



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN EN SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA

TÍTULO

CORRELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES INDIRECTOS DE FIBROSIS HEPÁTICA
CON LA ESCALA METAVIR 1 Y 2 EN LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA
MAGNÉTICA EN PACIENTES CON ANASTOMOSIS BILIOENTÉRICAS.

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
DRA. GUADALUPE JHOANA VÁZQUEZ RAMÍREZ
RESIDENTE DE CIRUGÍA GENERAL
MATRÍCULA IMSS: 99239909 UNAM:
CORREO ELECTRÓNICO: jhoana.v.rmz@gmail.com

TUTOR PRINCIPAL
DRA. KARINA SÁNCHEZ REYES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA
MATRÍCULA: 11778768
CORREO ELECTRONICO: drakarinacg@yahoo.com.mx

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CET 023 2017082

FECHA Viernes, 28 de enero de 2022

Dra. Karina Sánchez Reyes

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES INDIRECTOS DE FIBROSIS HEPÁTICA CON LA ESCALA METAVIR 1 Y 2 EN LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON ANASTOMOSIS BILIOENTÉRICAS.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-007

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir


IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CORRELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES INDIRECTOS DE FIBROSIS HEPÁTICA
CON LA ESCALA METAVIR 1 Y 2 DE LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA
MAGNÉTICA EN PACIENTES CON ANASTOMOSIS BILIOENTÉRICAS.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la división de educación en salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

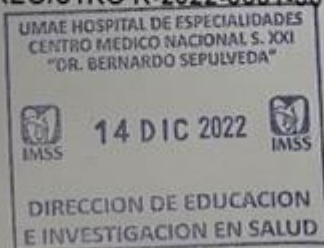


Dra. Karina Sánchez Reyes
Profesor titular del curso de especialización en Cirugía General
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



Dra. Karina Sánchez Reyes
Asesor Clínico y Metodológico
Médico Adscrito al Servicio de Gastrocirugía
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

REGISTRO R-2022-3601-007



AGRADECIMIENTOS

El principal agradecimiento es a Dios, porque a pesar de todo siempre ha estado a mi lado guiando mis pasos y dándome la fortaleza para seguir adelante, porque gracias a él aprendí que sus tiempos son perfectos.

A toda mi familia por siempre apoyarme y siempre creer en mí, por siempre estar presente a lo largo de todo este trayecto.

Y a todas las personas que formaron parte de este sueño, por todo su apoyo incondicional y por formar parte de este gran viaje.

DEDICATORIA:

A mi madre que desde el cielo me ilumina para seguir adelante, sin ella no estaría hoy aquí, va por ti hasta el cielo, para mi ángel de la guardia... Porque siempre confiaste en todo lo que soñé, me cuidaste y me guiaste hasta aquí. Eres mi amor eterno y mi ángel de la guardia.

A mi padre que con su apoyo y trabajo me ayudaron y guiaron en toda mi formación profesional.

A mis hermanas queridas, que de alguna u otra forma han sido las mejores compañeras de vida y mis ejemplos a seguir, a ustedes gracias por compartir esta vida y este sueño conmigo.

Y a mis sobrinos por su compañía, por esas risas y amor incondicional e inocente que siempre me brindan.

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	11
3	Planteamiento del problema	29
4	Justificación	29
5	Pregunta de investigación	30
6	Hipótesis	31
7	Objetivos	31
8	Material y métodos	31
9	Diseño del estudio	32
10	Criterios de selección	32
11	Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico	32
12	Variables	34
13	Recolección de datos	36
14	Aspectos éticos	36
15	Resultados	38
16	Discusión	44
17	Conclusión	46
18	Referencias bibliográficas	47
19	Anexos	49

1. RESUMEN

Introducción

Desde su introducción la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el tratamiento estándar de oro para la enfermedad de cálculos biliares.

La disrupción de la vía biliar representa la complicación más grave de la colecistectomía laparoscópica, con una incidencia de 0.3%-0.7%, lo que resulta en un impacto significativo en la calidad de vida y en la supervivencia general del paciente.¹ Su incidencia ha ido en aumento por la mayor práctica de la cirugía laparoscópica, siendo en México la cirugía realizada con mayor frecuencia. Considerando el número de colecistectomías realizadas en todo el mundo, principalmente por laparoscopia, los cirujanos deben estar preparados para manejar este desafío quirúrgico.⁷

Los biomarcadores en suero han sido valorados principalmente por su capacidad para determinar el estadio de la fibrosis. Se han propuesto 2 tipos de ellos: los directos, que reflejan el depósito o la eliminación de la matriz extracelular en el hígado; y los indirectos, que incluyen moléculas liberadas a la sangre inducidas por la inflamación, sintetizadas, reguladas o excretadas por el órgano, como producto de los procesos comúnmente alterados a consecuencia del deterioro de la función hepática.¹⁴

Entre los marcadores indirectos se encuentran el tiempo de protrombina y las transaminasas (AST y ALT) los cuales indican alteración hepática.

Se ha demostrado que la causa principal de disrupción de la vía biliar es la mala interpretación de la anatomía biliar en el 71% -97% de todos los casos.¹

Hay una serie de pasos o métodos que se han propuesto para evitar una disrupción de la vía biliar y dentro de estos destaca la visión crítica de seguridad de Strasberg.

Existen diferentes clasificaciones, siendo la más utilizada en la actualidad la descrita por Strasberg.

La disrupción de la vía biliar es un desafío quirúrgico asociado con secuelas postoperatorias significativas para el paciente en términos de morbilidad, mortalidad (hasta un 3,5%) y calidad de vida a largo plazo.⁷

La gran mayoría de las disrupciones se reconocen durante la cirugía o en el periodo postoperatorio inmediato y se pueden dar 2 presentaciones clínicas la aparición de una fuga biliar o la obstrucción completa del conducto biliar.

Se deben realizar estudios radiológicos para una correcta identificación de la lesión, su extensión y gravedad y posteriormente realizar una planificación terapéutica.

Dentro del tratamiento de la disrupción de la vía biliar el más aceptado es el quirúrgico a través de una derivación biliodigestiva, siendo la técnica quirúrgica más utilizada la hepaticoyeyunoanastomosis en Y de Roux. Dentro de las complicaciones postoperatoria de una derivación biliodigestiva se incluyen fuga anastomótica, hemorragia, infección de la herida, colangitis, absceso o bilioma y estenosis.¹⁹ Durante el seguimiento de los

pacientes pueden llegar a desarrollar estenosis de la misma y posteriormente grados variables de daño hepatocelular como fibrosis.

La fibrosis en etapas iniciales es reversible y aquí radica la importancia de detectarla de manera temprana, para tomar decisiones de manera oportuna que puedan cambiar la evolución de la enfermedad.

Los factores de riesgo asociados a las complicaciones de estos procedimientos son: tiempo de reconstrucción, sepsis asociada, lesión vascular y el uso de tutores biliares trananastomóticos, reconstrucción previa fuera de un hospital de tercer nivel y el tiempo y momento de envío.⁹

Para el seguimiento de los pacientes en consulta externa pueden ser clasificados de acuerdo a la clasificación de McDonald que utiliza las pruebas de función hepática, los síntomas clínicos y los procedimientos invasivos.

Dentro de los métodos no invasivos se propone a la elastografía para la valoración del grado de fibrosis hepática, teniendo la elastografía por resonancia magnética un mejor desempeño diagnóstico en comparación con la realizada por ultrasonido.

La elastografía por RM utiliza un método de contraste de fase modificado para obtener imágenes de las características de propagación de la onda de corte en el hígado. Las ventajas teóricas de la elastografía por RM incluyen su capacidad para analizar casi todo el hígado y su buena aplicabilidad en pacientes con obesidad o ascitis.¹³

El objetivo de este estudio es la correlación de biomarcadores serológicos indirectos y sus alteraciones en pacientes con disrupción de vía biliar comparados con la escala Metavir (1 y 2) por elastografía hepática por resonancia magnética en aquellos pacientes en fases iniciales de fibrosis.

Objetivo General

Determinar si existe correlación de los biomarcadores indirectos y las pruebas de función hepática para fibrosis hepática con la escala Metavir 1 y 2 de la elastografía hepática por resonancia magnética pueden ser útiles para identificar la fibrosis hepática asociada en pacientes con la estenosis de la derivación bilioentérica secundaria a disrupción de la vía biliar.digestiva en paciente con lesión de vía biliar previa.

Material y métodos

Se realizó una cohorte estudio retroprolectivaspectivo, observacional, transversal y descriptivo con los pacientes admitidos en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI con el antecedente de anastomosis biliodigestiva sometidos a remodelación de derivación biliodigestiva (hepaticoyeyunoanastomosis) secundaria a disrupción de la vía biliar en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2015 al 28 de Febrero del 2022.

Planteamiento del problema

La disrupción de la vía biliar es una complicación con alta morbi-mortalidad, resultado de uno de los procedimientos que más frecuentemente se realizan de manera electiva en los servicios de cirugía general, con un importante impacto en la calidad de vida del paciente a largo plazo. Al ser nuestro hospital un centro de referencia de tercer nivel se cuenta con un alto porcentaje de pacientes con disrupción de vía biliar a los cuales se les da tratamiento, control y seguimiento multidisciplinario y es importante conocer las herramientas de diagnóstico tanto bioquímicas como de imagen que serán de utilidad para valorar y detectar a tiempo las complicaciones de la derivación biliodigestiva y dentro de ellas la fibrosis hepática y el posterior desarrollo de cirrosis biliar secundaria como consecuencia de alteraciones en el flujo biliar e isquemia. El estándar de oro en el seguimiento de la progresión del daño hepatocelular es la biopsia hepática, pero como todo procedimiento invasivo tiene una morbilidad asociada, se utiliza preferentemente durante un procedimiento quirúrgico, no siendo el método de primera elección en el seguimiento de los pacientes de manera ambulatoria, de ahí la importancia de utilizar otros métodos no invasivos en el seguimiento de los pacientes pero que tengan una alta sensibilidad en el desarrollo de fibrosis hepática que es fin común de un gran porcentaje de estos casos.

Justificación

La disrupción de la vía biliar es una patología frecuente en los pacientes referidos a nuestra unidad, con el paso del tiempo desarrollarán un daño hepatocelular con base en el grado de disrupción que presentaron, número de reparaciones a los que han sido sometidos, presencia de lesión vascular asociada principalmente, por lo anterior la importancia de elegir métodos sensibles y específicos y no invasivos en el seguimiento de estos pacientes; los biomarcadores indirectos de fibrosis hepática y la elastografía hepática por resonancia magnética, pueden ser consideradas herramientas diagnósticas útiles en la valoración de los pacientes con derivaciones biliodigestivas y disrupción de la vía biliar.

Resultados:

Se identificaron 219 pacientes con diagnóstico de disrupción de la vía biliar que fueron sometidos a reconstrucción quirúrgica entre el 1 de Enero del 2015 al 28 de Febrero del 2022 en el servicio de Gastrocirugía, del Hospital de Especialidades; de los 219 pacientes, 45 pacientes contaban con colangiografía magnética con diagnóstico de estenosis de la hepaticoyeyuno anastomosis (20.5%), solo 37 pacientes de los 219, contaban con elastografía por resonancia magnética (16.89%), de estos 13 pacientes con elastografía normal (35.1%), 6 pacientes con Metavir 1 (16.2%), 8 pacientes con Metavir 2 (21.6%), 7 pacientes con Metavir 3 (18.9%) y 3 pacientes con Metavir 4 (8.1%).

