hemocultivos positivos (%)</i>	28/82	31.1
<i>Cultivo biliar realizado (%)</i>	10/82	12.1
<i>Cultivo biliar positivo (%)</i>	10/10	100
<i>Colangitis con asilamiento (%)</i>	33/110	30
<i>Colangitis polimicrobianas (%)</i>	8/110	7.2
<i>Enterobacterias (%)</i>	32/33	96.9
<i>E. coli (%)</i>	29/33	87.8
<i>Klebsiella spp (%)</i>	4/33	12.2
Complejo Enterobacter (%)	2/33	6.0
<i>Morganella spp (%)</i>	1/33	3.0
<i>Proteus vulgaris (%)</i>	1/33	3.0
<i>Enterobacterias BLEE (%)</i>	11/33	33.3
<i>Cocos gram + (%)</i>	9/33	27.2
<i>Enterococcus faecalis (%)</i>	2/33	6.0
<i>Enterococcus faecium (%)</i>	1/33	3.0
<i>Cocos gram + resistentes (%)</i>	2/33	6.0

Tabla 6. Comparación entre características demográficas y clínicas pacientes PO DBD por LBVB en pacientes con y sin episodios de colangitis aguda.

Característica	Total (n=541)	Colangitis (n=65)	No colangitis (n=476)	p
	n/N (%) Mediana (RIC 25-75%)	n/N (%) Mediana (RIC 25-75%)	n/N (%) Mediana (RIC 25-75%)	
Edad	39 (30-49)	42 (33-52)	38 (30-49)	0.07
Sexo (Masculino)	110/541 (20.3)	16/67 (23.8)	94/474 (19.8)	0.41
Peso	60 (52-68)	57 (50-71)	60 (52-68)	0.23
Talla	1.56 (1.51-1.63)	1.57 (1.52-1.64)	1.56(1.51-1.63)	0.26
IMC	23.9 (21.4-27.1)	23.2 (20.5-26.9)	24.0 (21.6-27.1)	0.05
Latencia LBVB - DBD	0.55 (0.09-2.71)	1.1 (0.24-3.3)	0.51 (0.09-2.55)	0.02
Indice de Charlson > 3	37/541 (6.84)	8/67 (11.9)	29/474 (6.1)	0.07
HYA	531/541 (98.1)	65/67 (97.01)	466/474 (98.31)	0.46
Strasberg E	317/539 (58.81)	36/65 (55.38)	281/474 (59.2)	0.54
DM2	28/541 (5.1)	3/67 (4.4)	25/474 (5.2)	0.78
Cirrosis hepática	9/541 (1.6)	6/67 (8.9)	3/474 (0.6)	<0.05
Ant. cancer	5/541 (0.9)	1/67 (1.4)	4/474 (0.8)	0.6

Tabla 7. Características clínicas asociadas al desarrollo de episodios de colangitis aguda en pacientes PO DBD por LBVB.

<i>Característica</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>
IMC	0.96 (0.90-1.07)	0.39
Edad	1.01 (1.00-1.03)	0.03
Charlson >3	0.25 (0.03-1.88)	0.181
Cirrosis hepática	34.47 (2.87-412.75)	0.005

VI. DISCUSIÓN.

En el presente estudio se describieron las características clínicas de los pacientes con episodios de colangitis aguda posterior a la realización de DBD por antecedente de LBVB.

El predominio del sexo femenino se relaciona con una mayor frecuencia de pacientes que se sometían a este procedimiento dado la mayor proporción de casos de coletitiasis sintomática y asintomática en esta población. La mayoría de los pacientes eran previamente sanos, como lo demuestra la mediana del índice de comorbilidad de Charlson (0). Los pacientes que presentaron cuadros de colangitis aguda durante el seguimiento presentaron un menor IMC así como un tiempo mayor transcurrido entre la lesión de la vía biliar y la reparación quirúrgica. Estos factores pudieran estar en relación a la presencia de bilis colonizada con alteraciones fisicoquímicas produciendo lodo, microlitos colonizados o litiasis que impiden el funcionamiento adecuado de la vía biliar. (28) En el análisis multivariado, solo la edad y la cirrosis presentaron significancia estadística como factores de riesgo para el desarrollo de colangitis aguda, esta última pudiera estar en relación a la inmunosupresión de los pacientes cirróticos consecuencia de la disminución de la actividad macrofágica y síntesis de prostaglandinas y otras citocinas proinflamatorias. (29)

El procedimiento quirúrgico que se realizó con más frecuencia fue la hepatoyeyunoanastomosis, dado que es con el que se cuenta con experiencia en el instituto. En cuanto a los episodios de colangitis aguda, casi el 30% fueron asociados a cuidados de la salud, siendo el factor predominante la presencia de drenaje biliar percutáneo, este en el contexto de disfunción de la DBD.

