



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE PACIENTES
CON COLANGITIS Y ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA EN UN
HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL**

**TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DRA. ABISAI ARELLANO TEJEDA
RESIDENTE DE 3er AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI**

**abisaiaretej@gmail.com
Teléfono: 56 27 69 00 Ext 22462**

**TUTOR:
DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
PEDIÁTRICA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI**

**drdanielpacheco@gmail.com
Teléfono: 56 27 69 00 Ext 22463**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen	1
Marco teórico	
Justificación	2
Pregunta de investigación	
Hipótesis	6
Objetivos	
Material y Métodos	7
Variables	8
Aspectos éticos	9
Análisis estadístico	10
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	13
Cronograma	15
Hoja de recolección de datos	18
Referencias bibliográficas	20
	21
	22
	23

RESUMEN

Introducción: La colangitis aguda en niños es la complicación más común en pacientes con atresia de vías biliares (AVB) posterior a cirugía de Kasai (CK). El diagnóstico depende de síntomas clínicos, laboratorio, además de la falta de evidencia de infección en otro sitio. El tratamiento para los pacientes pediátricos con colangitis consiste en ayuno, fluidoterapia, y antimicrobianos intravenosos, así como la referencia oportuna a una unidad especializada donde exista atención pediátrica y quirúrgica. Existen pocos estudios que describan el comportamiento de la enfermedad en niños.

Objetivo: Describir las características clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con colangitis y enfermedad hepática crónica (EHC) atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Resultados: Se incluyeron 48 eventos de colangitis, ocurridos en 27 pacientes con un promedio de 1.77 eventos por paciente. La principal causa de la insuficiencia hepática correspondió a atresia de vías biliares (77.7%) de los cuales el 55.5 % fueron sometidos a un procedimiento de Kasai, con una edad promedio a su intervención a los 3.4 meses de edad. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (97.9%), incremento del perímetro abdominal (56.2%) dolor abdominal e incremento de ictericia (58.3%), otras manifestaciones como vómito y diarrea, sangrado de tubo digestivo y acolia ocurrieron en menor frecuencia (14.5%, 10.4% y 6.2% respectivamente). La alteración de estudios de laboratorio más frecuente fue la hiperbilirrubinemia directa, en un 100% de los episodios, con un intervalo de entre 0.92 a 32.9mg/dl, seguido de transaminasemia en el 95.8% de los episodios, y elevación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), siendo este último más importante en el grupo con antecedente de procedimiento Kasai con una $P= 0.02$ y 0.003 respectivamente para cada variable bioquímica. En el 79% de los episodios de colangitis no se aisló ningún microorganismo en los hemocultivos, *Escherichia coli* fue aislada en 4 episodios (7%) El promedio de días con cobertura antibiótica fue de 11 días (4-33 días), utilizando como monoterapia Piperacilina/tazobactam en más de un 50% de los episodios. Respecto al desenlace, 14.8% presentaron complicaciones durante su estancia intrahospitalaria, entre los que destacan peritonitis (2), abscesos hepáticos (2), falla renal aguda (1) y coagulación intravascular diseminada (1). Se reportaron un total de 9 muertes (18.7%) y el 41.7% de los pacientes fue egresado sin complicaciones.

Conclusiones: La mayoría de pacientes que cursaron con eventos de colangitis, tenían diagnóstico de atresia de vías biliares con antecedente de procedimiento Kasai. Las características clínicas y de laboratorio, fueron similares a lo reportado en la literatura mundial para la edad pediátrica, sin embargo, difieren de los hallazgos en la población adulta, donde lo más común es encontrar tríada de Charcot (ictericia, dolor abdominal, fiebre). La identificación de agente etiológico en hemocultivos se obtuvo en 21% de los episodios, siendo *Escherichia coli* el agente etiológico más común. El porcentaje de éxito terapéutico fue alto, en un 41.7%, sin embargo, también lo fue el porcentaje de recurrencias (39.5%) y mortalidad de hasta 18.7%.

MARCO TEÓRICO

La colangitis aguda se caracteriza por la inflamación e infección aguda del sistema biliar, que incrementa la carga bacteriana y la presión intraductal, lo que favorece la traslocación bacteriana y de endotoxinas hacia el drenaje linfático y vascular que puede desencadenar condiciones fatales, como abscesos hepáticos o sepsis (1). El primer reporte lo realiza Charcot en 1877, refiriéndose a un cuadro de dolor abdominal, fiebre e ictericia, denominándolo “fiebre hepática”, posteriormente Reynolds y Dargan en 1959 definen a la colangitis obstructiva aguda como un síndrome que consiste en la alteración del estado mental, letargia o choque, además de fiebre, ictericia y dolor abdominal (2).

Los factores principales en la patogénesis de colangitis están relacionados con la obstrucción del tracto biliar, con varias etiologías más comúnmente identificadas en adultos, como coledocolitiasis, estenosis benignas, estenosis malignas, colonización parasítica de vías biliares. No está claro como las bacterias ingresan al sistema biliar obstruido, y la gran mayoría son precedidas de intervenciones tales como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangiografía transhepática percutánea, u otros procedimientos quirúrgicos, que resultan en la pérdida de la fisiológica de la barrera entre el intestino y los conductos biliares (3,4)

La enfermedad hepática crónica en niños implica la modificación estructural hepática irreversible, que conlleva a complicaciones como cirrosis y muerte prematura, además de susceptibilidad secundaria a procesos infecciosos, nutricionales y hemorrágicos (5).