Todos las disrupciones se asociaron a colecistectomía. Todos los pacientes fueron operados fuera de la unidad y fueron referidos para manejo de la complicación a esta unidad.

Se realizó un estudio de comparación en 14 pacientes metavir 1 y 2 (37.8%) para predecir la etapa de fibrosis utilizando la elastografía por resonancia magnética y bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúmina, recuento plaquetario, APRI, fosfatasa alcalina, GGT y AST.

Los resultados que se obtuvieron reflejan que un mayor grupo de pacientes contaba con una escala de Metavir 0 o normal (35.1%), en aquellos paciente con una grado de fibrosis mayor no se encontró correlación con el número de remodelaciones a la derivación biliodigestiva.

En los 14 pacientes Metavir 1 y 2 se encontró una mayor alteración en la pruebas de colestasis como fosfatasa alcalina y GGT, por lo que se podría considerar a estas un mejor parámetro para predecir el grado de fibrosis en estos pacientes.

Conclusiones:

En este estudio se encontró una correlación entre los resultados del grado de fibrosis en kPa por elastografía y los marcadores de colestasis como fosfatasa alcalina y GGT con un Metavir 2, en donde a un mayor grado de fibrosis (Metavir) hay un aumento en estos biomarcadores. Queda limitado al tamaño de la muestra.

También se observó una correlación de los marcadores de síntesis hepática como albúmina, recuento plaquetario e índice de APRI con los pacientes con un Metavir 2, encontrando una asociación de que a mayor grado de fibrosis se presenta una alteración a nivel de la síntesis hepática.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA O ESPECIALIDAD CUENTA UNAM: CORREO ELECTRÓNICO	Vázquez Ramírez Guadalupe Jhoana 4611027338 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Cirugía General 520230624 jhoana.v.rmz@gmail.com
0. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	Dra. Karina Sánchez Reyes Especialidad en Cirugía General Médico adscrito al servicio de Gastrocirugía Hospital de especialidades CMN Siglo XXI Teléfono: 5531042233 Correo: drakarinacg@yahoo.com.mx
0. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	Correlación de los biomarcadores indirectos de fibrosis hepática con la escala metavir 1 y 2 en la elastografía por resonancia magnética en pacientes con anastomosis bilioentéricas. 52 2023 R-2022-3601-007

1. MARCO TEÓRICO

4.1 Introducción

La colecistectomía laparoscópica es uno de los procedimientos que se realiza con mayor frecuencia en todo el mundo en cirugía general.¹⁻² La lesión de la vía biliar representa la complicación más grave de la colecistectomía laparoscópica, con una incidencia de 0.3%-0.7%, lo que resulta en un impacto significativo en la calidad de vida y en la supervivencia general del paciente.¹

La disrupción de vía biliar se presenta en una de cada 200 colecistectomías, la incidencia de complicaciones biliares es mayor por la vía laparoscópica; además, las lesiones relacionadas con la colecistectomía laparoscópica son mucho más complejas y graves que por la forma abierta.³⁻⁴

Las disrupciones de vía biliar son más frecuentes durante la colecistectomía laparoscópica en comparación con un procedimiento abierto (0.3% abierto vs 0.6% laparoscópico) y en su mayoría se reconocen postoperatoriamente como fuga biliar y obstrucción biliar.⁵

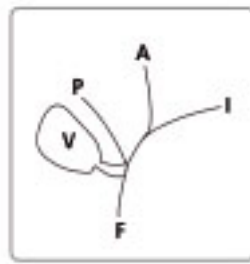
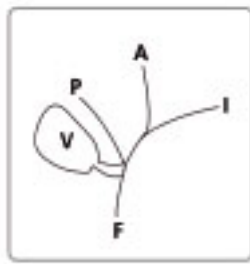
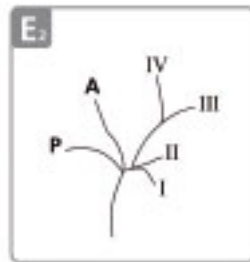
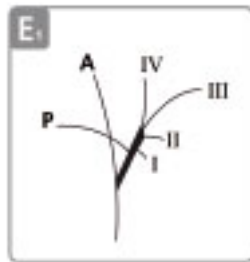
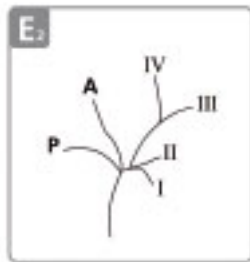
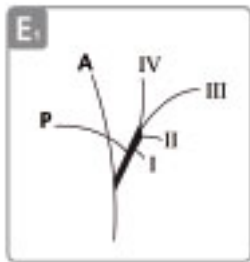
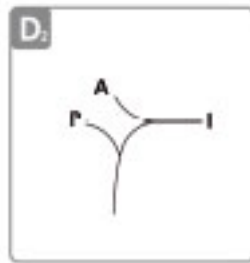
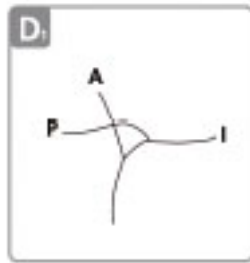
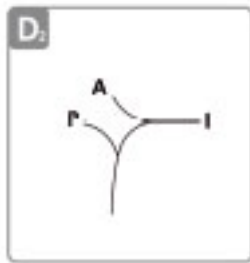
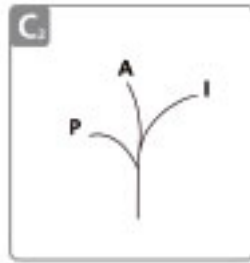
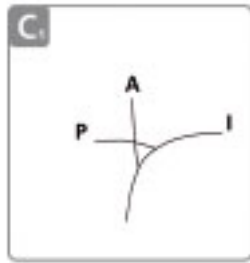
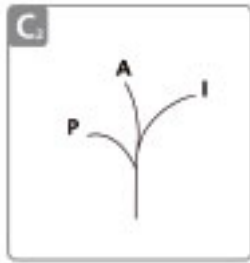
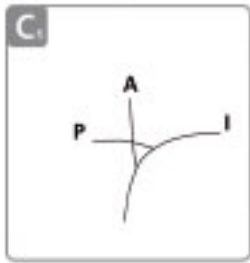
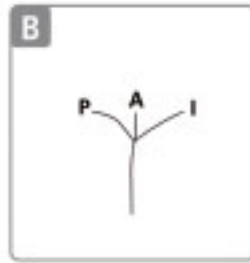
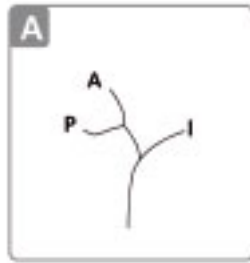
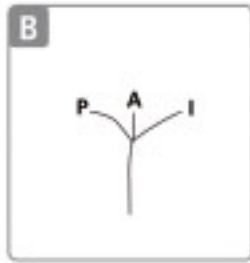
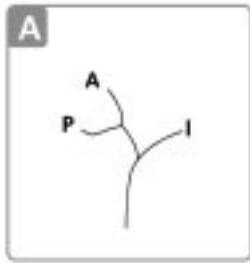
Se ha demostrado que la causa principal de disrupción iatrogénica de la vía biliar es la mala interpretación de la anatomía biliar en el 71% -97% de todos los casos.¹

4.2 Anatomía de la vía biliar

El conocimiento anatómico intrahepático y extrahepático es esencial para la planificación previa al procedimiento de trasplante hepático, resección hepática, reconstrucción biliar compleja e intervención radiológica del árbol biliar. ²⁰

La anatomía de las vías biliares es compleja y se caracteriza por la presencia frecuente de variaciones anatómicas de estructuras intra o extrahepáticas que pueden encontrarse en aproximadamente el 50% de la población general.²¹

La vía biliar extra hepática tiene múltiples variantes normales y se han propuesto varias clasificaciones para describirlas. Las más utilizada es la clasificación de Blumgart (Imagen y Tabla 1)



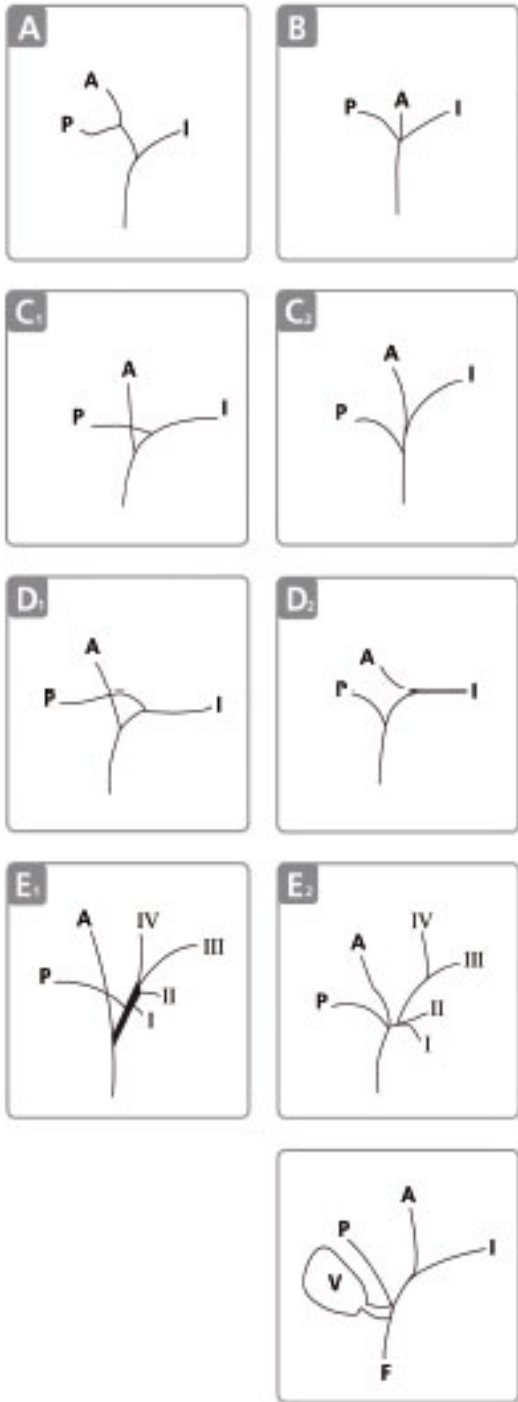


Imagen 1. Clasificación de Blumgart

Tipo	
A	Típica o normal, confluencia izquierda y derecha y división de ramos derechos anterior y posterior.
B	Triple confluencia de ramas izquierda, derecha anterior y derecha posterior.
C1	Desembocadura del CHD anterior en el CHC.
C2	Desembocadura del CHD posterior en el CHC.
D1	Desembocadura del CHD posterior en el CHI.
D2	Desembocadura del CHD anterior en el CHI.
E1 y E2	Ausencia de confluencia de los conductos hepáticos.
F	Drenaje del CHD posterior en el conducto cístico.