En la mitad de los episodios se cumplen criterios de inflamación, colestasis y radiológicos, pero en la otra mitad (episodios probables), solo se cumplían dos criterios, ya fuera por la

no realización de estudio de imagen (en ocho casos) o por que no se evidencio algún hallazgo radiológico definitorio de colangitis en el estudio de imagen. Esto pudiera estar en relación con la permeabilidad de la derivación, por lo que la colangitis estaría causada por un mecanismo puramente ascendente, a diferencia de otras entidades en las que existe obstrucción franca (litiasis, tumoraciones, etc). Sería por tanto importante que en estos pacientes se pudiera establecer el diagnóstico de colangitis aguda en presencia de inflamación y colestasis, aún en ausencia de dilatación de vía biliar, ya que como se ha explicado, en estos pacientes se puede producir colangitis sin estenosis y por tanto estar ausente la dilatación. (28)

Llamo la atención que la mayoría de los episodios eran leves o moderados, lo cual pudiera estar en relación a la edad de los pacientes (jóvenes), la ausencia de comorbilidades y de obstrucción total de la vía biliar. (30)

Muchos de los episodios clasificados como graves se definían por la coagulopatía, la cual era difícil de dilucidar si era consecuencia de disfunción orgánica (hematológica) o por la propia colestasis, encontrándose la mayoría de los pacientes con estabilidad hemodinámica. Los síntomas y signos reportados de manera más constante fueron la presencia de dolor abdominal difuso en 88.1% de los episodios, dolor en hipocondrio derecho en 46.3% de los episodios, escalofríos en el 48.1% e ictericia en el 35.4%, siendo el reporte de la fiebre más constante por encima de reportes clásicos. (26) En los estudios de laboratorio al ingreso destaco la mediana de leucocitos totales de 10.6 (miles/microlt) y la ausencia de lesión renal aguda al ingreso, lo que de nueva cuenta habla de la estabilidad clínica de los pacientes. Casi en la totalidad de los pacientes se cumplieron criterios de colestasis por laboratorio (98.1%), destacando la fosfatasa alcalina, la cual se encuentra elevada de manera basal en la mayoría de los pacientes, esto en relación a la alteración estructural de la vía biliar consecuencia del procedimiento quirúrgico. (31) El

estudio de imagen realizado con mayor frecuencia fue el ultrasonido, esto probablemente en relación a la disponibilidad, y el hallazgo de dilatación de la vía biliar se presentó solo en la mitad de los casos, de nueva cuenta por la probabilidad de que el mecanismo es ascendente en relación con los cambios estructurales y funcionales anatómicos en la DBD y no por la presencia de obstrucción (siendo la obstrucción más constante en las litiásicas y obstrucciones malignas). El porcentaje de abscesos pericolangíticos igualmente fue bajo (15.6%), lo que pudiera estar en relación a la permeabilidad de la DBD en la mayoría de los casos, a diferencia de hasta el 31% que ha sido reportado en la colangitis aguda por obstrucción benigna y malignidad. (32) La distribución de los aislamientos bacterianos fue muy similar a la de los aislamientos en las colangitis agudas adquiridas en la comunidad por litiasis, y que generalmente corresponden a enterobacterias intestinales. El porcentaje de aislamientos BLEE supera ampliamente el porcentaje reportado en otras series de colangitis aguda, donde en las series más grandes con coledocolitiasis y obstrucción maligna se ha encontrado un porcentaje de enterobacterias BLEE del 14.8%, lo que pudiera estar en relación al mayor antecedente de manipulación de la vía biliar (endoscópica, percutánea o quirúrgica), hospitalizaciones y uso de antibióticos en relación a otras poblaciones de pacientes que presentan colangitis aguda. (27)

VII. CONCLUSIONES.

Los pacientes PO de DBD por LBVB tienen un riesgo aumentado de presentar episodios de colangitis aguda esto consecuencia de las alteraciones estructurales y funcionales asociadas al procedimiento quirúrgico. El comportamiento de la microbiología es muy similar al de las otras poblaciones descritas de pacientes con colangitis aguda adquirida en la comunidad pero destaca la mayor frecuencia de aislamiento de enterobacterias BLEE. El antecedente de cirrosis hepática previa al procedimiento quirúrgico se estableció como un factor de riesgo asociado al desarrollo de colangitis en los pacientes PO de DBD por LBVB.

VIII.BIBLIOGRAFIA.