La colangitis infecciosa en niños es la complicación más común en pacientes con atresia de vías biliares (AVB) posterior a cirugía de Kasai, antes de los 2 años de edad el 70 a 90% de los pacientes habrán sufrido un episodio de colangitis aguda(6). Esta entidad es una de las principales causas de síndrome colestásico en la infancia, en especial durante el período neonatal, con una frecuencia estimada de un caso por cada 10000 a 15000 recién nacidos vivos (7,8), el manejo primario de esta patología involucra la operación de Kasai para reestablecer el flujo biliar. La colangitis ocurre en 30 a 60% de los pacientes que se someten a este procedimiento, lo que causa una elevada morbilidad y mortalidad (50% y 11-27% respectivamente) (8). El flujo biliar de inicio temprano, la ausencia de colangitis y la mejoría de las pruebas de función hepática, son factores de buen pronóstico en la evolución de estos pacientes (9)

Existe una correlación significativa entre el tiempo del primer cuadro de colangitis y la frecuencia de los episodios subsecuentes, entre más temprano se presente, los episodios de colangitis se esperan con mayor recurrencia (10). La presencia de colangitis posterior a procedimiento de Kasai se ha asociado con decremento de la supervivencia hasta 5 años, además de que cuadros repetitivos de colangitis, incrementan 3 veces el riesgo de falla temprana del procedimiento Kasai y necesidad en menor tiempo de trasplante hepático (11).

La colangitis puede dividirse de acuerdo al tiempo de aparición posterior a procedimiento de Kasai, definiéndose como *temprana* a la que ocurre en los primeros 6 meses después de la operación, y *tardía* con presentación posterior a 6 meses (12).

En el estudio de Lee y colaboradores, por ejemplo, reportan una frecuencia de colangitis en pacientes con AVB postoperados de Kasai del 64.3%. Con un promedio de 3.6 episodios por paciente, la estancia intrahospitalaria fue de 14.8 (2-64) días, y se estimó un costo aproximado de \$7369.02 USD por cada hospitalización debida a episodio de colangitis (13).

Para el diagnóstico de colangitis se requieren de manifestaciones clínicas tales como: fiebre, presencia o incremento de ictericia, acolia, dolor abdominal, y asociación con alteraciones bioquímicas, como elevación de la cuenta leucocitaria, incremento en los niveles séricos de bilirrubina directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), aspartatoaminotransferasa (AST) y alaninoaminotransferasa (ALT), sin haber evidencia de infección en otro sitio (14). La mayor parte de los pacientes con colangitis presentan dilatación de la vía biliar intrahepática, por lo que los estudios de imagen convencionales como ultrasonido y tomografía son de utilidad, en fechas recientes la colangiopancreatografía por resonancia magnética, provee una visualización completa del tracto biliar, mostrando datos típicos de distensión de vías biliares, consistentes con colangitis, secundario a cuadros infecciosos recurrentes (10).

En el año 2013 se realizó la última revisión de las guías de Tokio (GT 2013) para el diagnóstico de colangitis, se muestra en la tabla 1 y la clasificación de la severidad de la enfermedad, se detalla en la tabla 2 (15), sin embargo a pesar de que esta clasificación se diseñó para población adulta, puede resultar de utilidad para edades pediátricas.

Tabla 1: Criterios diagnósticos para colangitis aguda de acuerdo a GT 2013.

A. Respuesta inflamatoria sistémica	A-1: Fiebre y/o hipotermia
	A-2: Evidencia bioquímica: respuesta inflamatoria sistémica
B. Colestasis	B-1: Ictericia
	B-2: Evidencia bioquímica: función hepática anormal
C. Imagen	C-1: Dilatación biliar
	C-2: Evidencia de la etiología por imagen (estenosis, litiasis, compresión extrínseca, etc)
Sospecha diagnóstica: 1 A + 1 B o 1 C.	
Diagnóstico definitivo: 1 A + 1 B + 1 C.	

Tabla 2: Clasificación de la severidad de episodio de colangitis aguda de acuerdo a las GT 2013

Grado	I	II	III
	Leve	Moderada	Severa
Definición	No cumple criterios para establecerse como Grados II y III al momento del diagnóstico.	Colangitis aguda asociada con al menos 2 de las siguientes condiciones:	Colangitis aguda asociada con el inicio de disfunción de uno o más de los siguientes órganos/sistemas:
Criterios		<ol style="list-style-type: none"> 1. Cuenta leucocitaria anormal. 2. Fiebre de alto grado (>39°C) 3. Edad >75 años. 4. Hiperbilirrubinemia (BT >5mg/dl) 5. Hipoalbuminemia 	Disfunción: <ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiovascular(hipotensión que amerite apoyo aminérgico) 2. Neurológica (alteración del estado de conciencia) 3. Respiratoria (PaO₂/FiO₂<300) 4. Renal (Creatinina >2mg/dl) 5. Hepática (INR >1.5) 6. Hematológica (plaquetas <100000)

La colangitis aguda ascendente es causada con mayor frecuencia por flora entérica, los cultivos de bilis son positivos en un 80 a 100% de los casos, y es de etiología polimicrobiana entre 30 a 87% de los casos. El mismo germen es recuperado en hemocultivos y bilis en un 33 a 84% de los pacientes (3). Los agentes etiológicos responsables de esta patología son de origen intestinal. En el estudio retrospectivo de Wu y colaboradores, llevado a cabo de 1993 a 1998 en un hospital en Taiwán en población pediátrica, en un total de 37 pacientes, se identificó el agente etiológico a partir de hemocultivos en el 20.5% de los pacientes, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* (18.8%), seguido de *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. typhi*, observando un comportamiento similar a lo reportado en la literatura mundial (tabla 3) (14).