Tabla 1. Clasificación de Blumgart

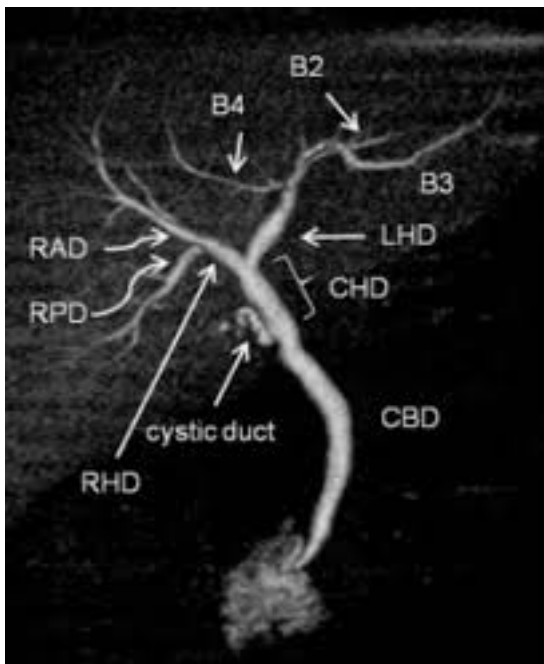


Imagen 2. Colangiorensonancia magnética.

La CPRM es la modalidad de imagenología no invasiva preferida para la evaluación de la anatomía biliar, ya que es segura y no está asociada con la radiación ionizante.²⁰

4.3 Clasificación

La primera clasificación de la disrupción de vía biliar es la de Bismuth en 1982.⁴ Existen diferentes clasificaciones, siendo la más utilizada en la actualidad la descrita por Strasberg la cual incorpora lesiones biliares que se ven más frecuentemente en la era laparoscópica.¹

4.3.1 Clasificación de Strasberg

La clasificación de Strasberg es una modificación de la clasificación de Bismuth, pero permite diferenciar entre lesiones pequeñas (fuga de bilis del conducto cístico o rama

sectorial derecha aberrante) y lesiones graves realizadas durante la colecistectomía laparoscópica.4 La Clasificación de Strasberg se resume en la Imagen 3 y Tabla 2. La principal desventaja de la clasificación de Strasberg es que no describe ningún compromiso vascular adicional.4

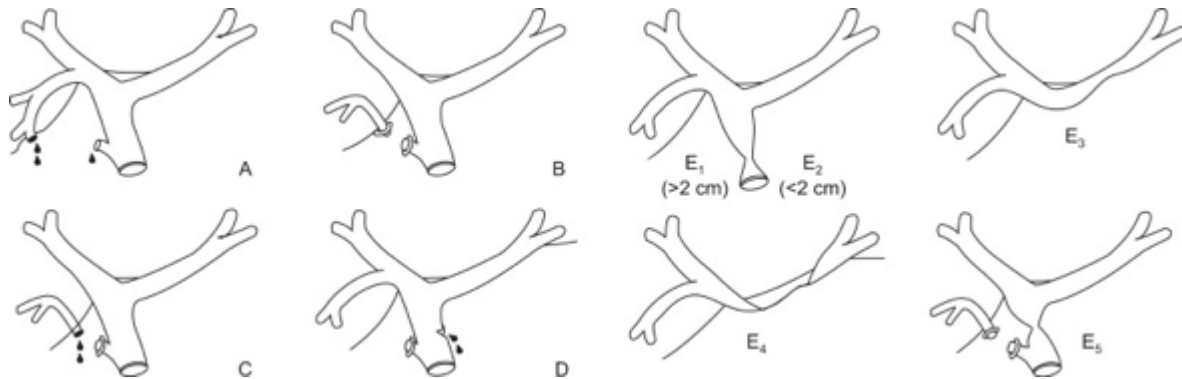


Imagen 3. Clasificación de Strasberg

Tipo	Descripción
A	Fugas del conducto cístico o pequeños conductos biliares del lecho hepático
B	Oclusión de un conducto sectorial
C	Sección del conducto sectorial
D	Lesión lateral de la vía biliar principal
E1	Lesión distal del conducto hepático común a una distancia de la confluencia >2cm
E2	Lesión distal del conducto hepático común a una distancia de la confluencia <2cm
E3	Lesión hiliar con preservación de la confluencia del conducto hepático
E4	Lesión hiliar con afección de la confluencia y pérdida de comunicación entre el conducto hepático derecho e izquierdo
E5	Lesión de un conducto hepático derecho sectorial aberrante solo o asociado a una lesión concomitante de conducto hepático principal

Tabla 2. Clasificación de Strasberg

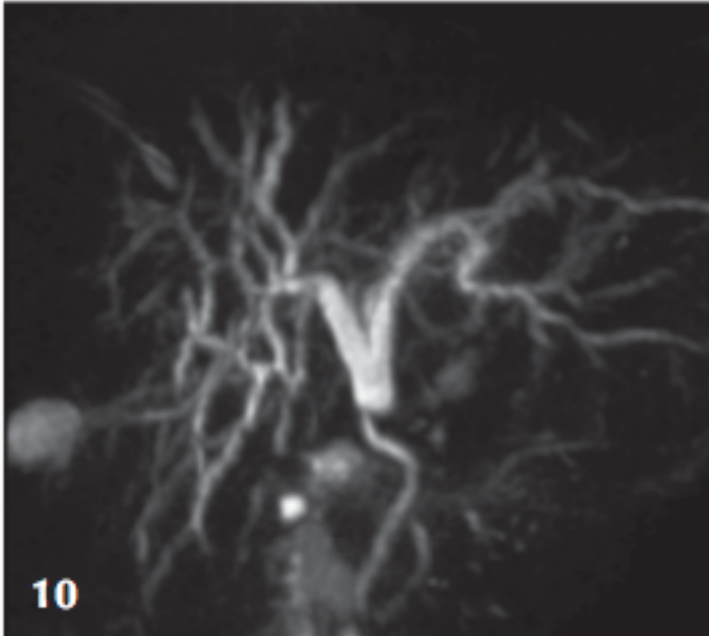


Imagen 4. Lesión del conducto hepático común por CPRM

4.3.2 Clasificación de Stewart-Way

Esta clasificación involucra 4 clases basadas en el mecanismo y la anatomía de la interrupción como se muestra en la Imagen 2.1

La lesión de clase I ocurre de 2 maneras: 1) el conducto biliar principal se confunde con el conducto cístico pero el error se reconoce antes de que el conducto biliar principal se divida en el 72% de los casos, o 2) se hace una incisión en el conducto cístico para el catéter del colangiograma y se extiende de forma involuntaria

al conducto biliar común en el 28% de los casos.¹

La lesión de clase II daña al conducto hepático común por clips o cauterio usados demasiado cerca del conducto. Esto ocurre a menudo en casos en los que la visibilidad se ve limitada debido a inflamación o sangrado.⁴

La lesión de clase III es la más común (alrededor del 60% de los casos) e involucra la sección completa del conducto biliar principal que siempre incluye la unión del conducto cístico con el conducto hepático común.

La lesión de clase IV incluye la sección o fuga del conducto hepático derecho, a menudo combinado con lesión de la arteria hepática derecha. ¹

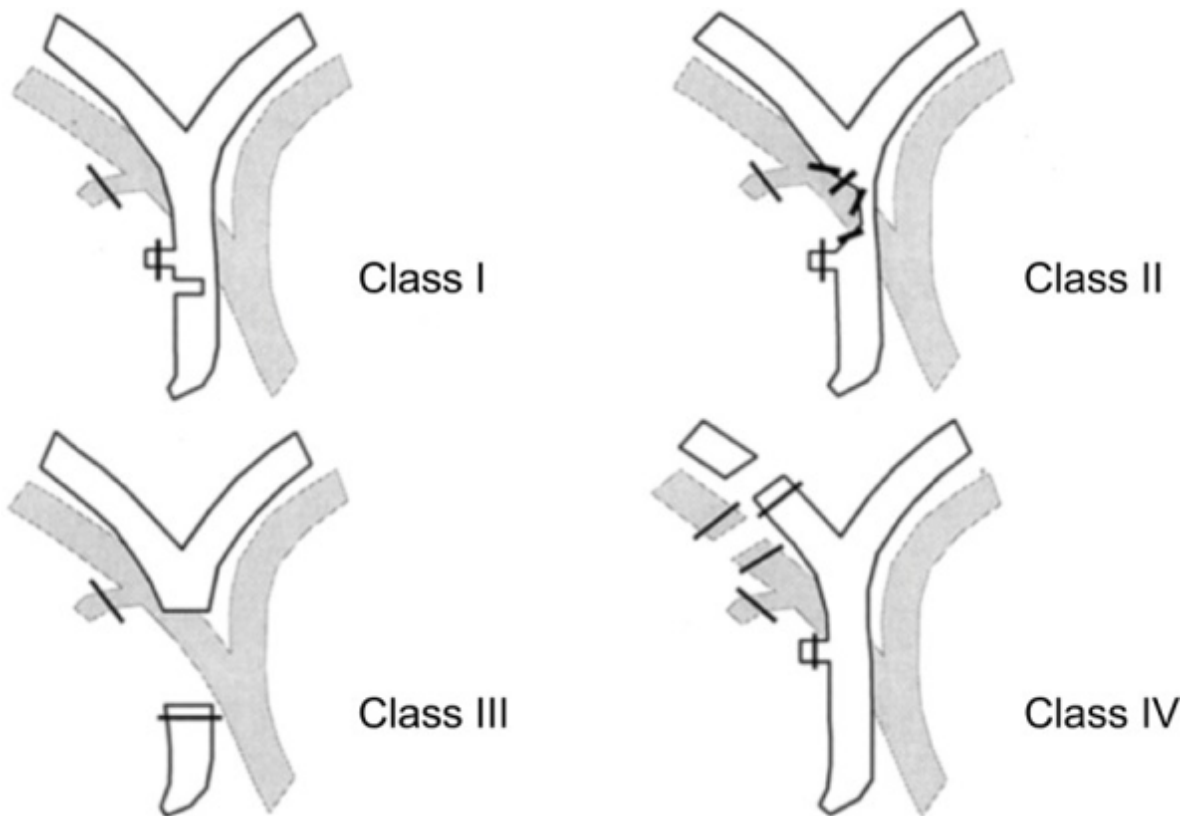


Imagen 5. Clasificación de Stewart-Way

4.4 Prevención de la disrupción de vía biliar

Se han propuesto y descrito varios métodos para prevenir la disrupción iatrogénica de la vía biliar.¹

Visión crítica de seguridad propuesta por Strasberg en 1995 se considera el estándar de oro para realizar una colecistectomía segura. Se requieren 3 criterios para realizar la visión crítica de seguridad:

1. El triángulo hepatocístico debe de estar libre de tejido adiposo y fibrótico.
2. El tercio inferior de la vesícula biliar debe separarse del lecho hepático para exponer la placa quística
3. Deben verse dos y solo dos estructuras que ingresan a la vesícula biliar.