1. Mercado, MA. Manejo de las estenosis benignas y malignas de las vías biliares, *Revista de Gastroenterología de México*, 2011; 76 (2): 120-125.
2. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995;180:101-125.
3. Mercado, MA, Domínguez I. Manejo posoperatorio en derivación biliodigestiva por lesión iatrógena de vía biliar *Revista de Gastroenterología de México*, 2008; 73 (1): 21-28.
4. Ahrendt AS, Pitt HA. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract *World J Surg* 2001;25:1360-1365.
5. Fletcher DR, Hobbs MST, Tan P, et.al. Complications of cholecystectomy: risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography: a population-based study. *Ann Surg* 1999;229:449-457.
6. Mercado, MA. Lesión iatrógena de la vía biliar. Experiencia en la reconstrucción en 180 pacientes, *Revista de Gastroenterología de México*. 2002; 67 (4): 245-249.
7. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013;20(1):8-23.
8. Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) cholangitis. *Infectious disease clinics of North America*. 2000;14(3):521-46.
9. Sinanan MN. Acute cholangitis. *Infectious disease clinics of North America*. 1992;6(3):571-99.
10. Gigot JF, Leese T, Dereme T, Coutinho J, Castaing D, Bismuth H. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Annals of surgery*. 1989;209(4):435-8.
11. Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(5):557-65.
12. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(5):548-56.
13. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World journal of pediatrics : WJP*. 2008;4(1):9-14.
14. Hsieh CS, Huang LT, Huang CC, Wu JJ, Chuang JH. Bacteria ascend to liver from the bilioenteric conduit after choledochojejunostomy in the cholestatic rat. *Pediatric surgery international*. 2003;19(11):699-702.
15. Lygidakis NJ. Incidence of bile infection in patients with choledocholithiasis. *The American journal of gastroenterology*. 1982;77(1):7-12.
16. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. 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: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(2):64-133.
17. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences*. 2013;20(1):60-70.
 18. Shimada K, Noro T, Inamatsu T, Urayama K, Adachi K. Bacteriology of acute obstructive suppurative cholangitis of the aged. *Journal of clinical microbiology*. 1981;14(5):522-526.
 19. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. *Journal of clinical microbiology*. 1989;27(10):2373-2375.
 20. Nielsen ML, Justesen T. Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1976;11(5):437-46.
 21. Lee JK, Park CW, Lee SH, Kang HW, Kwon JH, Kim JH, et al. Updates in bacteriological epidemiology of community-acquired severe acute cholangitis and the effectiveness of metronidazole added routinely to the first-line antimicrobial regimen. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2013;19(6):1029-34.
 22. Young KS, The Clinical Epidemiology and Outcomes of Bacteremic Biliary Tract Infections Caused by Antimicrobial-Resistant Pathogens, *American Journal of Gastroenterology*, 107(3):473-83.
 23. van den Hazel SJ, Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clinical Infectious Disease*. 1994; 19(2):279.
 24. Begley M, The interaction between bacteria and bile, *Federation of European Microbiological Societies, Microbiology Reviews*, 2005;29: 625-651.
 25. Won Park J, How to interpret the bile culture results of patients with biliary tract infections, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2014) 38, 300-309
 26. C. M. Lo, Edward C. S. Lai, Causes and clinical manifestations of severe acute cholangitis, *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 1996, Volume 3, Issue 1, pp 9-11.
 27. Ja Chung Goo et al, Extended Spectrum- β -Lactamase or Carbapenemase Producing Bacteria Isolated from Patients with Acute Cholangitis, *Clin Endosc*. 2012 Jun; 45(2): 155–160.
 28. Mercado, MA, et al. El índice de masa corporal como factor de riesgo para complicaciones posteriores a una derivación biliodigestiva por lesión benigna de la vía biliar, *Cir Gen* 2010;32:149-154.
 29. Fierer, J. & Finley, F. Deficient serum bactericidal activity against *Escherichia coli* in patients with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.* 63, 912–921 (1979).
 30. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432–1440.
 31. TW Warnes, Intestinal alkaline phosphatase in bile: evidence for an enterohepatic circulation, *Gut*, 1981, 22, 493-498.
 32. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC: Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1990; 212:655–662.

IX. ANEXOS.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de colangitis aguda de acuerdo al consenso de Tokio de 2013.

A) *Inflamación sistémica.*

- A1- Fiebre y/o escalofríos.
- A2- Evidencia de respuesta inflamatoria por laboratorios (leucocitosis o leucopenia, aumento de proteína C reactiva > 1mg/dL)

B) *Colestasis.*

- B1- Ictericia.
- B2- Pruebas de funcionamiento hepático anormales (BT > 2 mg/dL, FA, ALT, AST y GGT 1.5 STD por encima del límite superior normal).

C) *Imagen.*

- C1- Dilatación de la vía biliar.
- C2- Evidencia de etiología (estenosis, lito, stent, etc.).