Tabla 3: Microbiología en colangitis ascendente aguda

MICROORGANISMO	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	54
<i>Enterococcus sp</i>	29
<i>Klebsiellasp</i>	24
<i>Pseudomonas sp</i>	24
<i>Staphylococcus</i>	21
<i>Acinetobacter sp</i>	18
<i>Enterobacter</i>	14
<i>Citrobacter</i>	9
<i>Anaerobios</i>	6
<i>Aeromonas</i>	4
<i>Morganella</i>	4
<i>Candida sp</i>	1

Fuente: Wu et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome.

El tratamiento primario para los pacientes pediátricos con colangitis consiste en ayuno, líquidos intravenosos, y la administración de antimicrobiano intravenoso, así como la referencia oportuna a una unidad especializada donde exista atención pediátrica y quirúrgica (6). A inicio de 1980, se utilizaban para el tratamiento, cefalosporinas de 2ª generación. Desde 1989, las cefalosporinas de tercera generación, ocasionalmente con adición de aminoglucósido, se han convertido en el tratamiento de elección. El esquema antimicrobiano es la piedra angular para el tratamiento de la colangitis, y el uso de cefalosporinas de tercera generación se asoció a una reducción importante del riesgo de respuesta lenta y recidiva (12). En las guías de Tokio la selección de la terapia antimicrobiana se basa en la severidad del cuadro de colangitis aguda, y pueden ser ajustados de acuerdo a la identificación microbiana y la sensibilidad a antibióticos. El grado I (leve), son causadas por un microorganismo único, como *E. coli*, por lo que la monoterapia es la opción, como piperacilina/tazobactam. Grado II (moderado) y III (severo), generalmente con infecciones con múltiples microorganismos o con resistencia bacteriana, en éste caso cefalosporina de tercera y cuarta generación, son los fármacos de elección, y dependiendo de los patrones de susceptibilidad de cada centro hospitalario, se puede considerar el uso de fluoroquinolonas o carbapenémicos. Cuando se considera que el agente etiológico es *P. aeruginosa*, se recomienda el uso de piperacilina/tazobactam incluso como monoterapia. (16)

En el estudio antes citado de Wu y colaboradores, evaluaron también la eficacia del uso de Trimetoprim/sulfametoxazol y neomicina, como agentes profilácticos para colangitis recurrentes

en niños postoperados de procedimiento Kasai, comparándose con un grupo control (histórico), tratado 5 años previos al inicio de dicho estudio (1998-2003), sin encontrar diferencia estadística entre ambos antimicrobianos, pero si contra grupo control, demostrándose la efectividad de tratamiento profiláctico para evitar cuadros recurrentes de colangitis (17,18).

La mayor parte de la literatura publicada respecto a esta patología, se basa en datos obtenidos a partir de población adulta, por lo que las recomendaciones de diagnóstico, estadificación, profilaxis y tratamiento son extrapolados a niños. Son pocos los estudios que describen el comportamiento clínico y desenlace de este padecimiento. En nuestro país se llevó a cabo recientemente un estudio en un hospital pediátrico de tercer nivel diferente al nuestro, en donde se incluyeron 65 pacientes con AVB, 66% de los pacientes presentó al menos 1 episodio, con un rango de 1 a 6 eventos en los primeros dos años posterior a procedimiento Kasai. Los síntomas de colangitis más frecuentes en éste estudio fueron fiebre (67.4%) de los casos, ictericia (34.1%), incremento del perímetro abdominal (19.5%), acolia (11.6%) y sangrado de tubo digestivo en un 4.6%, la etiología infecciosa fue identificada en el 36% de los pacientes, el principal aislamiento microbiológico fue *E. coli* en casi la mitad de los casos y el principal antibiótico empleado fue piperacilina/tazobactam, sin referirse tasa de éxito, complicaciones o pronóstico (19)

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un hospital de referencia nacional para niños con diagnóstico de falla hepática crónica, en particular con atresia de vías biliares. La colangitis es una de las principales complicaciones en esta población y se considera una entidad que tiene una elevada mortalidad sobre todo cuando se presenta de manera recurrente, o el tratamiento se inicia de manera tardía. Los episodios de colangitis recurrente en pacientes con falla hepática crónica, están directamente relacionados con un pronóstico desfavorable y con deterioro progresivo en la función hepática residual. El conocimiento a fondo de las manifestaciones clínicas, bioquímicas, microbiológicas y de respuesta a tratamiento son fundamentales para establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de mejorar el pronóstico y sobrevida de estos pacientes. Además, en nuestro país, son pocos los estudios que describen esta entidad en la edad pediátrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas, microbiológicas, terapéuticas y desenlace, en pacientes pediátricos con colangitis y antecedente de enfermedad hepática crónica, atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI?