Es por eso que la visión crítica de seguridad se considera un método para evitar la lesión de vía biliar y no un método para realizar una colecistectomía laparoscópica.¹

4.5 Factores de riesgo

Existen varios factores de riesgo que pueden contribuir a la lesión iatrogénica de la vía biliar:

-Factores anatómicos: numerosas variantes anatómicas de la vía biliar. Sin embargo, la colecistitis aguda provoca ciertas modificaciones de la anatomía local como adherencias, engrosamiento o inflamación de los tejidos.

-Factores de la técnica: el abordaje laparoscópico representa un factor de riesgo.

-Factores humanos: seguridad excesiva del cirujano, prisa por terminar la cirugía, cansancio del cirujano, ansiedad de ejecución y falta de humildad para convertir a cirugía abierta.

4.6 Presentación clínica:

La presentación clínica depende fundamentalmente de la extensión y el tipo de lesión iatrogénica, si no se descubre intraoperatoriamente. Puede comenzar con síntomas inespecíficos, como náuseas, vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal generalizado, malestar general y anorexia. En aquellos casos con estenosis del CBD pueden presentar la tríada clásica de Charcot con dolor en hipocondrio derecho, fiebre e ictericia.¹

El reconocimiento intraoperatorio generalmente debe de ser seguido de una reparación quirúrgica inmediata, sin embargo, <25-30% de las lesiones de vía biliar se reconocen durante la cirugía.¹ El diagnóstico a menudo ocurre durante el postoperatorio inmediato (dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía).

La aparición de dolor abdominal persistente en hipocondrio derecho, la fuga biliar por el drenaje, un cuadro de peritonitis biliar y la aparición de fiebre e ictericia con aumento de las pruebas de función hepática son elementos que apoyan el diagnóstico.¹

Se deben realizar estudios radiológicos para una correcta identificación de la lesión, su extensión y gravedad y posteriormente realizar una planificación terapéutica:

-Ecografía abdominal: para detectar colecciones hepáticas y dilatación de la vía biliar intrahepática.

-TAC abdominal: líquido perihepático, dilatación de la vía biliar y lesión vascular asociada de la arteria hepática derecha.

-Colangiopancreatografía por resonancia magnética: es el estándar de oro ya que otorga información detallada de la vía biliar y su integridad. Se puede realizar con medio de contraste para detectar el sitio de fuga.

-Gammagrafía hepatobiliar: puede confirmar la presencia de una fuga biliar activa con acumulación progresiva del radiotrazador en el interior de la cavidad peritoneal.¹

La colangiografía intraoperatoria conduce al reconocimiento temprano y la reparación quirúrgica inmediata con mejores resultados. Si se sospecha de lesión de vía biliar durante la colecistectomía y el cirujano carece de experiencia en reparación biliar, se debe colocar un drenaje intraabdominal y el paciente debe ser trasladado a un centro con experiencia en cirugías hepatobiliares.⁵

4.7 Manejo de la disrupción de vía biliar

Solo se reconocen del 10 al 30% de las lesiones de vía biliar durante la operación. El retraso en la derivación conduce a mayores tasas de complicaciones y una tasa de mortalidad de 1,5%.⁶

El tratamiento de las lesiones de la vía biliar se puede dividir en reparaciones no quirúrgicas y quirúrgicas, así como en temprana (<1 semana), intermedio (1 a 6 semanas) y retardado (>6 semanas).⁶

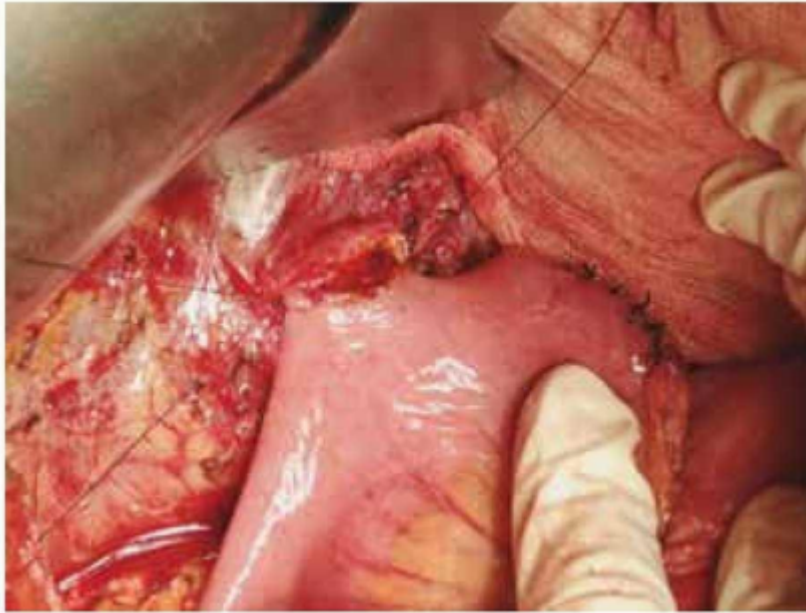


Imagen 6. Derivación biliodigestiva

El tratamiento de elección es el quirúrgico en lesiones de tipo D y de E1 a E5, dejando la opción endoscópica para las lesiones tipo A, B y C.

La hepaticoyeyunoanastomosis en Y de Roux generalmente se acepta como el estándar de oro en la atención de las lesiones complejas de las vías biliares.

4.8 Complicaciones

Las complicaciones varían en cuanto a su morbilidad potencial. Una fuga biliar puede causar biloma, absceso, infección de la herida, infección intraabdominal y sepsis.

La morbilidad general después de la reconstrucción con hepaticoyeyunostomía es del 36% y la mortalidad aproximadamente del 2%. Las complicaciones más graves después de la reconstrucción incluyen estenosis (30%) que puede tratarse con un stent percutáneo o una remodelación de la hepaticoyeyunoanastomosis. Si esto falla o la complicación se reconoce demasiado tarde, el paciente puede desarrollar cirrosis biliar secundaria y requerir resección o trasplante de hígado. Otras complicaciones relacionadas con la cirugía incluyen dehiscencia de la anastomosis, embolia pulmonar, hemorragia o sepsis. Aproximadamente el 50% de los pacientes no presentan complicaciones después de la hepaticoyeyunostomía.⁸

4.9 Derivaciones biliodigestivas y seguimiento de los pacientes posoperados:

Se conoce como derivación biliodigestiva al establecimiento quirúrgico de un cortocircuito entre alguna porción del árbol biliar y el tracto digestivo. Estas derivaciones persiguen uno de dos objetivos siguientes: curativo o paliativo, según la naturaleza del obstáculo y la localización de la lesión.

Las derivaciones biliodigestivas para la reconstrucción de las lesiones de vía biliar tienen resultados exitosos que van desde un 75% a un 98% en grandes centros hospitalarios de referencia.⁹

El objetivo principal de las derivaciones biliodigestivas es lograr una adecuada excreción biliar sin causar sintomatología postoperatoria ni trastornos de la función hepática.

Los factores de riesgo asociados a las complicaciones de estos procedimientos son: tiempo de reconstrucción, sepsis asociada, lesión vascular y el uso de tutores biliares transanastomóticos, reconstrucción previa fuera de un hospital de tercer nivel y el tiempo y momento de envío.⁹

Para el seguimiento de los pacientes en consulta externa pueden ser clasificados de acuerdo a la clasificación de McDonald esta clasificación utiliza las pruebas de función hepática, los síntomas clínicos y los procedimientos invasivos (Tabla 3).

Clasificación de McDonald para resultados a largo plazo posterior a una reconstrucción de lesión de vía biliar	
Grado	Descripción
A	Pruebas de función hepática normales Sin síntomas
B	Pruebas de función hepática ligeramente alteradas Sin síntomas
C	Pruebas de función hepática anormales Colangitis y dolor
D	Revisión endoscópica o quirúrgica (muerte perioperatoria)

Tabla 3. Clasificación de McDonald

Los grados A y B considerados posoperatorio satisfactorio es recomendable un seguimiento al menos 1 o 2 veces al año valorando su estado clínico, sus pruebas de función hepática y ultrasonido de hígado y vías biliares.¹⁰

Los grados C y D son considerados como posoperatorio no satisfactorio por lo tanto el seguimiento debe de ser más cercano (Imagen 7).

Figura 1.
Manejo posoperatorio de la derivación biliodigestiva por lesión de vía biliar.

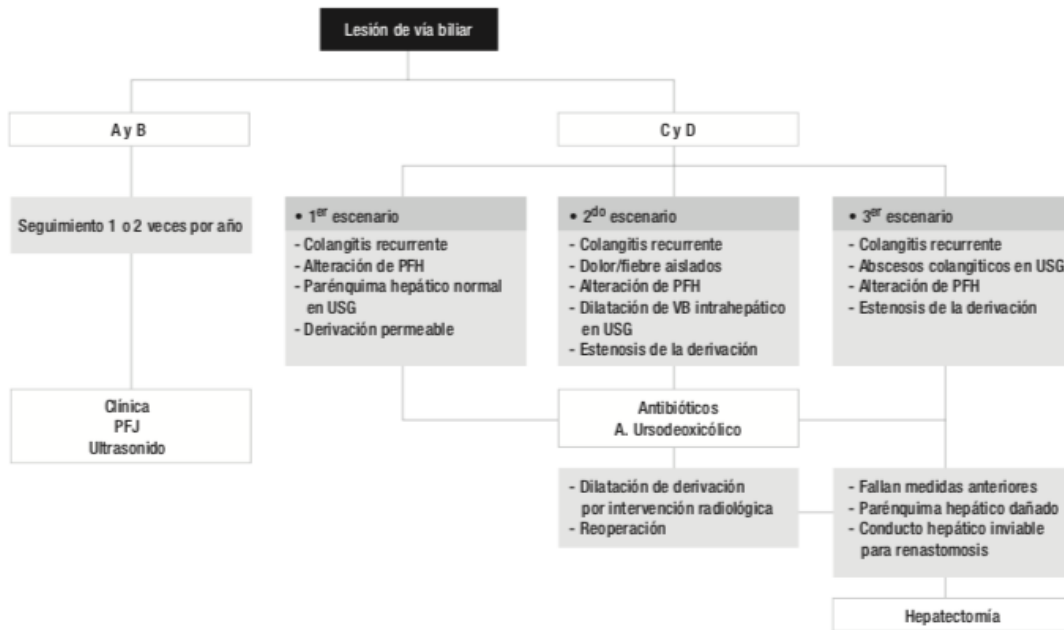


Imagen 7. Manejo posoperatorio de la derivación biliodigestiva

4.9.1 Complicaciones a largo plazo de las derivaciones biliodigestivas:

Por lo tanto, un paciente por lo demás sano que se somete a una operación simple por cálculos en la vesícula biliar puede convertirse en un candidato para un trasplante de hígado debido a las estenosis recurrentes que dan como resultado una cirrosis hepática biliar secundaria.