HIPOTESIS

Las características clínicas y desenlace de pacientes con colangitis y enfermedad hepática crónica, son similares a lo reportado en la literatura para la población pediátrica

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con colangitis y enfermedad hepática crónica (EHC) atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

- Determinar las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con colangitis ascendente y EHC.
- Determinar las alteraciones bioquímicas más frecuentes en pacientes pediátricos con colangitis ascendente y EHC.
- Describir los principales aislamientos microbiológicos en pacientes pediátricos con colangitis ascendente y EHC.
- Describir la tasa de éxito, recurrencia y mortalidad en pacientes pediátricos con colangitis y EHC.

MATERIAL Y METODOS

Ubicación espacial:

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Ubicación temporal:

El estudio se realizó en un periodo aproximado de 6 meses.

Diseño de la investigación:

Cohorte descriptiva

Unidad de estudio:

Episodio de colangitis asociado a enfermedad hepática crónica

Unidad de análisis:

Expediente clínico

Participantes:

Pacientes pediátricos en los que se haya establecido el diagnóstico de colangitis y con antecedente de enfermedad hepática crónica

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de colangitis y enfermedad hepática crónica que hayan acudido a consulta externa, admisión continua y/o hayan sido hospitalizados por este motivo.
- Que cuenten con expediente clínico completo.
- Se consideró colangitis con base en lo siguiente:
 - a. Clínico: fiebre, incremento de perímetro abdominal, incremento de ictericia (parámetro subjetivo de acuerdo a lo referido por los padres y/o nota médica), dolor abdominal.
 - b. Bioquímico: Hiperbilirrubinemia directa, elevación de transaminasas y reactantes de fase aguda (VSG y PCR).
 - c. Sin otro foco infeccioso identificado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente clínico que no cuenten con vigencia o que no cuenten con los datos necesarios para registrar todas las variables propuestas para el estudio
- Pacientes en los que se haya establecido un diagnóstico diferente a colangitis.
- Pacientes con diagnóstico de colangitis de etiología diferente a infección.

Criterios de eliminación

- Pacientes que hayan sido egresados o que hayan solicitado alta voluntaria, previa evaluación del desenlace del episodio de colangitis.

Mediciones o procedimientos:

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de colangitis y antecedente de insuficiencia hepática crónica atendidos en consulta externa, urgencias u hospitalización del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2016. Se excluyeron los expedientes de pacientes que no contengan la información necesaria para el protocolo.

Se aplicará la hoja de captura de datos diseñada específicamente para esta línea de investigación (ver anexo 1) en la cual se registrarán los datos generales del paciente, antecedentes sociodemográficos, nutricionales, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imagen, tratamiento empleado y desenlace del paciente.

Posteriormente se creará una base de datos con dicha información (Microsoft Excel; Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, reportando los datos continuos utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución; los datos categóricos se reportaron en términos de frecuencias, proporciones, valores mínimos y valores máximos.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Variable Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha actual.	Tiempo en meses comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha de ingreso al estudio	Cuantitativa continúa. Razón
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Características sexuales secundarias o externas que dividen a los pacientes en masculino o femenino.	Cualitativa nominal Nominal dicotómica
Estado nutricional	Condición del organismo resultante de la relación entre las necesidades nutritivas y la ingestión, absorción y utilización de nutrientes.	Con base en relación peso, talla y P/T de acuerdo a gráficas OMS: Desnutrición: peso y talla por debajo de 2 percentiles para edad. Normal: peso y talla en percentiles normales para edad. Sobrepeso/Obesidad: peso y peso/talla por encima de percentil 85 para edad.	Nominal Politémica
Días de Estancia Hospitalaria	Número de días que un paciente permanece hospitalizado debido a la condición médica actual	Número de días en que un paciente con antecedente de enfermedad hepática crónica permanece hospitalizado debido a un episodio de colangitis	Cuantitativa Discreta
Tríada de Charcot	Nombre que recibe un conjunto de tres signos y síntomas que llevan a la sospecha de colangitis.	Presencia de los siguientes signos y síntomas Ictericia: pigmentación amarillenta de piel y mucosas por acúmulo de bilirrubina. Dolor abdominal Fiebre: elevación de la temperatura por encima de 38.3°C en una única medición, o 38°C por más de 1 hora continua.	Nominal Politémica.
Colangitis Temprana y Tardía	Tiempo transcurrido entre un evento establecido y otro	Tiempo transcurrido entre la operación de Kasai y la presentación del primer cuadro de colangitis Temprana: primeros 6 meses posterior a procedimiento Kasai. Tardía: posterior a 6 meses de realizado el procedimiento Kasai	Cuantitativa Dicotómica
Etiología infecciosa	Agente infeccioso cultivado en determinado sitio anatómico y que es	Agente infeccioso aislado del hemocultivo de un paciente con colangitis ascendente y antecedente	Nominal Politémica

	causante de enfermedad	de enfermedad hepática crónica.	
Tratamiento Antibiótico	Uso de antibióticos para el tratamiento de una enfermedad en específico	Antibiótico utilizado para el tratamiento de colangitis ascendente en pacientes con antecedente de enfermedad hepática crónica.	Nominal Politómica
Marcadores bioquímicos	Sustancias medidas en sangre que determinan el estado funcional de ciertos órganos del cuerpo	Medición de pruebas de función hepática y reactantes agudos para determinar presencia de colestasis y datos de respuesta inflamatoria sistémica	Cuantitativa continua. Razón
Desenlace	Modo en que se resuelve o acaba una acción o fenómeno.	Registro en el expediente clínico de la evolución final de un episodio de colangitis <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mejoría</u>: Remisión de los síntomas y normalización de marcadores bioquímicos, tras completar un esquema antimicrobiano en dosis y tiempo adecuados. • <u>Recurrencia</u>: Para fines de este protocolo, presencia de evento de colangitis tras un mes de terminado un esquema antimicrobiano con remisión de los síntomas clínicos. • <u>Muerte</u>: cese de la vida asociado a un evento de colangitis. 	Nominal politómica

Tamaño de muestra y muestreo.