Dentro de las complicaciones a largo plazo se encuentra la estenosis biliar la cual se ha reportado en una tasa general que va desde 0 a 19% reportada en centros dedicados a cirugía hepatopancreatobiliar, en comparación con tasas de estenosis reportadas de hasta el 100% en centros sin experiencia. Se ha reportado una incidencia del 10.9% de cirrosis biliar después de la derivación lo cual resulta en una tasa de resección y trasplante hepático después de una lesión de vía biliar varía del 1 al 22%.¹¹

4.10 Fibrosis hepática:

La lesión de vías biliares produce fibrosis hepática difusa, con alteración de la estructura normal del hígado. La colestasis por obstrucción biliar puede ocasionar necrosis o apoptosis de los hepatocitos.¹² La obstrucción biliar completa es la presentación más común de la lesión de vías biliares y produce estancamiento biliar severo con daño hepático por diversas causas, entre ellas daño directo por acumulación biliar progresiva y toxicidad por las sales biliares con activación y expresión de moléculas que llevan a la apoptosis. Hay que considerar que los pacientes con lesión de vías biliares presentan cuadros repetidos de colangitis que podrían desencadenar inflamación, infección y conducir a necrosis o apoptosis.

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 y falla hepática.¹⁰

La fibrosis hepática forma parte de las alteraciones estructurales y funcionales de la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas. Es uno de los principales factores pronósticos, ya que la cantidad de fibrosis se correlaciona con el riesgo de desarrollar cirrosis y complicaciones hepáticas en enfermedades hepáticas crónicas virales y no virales.¹³

La biopsia hepática se considera el método de referencia para evaluar el daño tisular, como la fibrosis hepática y se ha desarrollado un sistema de puntuación para la estadificación de la fibrosis hepática, como la puntuación de METAVIR semicuantitativa.

El índice incluye la suma de la puntuación asignada al grado de actividad inflamatoria observada en la muestra (0-4; siendo, 0 sin actividad y 3 o 4 la actividad considerada grave), además de la proporcionada por la estadificación, que representa la cantidad de fibrosis: 0 (sin cicatrices), 1 (cicatrices mínimas), 2 (la cicatrización ha ocurrido y se extiende fuera de las áreas que contienen fibrosis) y 4 (cirrosis).¹⁴

Al ser la biopsia hepática un método invasivo con alto riesgo de complicaciones se han desarrollado métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis hepática, sin embargo las pruebas no invasivas reducen pero no eliminan la necesidad de una biopsia hepática.

El desarrollo de marcadores no invasivos fiables de fibrosis hepática es fundamental para evaluar el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Dentro de los métodos no invasivos disponibles se encuentran dos enfoques: un enfoque biológico que son los biomarcadores en suero y un enfoque físico que miden la rigidez hepática.¹³

4.10.1 Biomarcadores séricos de fibrosis hepática:

Existe la necesidad de establecer marcadores hepatoespecíficos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática, ya que actualmente no se cuenta con un parámetro o panel que cumpla con los criterios de eficacia y confiabilidad, requeridos para su diagnóstico.

El biomarcador sérico ideal debería de ser específico para el hígado y fácil de determinar. Los marcadores séricos se dividen en directos e indirectos. Los directos reflejan el recambio de la matriz extracelular, mientras que los indirectos reflejan alteraciones en la función hepática.¹⁵

Las ventajas de los biomarcadores séricos son su aplicabilidad, su reproducibilidad y su disponibilidad, sin embargo son poco específicos del hígado y sus resultados pueden estar influenciados por su aclaramiento y excreción.

Los biomarcadores en suero han sido valorados principalmente por su capacidad para determinar el estadio de la fibrosis. Se han propuesto 2 tipos de ellos: los directos, que reflejan el depósito o la eliminación de la matriz extracelular en el hígado; y los indirectos, que incluyen moléculas liberadas a la sangre inducidas por la inflamación, sintetizadas,

reguladas o excretadas por el órgano, como producto de los procesos comúnmente alterados a consecuencia del deterioro de la función hepática. 14

Biomarcadores para fibrosis hepática	
Marcadores indirectos	
Pruebas simples de función hepática	Aminotransaminasas (AST y ALT), GGT, bilirrubinas y albúmina
Variables hematológicas	Recuento de plaquetas y tiempo de protrombina
Otras	Glucosa, insulina, apolipoproteína, colesterol, haptoglobina
Marcadores directos	
Colágena, moléculas y enzimas de la MEC	N-terminal procolágena, ácido hialurónico, colágena tipo IV, laminina, fibronectina
Citocinas	TGF-B, TNF-a, angiotensina-II

Tabla 4. Biomarcadores para fibrosis hepática

Las aplicaciones clínicas potenciales de dichos marcadores parecen extremadamente interesantes e innovadoras, ya que podrían usarse no solo para estadificar la fibrosis hepática, sino también y de manera más apropiada para evaluar la velocidad de la fibrogénesis hepática con el valor pronóstico.²²

Se han realizado múltiples estudios para determinar su desempeño en la definición de la etapa real de la fibrosis hepática, con resultados variables (Tabla 5).

Table 6 Diagnostic performance of non invasive markers of liver fibrosis in discriminating between no-mild fibrosis (F0-F1 by METAVIR) and moderate-advanced fibrosis (F \geq 2 by METAVIR)

Marker	Disease	Sensitivity	Specificity	AUC	References
Direct markers of liver fibrosis					
Hyaluronic acid	HCV	75-79	80-100	0.82-0.92	[61-62] [69,74]
	HBV	91	98.1	0.98	[68]
	AFLD	87	93	0.79-0.91	[64,66]
	NAFLD	66-85	68-91	0.78-0.87	[65,67] [72]
Laminin	HCV	80	83	0.82	[69,81]
	NAFLD	82	89	n.a.	[67]
YKL-40	AFLD	88.5	50.8	n.a.	[70]
	HCV	78	81	0.81	[71]
Type IV collagen	HCV	73-80	81-85	0.83	[69,73]
	NAFLD	64	89	n.a.	[67]
Type IV collagen-7s	HCV	74-83	75-88	n.a.	[73]
	NAFLD	70	81	0.83	[72]
Procollagen III	HCV	60-78	74-75	0.69	[71,74]
	AFLD	80	87	0.87	[64]
MMP-2	HCV	7-75	70-100	0.59	[62,75]
TIMP-1	HCV	67	68	0.71	[75]
Three marker panel	HCV	77	73	0.83	[76]
Indirect markers of liver fibrosis					
APRI	HCV	41-91	47-95	0.69-0.88	[86,95-97]
	HIV/HCV	51	91	0.8	[87]
Forns' index	HCV	79.8-94	95-98.3	0.78-0.86	[88,98] [99,97]
	HIV/HCV	43	96	0.77	[87]
Fibrotest	HCV	65-87	59-80.6	0.74-0.87	[90,97] [100,101]
	HIV/HCV	90	60	0.85	[91]
	HBV	34	93	0.78	[92]
	AFLD	88	60	0.84	[66]
FPI	HCV	85-96	94-98	0.77	[93]

Tabla 5. Biomarcadores no invasivos

Aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa

Son enzimas hepáticas excretadas al torrente sanguíneo por los hepatocitos dañados. Usando como valor predictivo de enfermedad hepática a la relación AST/ALT. Además la AST y la ALT también pueden elevarse aunque en menor medida por problemas musculares, renales y cardiacos.¹⁴

Entre estas dos, ALT es una enzima más específica para el daño hepático. Las alteraciones de la actividad de ALT persisten más que la actividad de AST. Las actividades de ambas enzimas pueden alcanzar hasta 100 veces el límite de referencia superior en las enfermedades hepáticas.²³

Fosfatasa alcalina

La respuesta del hígado a cualquier forma de obstrucción del árbol biliar induce la síntesis de ALP a partir de la membrana canalicular de los hepatocitos. Por tanto, la enzima recién formada entra en la circulación para aumentar la actividad de la enzima en el suero. La elevación tiende a ser más notable en la obstrucción extrahepática que en la intrahepática. Las actividades de las enzimas séricas pueden alcanzar de 10 a 12 veces el límite superior de referencia.²³

GGT: γ -glutamyltranspeptidasa

Es un indicador sensible y elevado en la mayoría de los sujetos con enfermedad hepática independientemente de la causa, pero su eficacia es limitada debido a la falta de especificidad.²³

Albúmina

El hígado tiene capacidad de síntesis para mantener las concentraciones de albúmina hasta que el daño parenquimatoso sea superior al 50%. Las mediciones de albúmina plasmática son útiles para evaluar la cronicidad y la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, su utilidad para este propósito es limitada, ya que la concentración de albúmina plasmática también disminuye en la nefropatía aguda.²³

Bilirrubinas

La medición secuencial de bilirrubina es de apoyo para evaluar la gravedad del daño hepático debido a diferentes etiologías. En la hepatitis aguda, la bilirrubina sérica alcanza su punto máximo más tarde que las enzimas, pero permanece elevada durante más tiempo.

El recuento de plaquetas

La trombocitopenia es un marcador valioso para enfermedades hepáticas avanzadas, y la evaluación conjunta de la relación AST/ALT y el recuento plaquetario tienen un valor diagnóstico alto para la cirrosis (70-90%)¹⁴⁻¹⁵.

Tiempo de protrombina

Refleja la capacidad de síntesis del hígado y por lo tanto es uno de los indicadores iniciales de cirrosis.¹⁴ El TP se encuentra sin alteraciones o ligeramente prolongado en los estadios tempranos de la enfermedad hepática. A medida que avanza la enfermedad la importante disminución de los factores de la vía extrínseca (principalmente el factor VII) se ven reflejados en el alargamiento del TP.

Las mediciones seriadas de TP se pueden utilizar para diferenciar entre colestasis y enfermedades hepatocelulares graves. En el daño hepatocelular severo, el TP permanece elevado durante más tiempo. La colestasis provocará una disminución del TP como resultado de la malabsorción de vitamina K.²³

Índices diagnósticos de fibrosis

Entre los índices más ampliamente estudiados y validados se encuentran el APRI, Fibrotest y ELF.

APRI

Es el cociente entre AST y el recuento de plaquetas. La fórmula varía según se aplique en hombres o mujeres porque el ULN es diferente según el género.¹⁵

$(AST/\text{límite superior del rango normal}) \times 100$

PLT (109/L)

El APRI de más de 1,5 tiene un área bajo la curva operativa del receptor (AUROC) del 80% y el 89% para la fibrosis avanzada F3-F4 y la cirrosis, respectivamente.²³

Índice Forns

Se basa en cuatro parámetros: edad, recuento de plaquetas, niveles de colesterol y gamma-glutamyl-transferasa (GGT). Se puede usar para diferenciar entre pacientes con fibrosis no significativa y fibrosis más severa.¹⁵

AP index

Es la sumatoria de la puntuación asignada a la edad y las plaquetas, va de valores que oscilan entre 0-10. Es un índice muy sencillo para predecir lesiones histológicas.¹⁵

Los marcadores directos e indirectos se pueden usar solos o combinados para producir puntuaciones compuestas (Tabla 5).¹⁴

Índice de Bonacini

Puntuación discriminante para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis tomando tres parámetros: recuento de plaquetas, relación ALT / AST y TP que tienen una correlación positiva con las puntuaciones histológicas y tienen una especificidad del 98% pero una sensibilidad del 46%.²³

En la Tabla 6 se compara la sensibilidad y especificidad de los principales índices serológicos utilizados para fibrosis hepática.

Estudio	Prueba serológica	Sensibilidad (%) ^a	Especificidad (%) ^a
APRI	AST/plaquetas	89	75
PGA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1	91	81
PGAA	Tiempos de protrombina, GGT, apolipoproteína A1, α2-macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
FibroTest	Edad, genero, GGT, bilirrubinas, α2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	75	85
HepaScore	Edad, genero, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, γ2-macroglobulina	71	84
FIB-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, γ2-macroglobulina, tiempos de protrombina, ácido hialurónico, urea	81	84

Tabla 6. Índices serológicos.

4.10.2 Marcadores de la rigidez del hígado

Elasticidad y dureza

La elasticidad del hígado es inversamente proporcional a la dureza del parénquima y a la cantidad de tejido fibroso. Este fenómeno físico puede medirse con técnicas llamadas de elastografía.¹⁶

Principios generales de elastografía

La elastografía puede realizarse por medio de ultrasonido o por medio de resonancia magnética.

Para realizar la elastografía del hígado se requieren 3 etapas básicas: a) la excitación, que consiste en transmitir al órgano un estrés por medio de una fuente de movimiento que envía ondas que deforman el parénquima; b) la adquisición de los datos, que consiste en registrar la deformación producida en el tejido como consecuencia del estrés aplicado y c) el análisis y la cuantificación de los datos obtenidos en el equipo presenta en forma de imágenes.¹⁶

Elastografía por resonancia magnética

La elastografía por RM utiliza un método de contraste de fase modificado para obtener imágenes de las características de propagación de la onda de corte en el hígado. Las ventajas teóricas de la elastografía por RM incluyen su capacidad para analizar casi todo el hígado y su buena aplicabilidad en pacientes con obesidad o ascitis.¹³

El resonador debe de contar con un hardware adicional destinado a producir las ondas mecánicas que se envían hacia el hígado y con un programa de software específico para analizar la información que se obtiene.

Imágenes y medición de la dureza del hígado

Mapa de ondas. El análisis de ondas puede hacerse en forma estática, en una imagen fija, o bien en un video que muestre el movimiento de las ondas. Sirve para identificar qué ondas enviadas por el conductor pasivo penetraron y se distribuyeron adecuadamente en el tejido hepático. En el hígado normal las ondas son delgadas y paralelas (Imagen 8a); conforme hay mayor fibrosis, las ondas se tornan más gruesas y rápidas (Imágenes 8c, e y g).¹⁶

Elastograma. Este mapa de color permite hacer una valoración visual rápida de la normalidad o anormalidad de la dureza del parénquima hepático. Se realiza comparando los colores del hígado con los de la escala colorimétrica adjunta a cada imagen. El mapa de color permite también apreciar en forma visual si la distribución de la fibrosis es homogénea o heterogénea.¹⁶

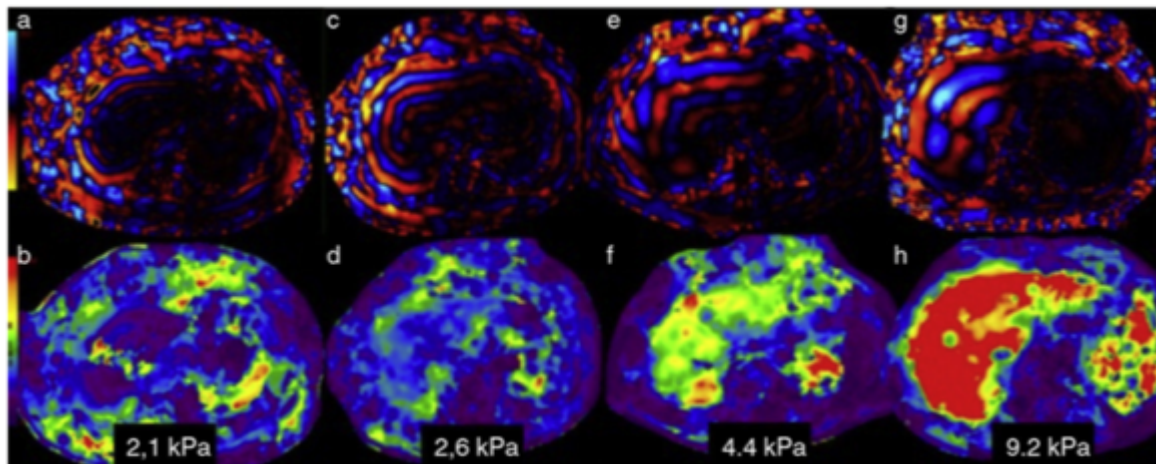


Imagen 8. Análisis de la información. En la fila superior aparece el mapa de ondas en 4 pacientes con diferentes grados de dureza. La fila inferior corresponde al elastograma o mapa de color de cada uno de ellos. Las imágenes a, c, e y g muestran el aumento en el grosor y la irregularidad de las ondas conforme se incrementan los grados de fibrosis. Los elastogramas muestran los cambios de color del hígado y sus

respectivas medidas de dureza: a) colores morados para 2.1 kPa=F1; d) verdes y azules para 2.6 kPa=F2; f) verdes y amarillos para 4.4 kPa=F3 y h) rojo para 9.2 Kpa=F4. Compárese los colores del hígado con la barra de colores en el extremo izquierdo.

Valores normales

El hígado normal es blando y elástico con una dureza promedio de 2.05 a 2.44 kPa y un rango de 1.54 a 2.87 kPa. El nivel de corte para determinar fibrosis en ERM oscila entre 2.4 y 2.9 kPa con un 98% de sensibilidad y un 99% de especificidad para el valor de 2.93 kPa.¹⁶

El grado de fibrosis se determinó con base en la escala de Metavir¹⁷ (Tabla 7 e Imagen 9):

Fase	Criterio
F0	Sin fibrosis
F1	Fibrosis portal
F2	Fibrosis periportal
F3	Puentes de fibrosis entre espacios porta
F4	Cirrosis

Tabla 7. Escala de Metavir







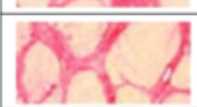
Appearance	Ishak stage: categorical description	Ishak	Metavir
	No fibrosis (normal)	0	F0
	Fibrosis expansion of some portal areas ± short fibrous septa	1	F1
	Fibrosis expansion of portal areas ± short fibrous septa	2	F2
	Fibrosis expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3	
	Fibrosis expansion of portal areas with marked portal to portal (P-P) bridging as well as portal to central (P-C)	4	F3
	Marked bridging (P-P and / or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	
	Cirrhosis, probable or definite	6	F4

Imagen 9. Escala de Metavir

Diversos estudios han demostrado que la elastografía por RM puede detectar las modificaciones de la dureza del hígado en el curso del tiempo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La lesión de la vía biliar es una complicación con alta morbi-mortalidad, resultado de uno de los procedimientos que más frecuentemente se realizan de manera electiva en los servicios de cirugía general, con un importante impacto en la calidad de vida del paciente a largo plazo. Al ser nuestro hospital un centro de referencia de tercer nivel se cuenta con un alto porcentaje de pacientes con disrupciones de vía biliar a los cuales se les da tratamiento, control y seguimiento multidisciplinario y es importante conocer las herramientas de diagnóstico tanto bioquímicas como de imagen que serán de utilidad para valorar y detectar a tiempo las complicaciones de la derivación biliodigestiva y dentro de ellas la fibrosis hepática y el posterior desarrollo de cirrosis biliar secundaria como consecuencia de alteraciones en el flujo biliar e isquemia. El estándar de oro en el seguimiento de la progresión del daño hepatocelular es la biopsia hepática, pero como todo procedimiento invasivo tiene una morbilidad asociada, se utiliza preferentemente durante un procedimiento quirúrgico, no siendo el método de primera elección en el seguimiento de los pacientes de manera ambulatoria, de ahí la importancia de utilizar otros métodos no invasivos en el seguimiento de los pacientes pero que tengan una alta sensibilidad en el desarrollo de fibrosis hepática que es fin común de un gran porcentaje de estos casos.

4. JUSTIFICACIÓN:

La colecistectomía es el procedimiento quirúrgico que más frecuentemente se realiza de manera electiva y el segundo de manera urgente. Desde su introducción la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el estándar de oro en el manejo de la enfermedad litiasica vesicular.

La disrupción de la vía biliar representa la complicación más grave de la colecistectomía laparoscópica, con una incidencia de 0.3%-0.7%, lo que resulta en un impacto significativo en la calidad de vida y en la supervivencia general del paciente.¹ Su incidencia ha ido en aumento por la mayor práctica de la cirugía laparoscópica, siendo en México la cirugía realizada con mayor frecuencia. Considerando el número de colecistectomías realizadas en todo el mundo, principalmente por laparoscopia, los cirujanos deben estar preparados para manejar este desafío quirúrgico.⁷

Se ha demostrado que la causa principal de disrupción de la vía biliar es la mala interpretación de la anatomía biliar en el 71% -97% de todos los casos.¹

Hay una serie de pasos o métodos que se han propuesto para evitar una disrupción de la vía biliar y dentro de estos destaca la visión crítica de seguridad de Strasberg.

Existen diferentes clasificaciones, siendo la más utilizada en la actualidad la descrita por Strasberg.

La disrupción de la vía biliar es un desafío quirúrgico asociado con secuelas postoperatorias significativas para el paciente en términos de morbilidad, mortalidad (hasta un 3,5%) y calidad de vida a largo plazo.⁷

La gran mayoría de las disrupciones se reconocen durante la cirugía o en el periodo postoperatorio inmediato y se pueden dar 2 presentaciones clínicas la aparición de una fuga biliar o la obstrucción completa del conducto biliar.

Se deben realizar estudios radiológicos para una correcta identificación de la lesión, su extensión y gravedad y posteriormente realizar una planificación terapéutica.

Dentro del tratamiento de la disrupción de la vía biliar el más aceptado es el quirúrgico a través de una derivación biliodigestiva, siendo la técnica quirúrgica más utilizada la hepaticoyeyunoanastomosis en Y de Roux. Dentro de las complicaciones postoperatoria de una derivación biliodigestiva se incluyen fuga anastomótica, hemorragia, infección de la herida, colangitis, absceso o biloma y estenosis.¹⁹ Durante el seguimiento de los pacientes pueden llegar a desarrollar estenosis de la misma y posteriormente grados variables de daño hepatocelular como fibrosis y cirrosis biliar secundaria.

La fibrosis en etapas iniciales es reversible y aquí radica la importancia de detectarla de manera temprana, para tomar decisiones de manera oportuna que puedan cambiar la evolución de la enfermedad.

Los factores de riesgo asociados a las complicaciones de estos procedimientos son: tiempo de reconstrucción, sepsis asociada, lesión vascular y el uso de tutores biliares transanastomóticos, reconstrucción previa fuera de un hospital de tercer nivel y el tiempo y momento de envío.⁹

Para el seguimiento de los pacientes en consulta externa pueden ser clasificados de acuerdo a la clasificación de McDonald esta clasificación utiliza las pruebas de función hepática, los síntomas clínicos y los procedimientos invasivos.