Muestra no probabilística de casos consecutivos.

Aspectos éticos

De acuerdo al reglamento en materia de investigación de la ley General de Salud el estudio corresponde a un protocolo sin riesgo que no requiere consentimiento informado (Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I). El estudio de investigación se presentó para aprobación al Comité de investigación y Ética del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Factibilidad:

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un Hospital de tercer nivel de atención y es un centro de referencia para los pacientes con insuficiencia hepática crónica, cuenta con la infraestructura hospitalaria y el personal médico especialista para desarrollar este estudio.

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva en donde se reportaron los datos continuos utilizando medias con su respectiva desviación estándar; los datos categóricos se reportaron en términos de frecuencias, proporciones, valores mínimos y valores máximos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 22.0.

Personal involucrado:

Tutor del trabajo de investigación

Asesor metodológico y estadístico

Médico residente de tercer grado autor del trabajo de investigación

Financiamiento:

El estudio se realizó con recursos propios del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales.

Expedientes de pacientes con colangitis ascendente y antecedente de EHC.

Hojas

Bolígrafos

Computadora con software (estadístico SPSS versión 22.0)

RESULTADOS

Del periodo comprendido de enero del 2011 a diciembre de 2016 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atendieron 48 eventos de colangitis, ocurridos en 27 pacientes con un promedio de 1.77 eventos con un intervalo de 1 a 8 por paciente.

La mayor parte de los pacientes fueron lactantes y con algún grado de desnutrición. La principal causa de la enfermedad hepática crónica correspondió a atresia de vías biliares (77.7%) de los cuales el 55.5 % fueron sometidos a un procedimiento de Kasai, con una edad promedio a su intervención a los 3.4 meses de edad, el resto de las características demográficas se resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características generales de pacientes incluidos (N= 27)

Edad*		10 meses	(1-72 meses)
Sexo	Hombres	11	40.8%
	Mujeres	16	59.2%
Estado nutricional	Desnutrición	16	59.2%
	Eutrófico	10	37%
	Sobrepeso/obesidad	1	3.8%
Causa de insuficiencia hepática	Atresia de vías biliares	21	77.7%
	Quiste de colédoco	3	11.1%
	Síndrome de Alagille	2	7.4%
	Lesión traumática de la vía biliar.	1	3.8%
Prematurez		4	14.8%

*mediana y valor mínimo - máximo.

Del total de los episodios incluidos (N=48), en el 97.9% de estos se presentó fiebre, 56.25% tuvieron incremento del perímetro abdominal, 43.75% dolor abdominal, 41.6% cursaron con incremento de ictericia y 16.6% cualquier grado de encefalopatía hepática; otras manifestaciones como vómito, diarrea, sangrado de tubo digestivo y acolia ocurrieron en menor frecuencia. Al dividir los episodios incluidos en aquellos con y sin manipulación quirúrgica de la vía biliar, la ictericia y el incremento en perímetro abdominal fueron más frecuentes en el último grupo. El resto de las manifestaciones clínicas entre ambos grupos se resumen en el cuadro 2. De los 48 episodios de colangitis incluidos en éste estudio, 32 de ellos correspondieron a pacientes con antecedente de ser sometidos a procedimiento Kasai.

De los 32 pacientes con colangitis y antecedente de procedimiento Kasai, 15 correspondieron a colangitis temprana y los 17 restantes (53.1%), a episodios tardíos.

Cuadro 2: Signos y síntomas de colangitis en paciente sometidos a procedimiento Kasai vs pacientes sin procedimiento Kasai.

	Con Kasai N=32 (%)	Sin Kasai N=16 (%)	P*
Fiebre	32 (100)	15 (93.7)	0.21
Dolor abdominal	20 (62.5)	7 (43.7)	0.20
Acolia	2 (6.2)	1 (6.2)	0.80
Incremento de la ictericia	15 (46.8)	13 (81.2)	0.02
Incremento de perímetro abdominal	14 (43.7)	13 (81.2)	0.01
Triada de Charcot	11(34.3)	5(31.2)	0.47
Encefalopatía	6 (18.7)	2 (12.5)	0.58
Sangrado de tubo digestivo	3 (9.3)	2 (12.5)	0.11

*Chi 2

En relación con los estudios de laboratorio se detectó que los niveles séricos de bilirrubinas se encontraron muy por encima de valores normales, así como evidente transaminasemia, leucocitosis y elevación de reactivos de fase aguda en ambos grupos.

Cuadro 3: Comparación de los parámetros bioquímicos con cada evento de colangitis.

	Con Kasai *	Sin Kasai *	P**
BT	10.5 (1.33-33.2)	12.9 (1.62-39.8)	0.15
BD^a	8.1 (0.92-26.9)	10.6 (1.47-32.9)	0.10
AST	120 (47-1856.4)	141.2 (19.6-568)	0.92
ALT	97 (26.5-423)	80.5 (33.6-350)	0.96
Leucocitos	12717 (4530-45750)	11370 (5580-26040)	0.45
VSG^b	22 (4-30)	10 (2-18)	0.02
PCR^c	87.7 (20.4-218)	17.5 (10.9-197)	0.003

En las pruebas bioquímicas señaladas se menciona el número de episodios incluidos.

^aN=47

^bN=29

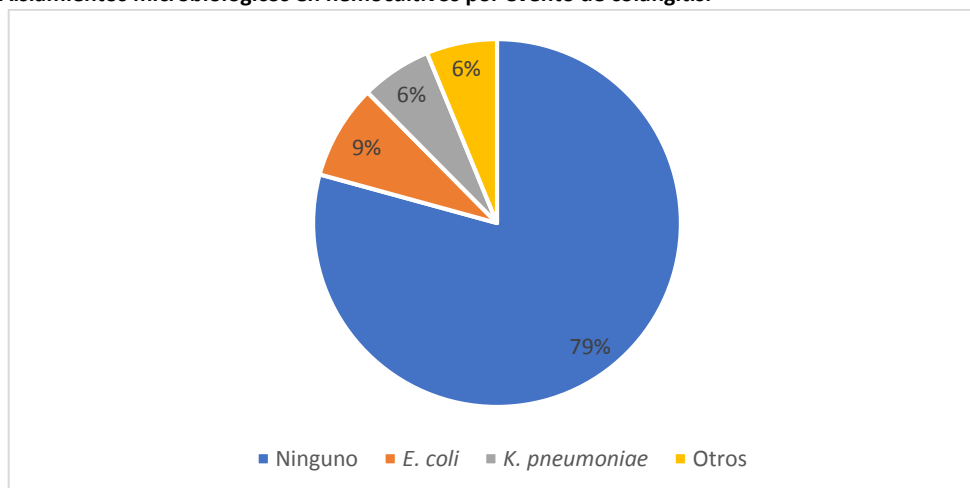
^cN= 42

* Medianas y valores mínimos – máximos.

** U de Mann-Whitney

En el 79% de los episodios de colangitis no se aisló ningún microorganismo en los hemocultivos, en un 4 de los episodios se aisló *Escherichia coli*, 2 de estos aislamientos fueron en pacientes con antecedente de procedimiento Kasai. La media de días con cobertura antibiótica fue de 11 días (4-33 días), utilizando como monoterapia Piperacilina/tazobactam en un 64.5%, ameritando cambio de esquema antimicrobiano en 7 casos a carbapenémico por persistencia de datos de respuesta inflamatorias sistémica. Los días de estancia intrahospitalaria por evento de colangitis fue de 15.3 (4 – 33 días), el cual fue mayor en los pacientes sometidos a procedimiento Kasai con un intervalo de estancia de 5 a 27 días, para una media de 12.5 días de estancia intrahospitalaria.

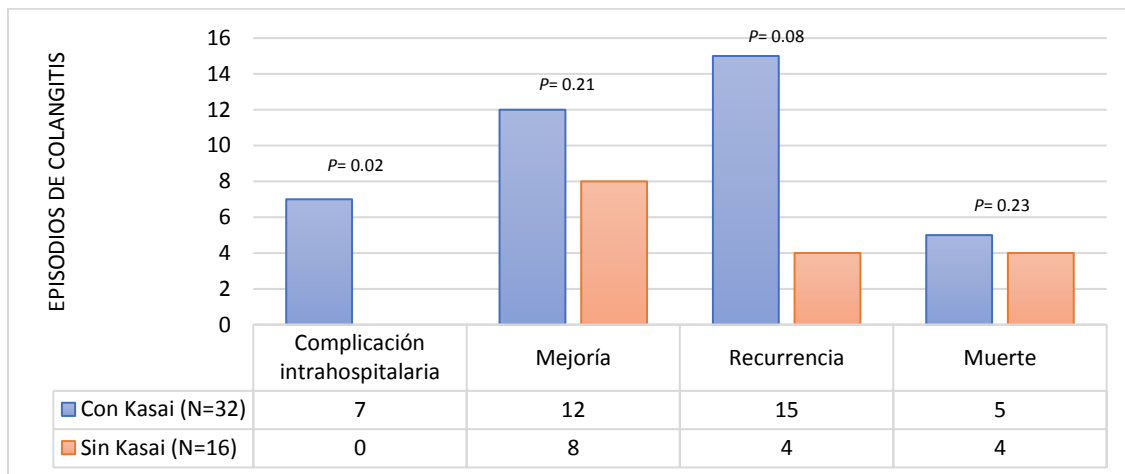
Figura 1: Aislamientos microbiológicos en hemocultivos por evento de colangitis.



Con respecto al desenlace tras cada episodio de colangitis, el 14.8% de los pacientes presentaron alguna complicación durante su estancia intrahospitalaria, ninguno de los episodios en pacientes sin procedimiento Kasai, tuvieron complicaciones registradas; dentro de las complicaciones destacan peritonitis en 2 de los episodios, misma cantidad que de abscesos hepáticos, falla renal

aguda y coagulación intravascular diseminada en un episodio respectivamente. El 18.7% de los episodios, tuvieron como desenlace la muerte del paciente y el 41.7% de los pacientes con franca mejoría permitiendo egreso hospitalario, la recurrencia fue mayor en el grupo de episodios de colangitis con antecedente de procedimiento Kasai.

Figura 2: Comparación del desenlace de cada episodio de colangitis.



DISCUSIÓN

En México existen pocos estudios con relación a colangitis en la edad pediátrica, y en éste hospital no contábamos con un registro de estos eventos, dada la importancia del deterioro en el pronóstico y sobrevida con cada cuadro de colangitis en pacientes con enfermedad hepática crónica, es necesario tener conocimiento a fondo, para establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno. La presencia de colangitis posterior a procedimiento de Kasai se ha asociado con decremento de la supervivencia hasta 5 años, además de que los cuadros repetitivos de colangitis, incrementan 3 veces el riesgo de falla temprana del procedimiento Kasai y necesidad en menor tiempo de trasplante hepático (10). En éste estudio, como se reporta en la literatura mundial, los episodios de colangitis en pacientes pediátricos se asocian con mayor frecuencia al diagnóstico de atresia de vías biliares postoperados de procedimiento Kasai, sin embargo a diferencia de otros estudios similares, en éste también se tomaron en cuenta otros diagnósticos como causa de enfermedad hepática crónica, como quiste de colédoco o síndrome de Alagille, relacionados con la presencia de colangitis.

Lee y colaboradores, reportan una frecuencia de colangitis en pacientes con AVB postoperados de Kasai del 64.3%, con un promedio de 3.6 episodios por paciente y con estancia intrahospitalaria de 14.8 (2-64) días, muy similar a los datos que obtuvimos (12).

Para la población adulta existen las guías de Tokio del 2013 donde se establecen criterios diagnósticos, terapéuticos y pronósticos de los episodios de colangitis, sin embargo no se ha logrado traspolarse a la población pediátrica, ya que el cuadro clínico difiere discretamente con el reportado en población adulta, pudiendo estas guías sólo aplicar como criterios diagnósticos, y no para establecer el grado de severidad de un episodio de colangitis. Por lo que en el 2009 Lou y Zheng definen las características clínicas y bioquímicas para el diagnóstico en población pediátrica, de las cuales se corroboró su utilidad, en nuestros pacientes la presencia de la tríada de Charcot solo en el 33.3%, con fiebre en el 100% de los casos.

En nuestro estudio, llama la atención el alto porcentaje de colangitis en pacientes a los que no se realizó cirugía tipo Kasai o algún otro procedimiento invasivo de la vía biliar (N=16), aún cuando cumplían los criterios propuestos por Lou y Zheng, probablemente relacionado a la estasis biliar que ocasionan las enfermedades hepáticas. Cabe resaltar que al comparar el grupo de pacientes con y sin procedimiento Kasai, se establecen algunas diferencias con *P* significativa, como lo es el incremento de la ictericia (0.02), incremento del perímetro abdominal (0.01), VSG (0.02) y PCR elevadas (0.003), con mayor prevalencia en el grupo con procedimiento Kasai.

En su mayoría, los agentes etiológicos responsables de esta patología son de origen intestinal. Wu y colaboradores, reportaron en un hospital en Taiwán de 1993 a 1998, se identificó el agente etiológico a partir de hemocultivos en el 20.5% de los pacientes, comparable con el porcentaje de aislamiento en hemocultivos en nuestros pacientes de un 21%, así mismo en ese estudio, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* (18.8%), observando un comportamiento similar a lo reportado en nuestro trabajo (13).

Con respecto al esquema antimicrobiano, el cual es la piedra angular para el tratamiento de la colangitis, el tratamiento se inicia posterior a la obtención de hemocultivos, con cefalosporina de tercera generación, como se reporta en el estudio de Wong y colaboradores, sin embargo, el caso de nuestra unidad, el tratamiento inicial en nuestra población es con ureidopenicilina, siendo éste un tratamiento de segunda línea, con alto porcentaje de recurrencias, pero mayor de remisión y

éxito terapéutico, por lo que se deberá analizar posteriormente el perfil de susceptibilidad de dichos microorganismos para establecer esquema antimicrobiano adecuado para nuestros pacientes.

Aquellos pacientes incluidos en el grupo con procedimiento Kasai contaban con mayor porcentaje de complicaciones intrahospitalarias diversas, con una P significativa en 0.02. El desenlace en la mayoría de los episodios de colangitis en nuestra población fue hacia la resolución y mejoría del cuadro hasta en un 41%, sin embargo también se reportó una mortalidad elevada, incluso en las primeras horas al diagnóstico, y un mayor porcentaje de recurrencia en aquellos pacientes con manipulación quirúrgica de la vía biliar ($P=0.02$), por lo que se puede establecer que a pesar de que existe un mayor riesgo de complicaciones derivadas de la realización de un procedimiento de drenaje biliodigestivo, éste es necesario como parte del tratamiento paliativo de las hepatopatías crónicas más comunes de la infancia, mejorando la sobrevida de los pacientes.

CONCLUSIONES

- Las características clínicas más frecuentes en todos los eventos de colangitis, son la fiebre, dolor abdominal, incremento de la ictericia y del perímetro abdominal, como se reporta en la literatura mundial.
- Las alteraciones bioquímicas más frecuentes fueron, elevación en bilirrubina directa, transaminasas, reactantes de fase aguda y leucocitosis.
- Sólo un 21% de los hemocultivos resultaron positivos para desarrollo microbiológico, con *Escherichia coli* como el agente etiológico más común.
- En nuestra población se cuenta con un porcentaje de éxito terapéutico de 41.7%, semejante a lo reportado en la literatura mundial, logrando egreso en un aproximado de 12.5 días de estancia hospitalaria.
- Se reportó un porcentaje de recurrencias de 39.5%, con mortalidad en un 18.7% de la población de estudio, siendo éste último menor que el reportado a nivel mundial, por evento de colangitis.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año 2016 - 2017	Marzo	Abril- Agosto	Octubre	Diciembre
Búsqueda de la información científica	X			
Protocolo de investigación	X			
Revisión por el comité de investigación	X			
Recolección de la información	X			
Realización de base de datos		X		
Análisis		X		
Reporte final			X	
Presentación de informe			X	
Publicación				X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:	_____		
NSS:	_____		
Edad actual:		Origen:	
Sexo:	Masculino: _____	Femenino: _____	
SDG:	_____		
Estado nutricional:	Peso: _____ kg Talla: _____ cm P/T: _____ (percentil)	Desnutrición _____ Eutrófico _____ Sobrepeso _____ Obesidad _____	
Comorbilidades:	_____		
Falla hepática crónica	AVB	Si _____ No (etiología) _____	
Edad al diagnóstico de AVB:		¿Se realizó PK? Fecha: _____	Si _____ No _____
Edad al momento de PK.		Total de eventos de colangitis	

Fecha:		Edad al Dx:					
Cuadro clínico	Fiebre	Dolor abdominal	Acolia	Ictericia	Otros:		
Agente infeccioso	Hemocultivos			Líquido biliar			
Criterios bioquímicos al ingreso:	BT	BD	AST	ALT	Leucos	VSG	PCR
Tratamiento antimicrobiano	Medicamentos				EIH		
	Duración						
Complicaciones:	_____						
Recaída:	_____						

Fecha:		Edad al Dx:					
Cuadro clínico	Fiebre	Dolor abdominal	Acolia	Ictericia	Otros:		
Agente infeccioso	Hemocultivos			Líquido biliar			
Criterios bioquímicos al ingreso:	BT	BD	AST	ALT	Leucos	VSG	PCR
Tratamiento antimicrobiano	Medicamentos				EIH		
	Duración						
Complicaciones:	_____						
Recaída:	_____						

Fecha:		Edad al Dx:					
Cuadro clínico	Fiebre	Dolor abdominal	Acolia	Ictericia	Otros:		
Agente infeccioso	Hemocultivos			Líquido biliar			
Criterios bioquímicos al ingreso:	BT	BD	AST	ALT	Leucos	VSG	PCR
Tratamiento antimicrobiano	Medicamentos				EIH		
	Duración						
Complicaciones:	_____						
Recaída:	_____						

Fecha:		Edad al Dx:					
Cuadro clínico	Fiebre	Dolor abdominal	Acolia	Ictericia	Otros:		
Agente infeccioso	Hemocultivos			Líquido biliar			
Criterios bioquímicos al ingreso:	BT	BD	AST	ALT	Leucos	VSG	PCR
Tratamiento antimicrobiano	Medicamentos				EIH		
	Duración						
Complicaciones:	_____						
Recaída:	22						

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmer V, Lammert F. Acute bacterial colangitis. *Viszeralmedizin* 2015;31:166-172.
2. Guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico de la colangitis. Hospital infantil de México, Federico Gómez. Secretaria de salud. México 2011.
3. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13: 166-172.
4. Csendes A, Hurdiles P, Diaz J. Bacteriological studies in liver parenchyma in controls and patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *HepatoGastroenterology* 1995; 2: 821-826.
5. Devidas S, Kher AS, Ghildiyal RG, et al. Chronic liver diseases in children: clinical profile and histology. *JCDR* 2015; 9:4-7.
6. Yasuda H, Takada T, Kawarada Y, et al. Tokyo guidelines for unusual cases of acute cholangitis y cholecystitis. *J Hematobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:98-113.
7. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges. *J Hepatology* (2016); 65: 631-642.
8. Lee JY, Tak L, Hock S, et al. Cholangitis in children with biliary atresia: Health-care resource utilisation. *J Pediatr and child health* 2014; 50: 196-201.
9. Ramírez I, Jiménez PS, Sánchez VJ, Tomita VH, Castañeda RA. Atresia de vías biliares. Seguimiento y comportamiento clínico de pacientes operados con técnica Kasai. *Acta Pediátrica de México* 2010 31; 201-205.
10. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008; 4: 14-19.
11. Sundaram S, Mack C, Feldman A, Sokol R. Biliary atresia: indication and timing of liver transplantation and optimization of pretansplant care. *LiverTransplantation* 2017;23,:96 – 109.
12. Van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Cholangitis after hepaticportoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of the risk factors. *J of Pediatr* 2003;142: 566-571
13. Lee JY, Lim LTK, Quak SH, PrabhakaranK, Aw M. Cholangitis in children with biliary atresia: Health-care resource utilisation. *Journal of pediatrics and child health* 2014; 196-201.
14. Wu ET, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Hsu HY, LAI HS, Chang MH. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impaction short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001;17: 390 – 395.
15. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA. New diagnostic criteria and severity assesment of acute colangitis in revised Tokyo guidelines. *J HepatobiliaryPancreat Sci* 2012;9:548-556.
16. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:59-67.
17. Wu LN, Chen HL, Ni YH, Lai HS, Hsu WM, Chang MH. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surgery* 2001, 38: 590-593.
18. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SM. Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-Kasai portoenterostomy: A systematic review. *Clin Pediatr* 2016; 55: 66-72.

19. Fernández GY. Seguimiento comportamiento clínico de pacientes con colangitis ascendente post Kasai en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Febrero 2014.