La disrupción de la vía biliar es una patología frecuente en los pacientes referidos a nuestra unidad, con el paso del tiempo desarrollarán un daño hepatocelular con base en el grado de disrupción que presentaron, número de reparaciones a los que han sido sometidos, presencia de lesión vascular asociada principalmente, por lo anterior la importancia de elegir métodos sensibles y específicos y no invasivos en el seguimiento de estos pacientes; los biomarcadores indirectos de fibrosis hepática y la elastografía hepática por resonancia magnética, pueden ser consideradas herramientas diagnósticas útiles en la valoración de los pacientes con derivaciones biliodigestivas y disrupción de la vía biliar.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe alguna correlación entre los biomarcadores indirectos para fibrosis hepática con la escala Metavir 1 y 2 de la elastografía hepática por resonancia magnética en pacientes con derivaciones biliodigestivas secundarias a disrupción iatrogénica de la vía biliar?

6. HIPÓTESIS:

- Los biomarcadores indirectos para fibrosis hepática presentarán una correlación positiva a mayor grado de fibrosis en la elastografía por resonancia magnética en pacientes con anastomosis bilioentéricas secundarias a disrupción de vía biliar.

6.1 Hipótesis nula:

- Los pacientes con derivaciones biliodigestivas secundarias a disrupción de vía biliar no presentarán correlación positiva de los biomarcadores indirectos para fibrosis hepática a mayor grado de fibrosis en la elastografía por resonancia magnética.

7. OBJETIVOS:

7.1 General:

- Determinar si existe correlación de los biomarcadores indirectos para fibrosis hepática con la escala Metavir 1 y 2 de la elastografía por resonancia magnética en pacientes con derivación biliodigestiva y disrupción de la vía biliar.

7.2 Específicos:

- Conocer la características demográficas y epidemiológicas de este grupo de pacientes.
- Conocer el abordaje y el tipo de reconstrucción al realizar la derivación biliodigestiva.
- Identificar el número de reconstrucciones quirúrgicas realizadas en cada paciente.
- Comparar los índices Forns, APRI, y AP entre si y con los grados de fibrosis reportados por la elastografía hepática.
- Reportar el índice de McDonald de cada uno de los pacientes.
- Conocer la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores indirectos de fibrosis hepática en pacientes con anastomosis bilioentéricas secundaria a disrupción de la vía biliar.
- Realizar la correlación entre las alteraciones de los biomarcadores indirectos de fibrosis hepática con los resultados de la elastografía por resonancia magnética en los pacientes con derivación biliodigestiva por disrupción de vía biliar.

8. MATERIAL Y MÉTODOS:

8.1 Universo: se seleccionaron pacientes del servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI con derivación biliodigestiva secundaria a una disrupción de la vía biliar.

8.2 Lugar de estudio: El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI

8.3 Periodo: del 1 Enero del 2015 al 28 de Febrero del 2022

9. DISEÑO DEL ESTUDIO:

El siguiente estudio, será una cohorte retroprospectivo, observacional, transversal y descriptiva.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

10.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años; ambos sexos, con diagnóstico de derivación biliodigestiva por disrupción de la vía biliar que cuenten con biomarcadores indirectos de fibrosis hepática y elastografía por resonancia magnética en el periodo de estudio.

10.2 Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes que no cuenten con pruebas de función hepática completas.
- Pacientes que no cuenten con elastografía hepática por resonancia magnética y su interpretación.

10.3 Criterios de eliminación

1. Pérdida del expediente clínico.
2. Ausencia de seguimiento posquirúrgico.
3. Pacientes con anastomosis bilioentéricas secundarias a patologías benignas congénitas, patologías de origen neoplásico maligno o benigno, o por trauma abdominal.

11. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se calculó el tamaño de la muestra con base en un coeficiente de correlación con las siguientes características:

- Una r (magnitud de correlación) de 0.4, cuyo valor oscilará entre -1 y +1.
- Nivel de seguridad (1-alfa, error tipo 1) del 95%.
- Un poder estadístico (1-beta, error tipo 2) del 80%.
- Para lo cual el tamaño muestral mínimo para una hipótesis unilateral debe ser de 47 pacientes incluidos en el estudio.
- Se utilizó hipótesis unilateral ya que se esperan resultados igual o distintos o bien en términos de dirección, que sea mayor o menor, ya que no se asignó un valor diferente en la hipótesis nula.



Se realizará análisis estadístico descriptivo e inferencial. Estudio cohorte, retrospectivo y observacional.

Para las *variables cuantitativas* (24) como son edad, (**grado de fibrosis** por elastografía por resonancia magnética, edad, fecha de lesión de vía biliar, fecha de reconstrucción de vía biliar, fecha de elastografía hepática) etc. se explorará el tipo de distribución con métodos mentales, sesgo y curtosis (con valores críticos de ± 0.05) y se aplicará la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (25) con valores críticos de $P < 0.05$. Para las *variables cualitativas* (25) como son el sexo y tipo de cirugía, se usarán frecuencias y porcentajes o proporciones.

En variables con distribución normal se utilizará como medida de tendencia central a la media y como medida de dispersión a la desviación estándar. En las que presenten libre distribución se usará como medida de tendencia central, la mediana y como medida de dispersión, los rangos intercuantiles o máximos y mínimos.

Análisis Bivariado.

Para las variables cuantitativas con distribución normal se realizará la prueba de T-student^{sz} para grupos independientes. Para las variables cuantitativas con libre distribución o cualitativas ordinales se calculará U de Mann-Whitney (26).

Las variables cualitativas dicotómicas se contrastarán entre grupos con la prueba χ^2 , o la prueba exacta de Fisher (26) según corresponda.

Se utilizará un coeficiente de correlación (Pearson/Spearman) para conocer la posible relación entre variables. El valor r de este coeficiente puede tomar cualquier valor entre -1 y $+1$. El valor de r será positivo si existe una relación directa entre ambas variables, esto es, si las dos aumentan al mismo tiempo. Será negativo si la relación es inversa, es decir, cuando una variable disminuye a medida que la otra aumenta. Un valor de $+1$ ó -1 indicará una relación lineal perfecta entre ambas variables, mientras que un valor 0 indicará que no existe relación lineal entre ellas.

La evaluación de la eficacia de los biomarcadores indirectos de fibrosis hepática se calculará a partir de la una tabla de 2×2 , se reportará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razones de verosimilitud (RV). Se comparará con la elastografía hepática por resonancia magnética (Metavir 1 y 2-Metavir 3 y 4) y se colocará en las columnas. En las filas se colocará los biomarcadores indirectos (normales-alterados). (27)

Para evaluar su utilidad clínica se graficarán los resultados de la RV con el nomograma de Fagan.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

RECURSOS HUMANOS

- Investigador principal: Dra. Karina Sánchez Reyes
- **Tesista: Dra. Guadalupe Jhoana Vázquez Ramírez**
- Médicos adscritos y médicos residentes del Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN SXXI quienes solicitaron la elastografía hepática por resonancia magnética y recabaron los resultados de los biomarcadores indirectos. Médicos adscritos del Servicio de Radiología e Imágen quienes interpretaron los estudios solicitados.

RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS

Censos de los pacientes del Servicio de Gastrocirugía, expedientes clínicos, equipos de cómputo donde se visualizarán los resultados de los biomarcadores indirectos, las imágenes radiológicas y sus reportes médicos. Se utilizó el equipo de resonancia magnética (Siemens Sinfony Maestro Class 1.5 Tesla) del Hospital de Especialidades del CMN SXXI. No se requiere de apoyo financiero para el desarrollo de este protocolo.

FACTIBILIDAD

Todos los recursos humanos y físicos necesarios para realizar este proyecto estarán disponibles para cumplir los objetivos sin contratiempo. Se utilizarán los datos de los expedientes clínicos (historial clínico, record quirúrgico, laboratorios, notas médicas) disponibles en el archivo clínico y electrónico del Hospital de Especialidades.

El Hospital de Especialidades del CMN SXXI se considera un centro de referencia de procedimientos quirúrgicos complicados. Las reparaciones de la vías biliares constituyen el 7% de los procedimientos quirúrgicos que se realizan en esta institución, ingresando mensualmente entre 3-7 pacientes con este diagnóstico. Por lo que de acuerdo al cálculo del tamaño de la muestra para un coeficiente de correlación de 0.4 se logrará obtener la población adecuada y de esta manera se obtienen resultados confiables.

12. VARIABLES:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Tipo de escala de medición
Bilirrubina Total	Compuesto pigmentado producido por la degradación de los grupos hemo de la hemoglobina	Nivel de bilirrubina total en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente	Mg/dl	Cuantitativa
Bilirrubina Directa	Bilirrubina conjugada por el hígado	Nivel de bilirrubina directa en pacientes con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente	Mg/dl	Cuantitativa
Bilirrubina Indirecta	Bilirrubina no conjugada por el hígado	Nivel de bilirrubina indirecta en pacientes con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente	Mg/dl	Cuantitativa
ALT	Alanina aminotransferasa	Nivel de ALT en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente	U/L	Cuantitativa
AST	Aspartato aminotransferasa	Nivel de AST en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente	U/L	Cuantitativa

TP	Tiempo de protrombina	Nivel de TP en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente		Cuantitativa
Recuento plaquetario	Células sanguíneas que se forman en la médula ósea y desempeñan un papel importante en la coagulación.	Nivel de plaquetas en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Dependiente		Cuantitativa
APRI	Cociente entre AST y el recuento de plaquetas.	Puntuación de APRI en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas			
FORNS	Índice entre edad, recuento de plaquetas, niveles de colesterol y GGT.	Puntuación de FORNS en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas			
METAVIR	Escala para medir la rigidez hepática por resonancia magnética.	Grado de fibrosis de la escala METAVIR en paciente con estenosis de derivaciones biliodigestivas	Independiente	F0-F4	Cuantitativa discreta
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Independiente	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Género al que pertenece el paciente	Género al que pertenece el paciente	Independiente	Masculino o femenino	Cualitativa nominal
Fecha de lesión de vía biliar	Día mes y año en que sucede un evento determinado	Fecha en que se realizó la lesión de vía biliar	Independiente	Día/mes/año	Cuantitativa discreta
Fecha de reconstrucción de vía biliar	Día mes y año en que sucede un evento determinado	Fecha en que se realizó la reconstrucción de la vía biliar	Independiente	Día/mes/año	Cuantitativa discreta
Fecha de pruebas de función hepática	Día mes y año en que sucede un evento determinado	Fecha en que se realizó la toma de biomarcadores	Independiente	Día/mes/año	Cuantitativa discreta
Fecha de elastografía hepática por resonancia magnética	Día mes y año en que sucede un evento determinado	Fecha en que se realizó la elastografía hepática por resonancia magnética	Independiente	Día/mes/año	Cuantitativa discreta
Tipo de cirugía	Cirugía abierta o laparoscópica.	Si se realiza cirugía abierta o laparoscópica.	Independiente	Abierta o laparoscópica	Cualitativa nominal

Número de reconstrucciones de la vía biliar	Cantidad de veces que se ha realizado una derivación biliodigestiva en el mismo paciente.	Cantidad de veces que se ha realizado una derivación biliodigestiva en el mismo paciente.	independiente	1,2,3,4,5	Cuantitativa discreta
---	---	---	---------------	-----------	-----------------------

13. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se recabarán los datos del expediente clínico de cada paciente solicitados en el archivo hospitalario o bien durante la consulta externa al momento de su evaluación, llenando la hoja de recolección de datos (ver anexo 1. Ver hoja de recolección de datos).

14. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de estudio “**CORRELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES PARA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DISRUPCIÓN DE LA VÍA BILIAR Y LA ESCALA METAVIR 1 Y 2 EN LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA**” cumple con la legislación nacional en materia de Investigación en Salud (7 de febrero 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su título quinto, investigación para la salud, capítulo único: desarrollo de acciones que comprende a la investigación para la salud (Artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación con seres humanos (Artículo 100): y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha ley (Artículo 101).

Este estudio considera también los principios éticos de la Declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil Octubre 2013. Apegándose a lo señalado en los principios generales; los riesgos, costos y beneficios, los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad.

Se toma en consideración también los principios éticos básicos señalados en el informe Belmont de 1979 que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

Además, se toma en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (6 de enero de 1987, Última Reforma DOF 02-04-2014):

- **Riesgo de la investigación:** Se trata de un estudio observacional, en el que no se realiza ninguna intervención experimental. Se considera sin riesgo según el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación con humanos, que es el que se aplica para estudios retrospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios (Artículo 17).
- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** El beneficio para los pacientes radica en validar un estudio de imagen de características no invasivas para determinar el grado de fibrosis hepática en comparación con el estándar de oro invasivo, la biopsia hepática, y de esta manera tener una herramienta nueva en el seguimiento estrecho de este tipo de pacientes.
- **Confidencialidad:** La información obtenida para este estudio se recopiló a partir de los datos encontrados en los expedientes médicos de cada paciente,

otorgando la seguridad de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21; Fracción VIII de la Ley General de Salud).

- **Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado:** No amerita firma de consentimiento informado por parte de los pacientes; sin embargo, se solicitó aprobación por el comité de Ética e Investigación.
- **Forma de selección de participantes:** Se incluyeron a los pacientes del Servicio de Gastrocirugía con diagnóstico anastomosis bilioentérica secundaria a disrupción de la vía biliar que cuenten con biopsia hepática y elastografía por resonancia magnética en el seguimiento de su patología de base.

Título Segundo, de los Aspectos Éticos de Investigación en Seres Humanos. Capítulo I (Disposiciones Comunes):

Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (Artículo 16).

Título Sexto. De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único:

La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (Artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (Artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (Artículo 116), siendo el quien selecciones a los investigadores asociados (Artículo 117) así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al Comité de Investigación de la Institución de Atención a la Salud un informe técnico (Artículo 119) pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (Artículo 120).

Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador no tendrá ninguna participación en el acto quirúrgico o los procedimientos diagnóstico al que serán sometidos los pacientes, el investigador solo se limitará a registrar información mediante revisión de expedientes del archivo clínico sin necesidad de consentimiento informado al no intervenir en la atención de paciente. El proyecto de investigación cumple con las normas éticas y se ajusta a las normas establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social de acuerdo con el Departamento de Investigación Científica, y no están en contra de ninguna de ellas. El presente proyecto no es considerado una maniobra de intervención ya que el autor sólo recolectará los datos de los pacientes, comprometiendo al investigador a ser confidencial conforme a los datos obtenidos y futuras publicaciones.

El proyecto de investigación iniciará hasta que se cuenta con la autorización y número de registro del CLIS y se realizará la recolección de datos previa aprobación, con las medidas necesarias de seguridad y confidencialidad para el paciente.

15. RESULTADOS:

Se identificaron 219 pacientes con diagnóstico de disrupción de la vía biliar que fueron sometidos a reconstrucción quirúrgica entre el 1 de Enero del 2015 al 28 de Febrero del 2022 en el servicio de Gastrocirugía, del Hospital de Especialidades; de los cuales 45 pacientes contaban con CRM con diagnóstico de estenosis de la hepaticoyeyuno anastomosis (20.5%), y 37 pacientes con elastografía hepática por RM (16.89%), que fue el número final de pacientes incluidos en el estudio. Lo anterior arrojó los siguientes resultados: 13 pacientes con elastografía normal (35.1%), 6 pacientes con Metavir 1 (16.2%), 8 pacientes con Metavir 2 (21.6%), 7 pacientes con Metavir 3 (18.9%) y 3 pacientes con Metavir 4 (8.1%), (Fig. 1). La distribución por género fue de 6 hombres (16.2%) y 31 mujeres (83.8%). La media de edad fue de 54.89 años con un rango de edad de 19 a 90 años. A 36 pacientes se realizó cirugía abierta programada (97.2%) y a 1 paciente se le realizó cirugía laparoscópica programada (2.8%); de los 37 pacientes, 21 (56.7%) no requirieron remodelación de la hepaticoyeyuno anastomosis, 10 pacientes (27%) requirieron 1 remodelación, de estos 10 pacientes 1 requirió remodelación 17 años después de la primera cirugía, 6 pacientes requirieron remodelación 1 año después de la primera cirugía y 3 pacientes requirieron remodelación 3 años después de la primera cirugía. A 15 pacientes (13.5%) se les realizó 2 remodelaciones y a 1 paciente (2.7%) 3 remodelaciones de la hepaticoyeyuno anastomosis. En la Tabla 1 se describen los datos demográficos.

Datos demográficos y características clínicas de los pacientes

	N= 37	
	N	Porcentaje
Edad	54.89	(19-90)
Género		
Femenino	31	83.8%
Masculino	6	16.2%
Grado de lesión		
E1	2	14.2%
E2	2	14.2%
E3	9	64.2%
E4	1	7.1%
E5	0	0
Tipo de cirugía		
Abierta	36	97.2%
Laparoscópica	1	2.8%
Número de remodelaciones		
0	21	56.7%
1	10	27%
2	5	13.5%
3	1	2.7%
METAVIR		
Normal	13	35.1%
Metavir 1	6	16.2%

<i>Metavir 2</i>	8	21.6%
<i>Metavir 3</i>	7	18.9%
<i>Metavir 4</i>	3	8.1%

Tabla 1. Datos demográficos

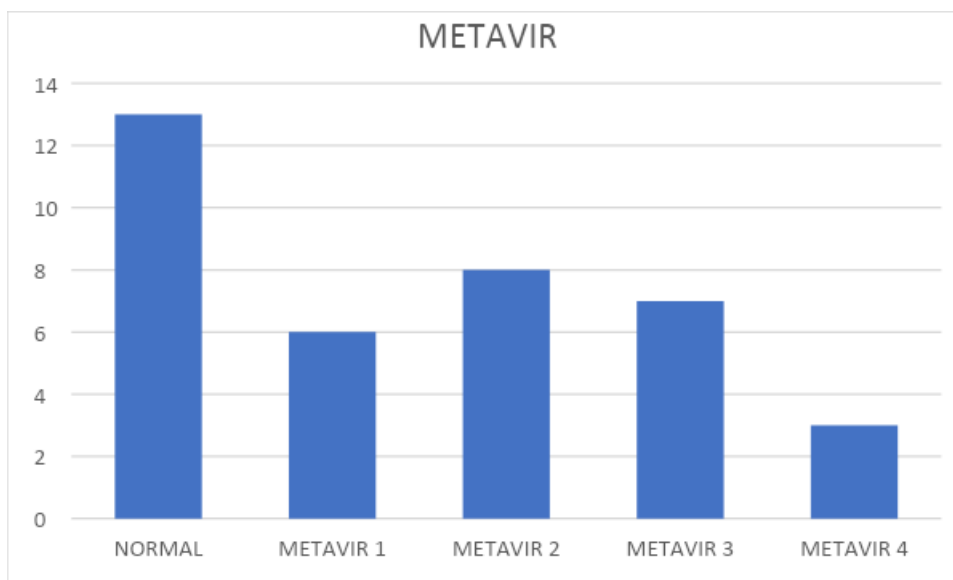


Fig 1. Grados de fibrosis por elastografía.

Todos las disrupciones se asociaron a colecistectomía. Todos los pacientes fueron operados fuera de la unidad y fueron referidos para manejo de la complicación a esta unidad.

A todos los pacientes se les realizó colangiografía magnética con elastografía, previo al diagnóstico de la estenosis de hepaticoyeyuno anastomosis. Los resultados fueron reportados acorde a la escala Metavir, de estos 13 pacientes con elastografía normal (35.1%), 6 pacientes con Metavir 1 (16.2%), 8 pacientes con Metavir 2 (21.6%), 7 pacientes con Metavir 3 (18.9%) y 3 pacientes con Metavir 4 (8.1%), Fig 1.

Dividimos los biomarcadores de fibrosis hepática en directos e indirectos, dentro de los marcadores directos se encuentran moléculas y enzimas de la MEC (procolágeno, ácido hialurónico, colágena tipo IV, laminaria y fibronectina) y citocinas (TGF- β , TNF- α , angiotensina-II) lo cuales no se realizaron para este protocolo, y marcadores indirectos como las prueba de función hepática y hematológica, se reportaron como alterados los marcadores con un nivel por arriba del límite máximo de referencia reportado por el laboratorio de nuestro hospital. En la Tabla 2 se describen los valores mínimos y máximos en este grupo de pacientes.

Valores de las pruebas de función hepática		
Biomarcador	Valores	Promedio
AST	17-325	87.21
ALT	14-259	90.85
GGT	9-941	439
BT	0.44-28.7	4.19
BD	0.24-28.7	3.11
BI	0.26-5.07	1.07

Tabla 2. Valores de las pruebas de función hepática

Pruebas de función hepática

Los biomarcadores estudiados en este grupo fueron transaminasas (AST y ALT), GGT y bilirrubinas. De los paciente con Metavir 1 (n=6), 2 (33.3%) presentaron elevación de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, 4 (66.6%) presentaron elevación de fosfatasa alcalina y GGT, 3 (50%) elevación de AST y ALT; de los pacientes con Metavir 2 (n=8), 4 (50%) presentaron elevación de bilirrubina total a expensas de la bilirrubina directa, 6 (75%) presentaron elevación de la fosfatasa alcalina, GGT y AST y solo 1 paciente (12.5%) elevación de la ALT.

Se realizó un estudio de comparación en 14 pacientes metavir 1 y 2 (37.8%) para predecir la etapa de fibrosis utilizando la elastografía por resonancia magnética y bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta y arrojó un AUC de 0.354, 0.417 y 0.427 en los pacientes con Metavir 1 para bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta respectivamente, y 0.646, 0.583 y 0.573 respectivamente para Metavir 2 (Fig. 2).

La curva ROC para la bilirrubina total reveló que el mejor punto de corte para predecir fibrosis hepática Metavir 1 fue mayor que 0.61 con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 87%, la bilirrubina directa mayor de 0.33 pudo predecir un Metavir 1 con sensibilidad de 83.3% y especificidad del 87%, y la bilirrubina indirecta mayor de 0.35 pudo predecir un Metavir 1 con una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 75%.

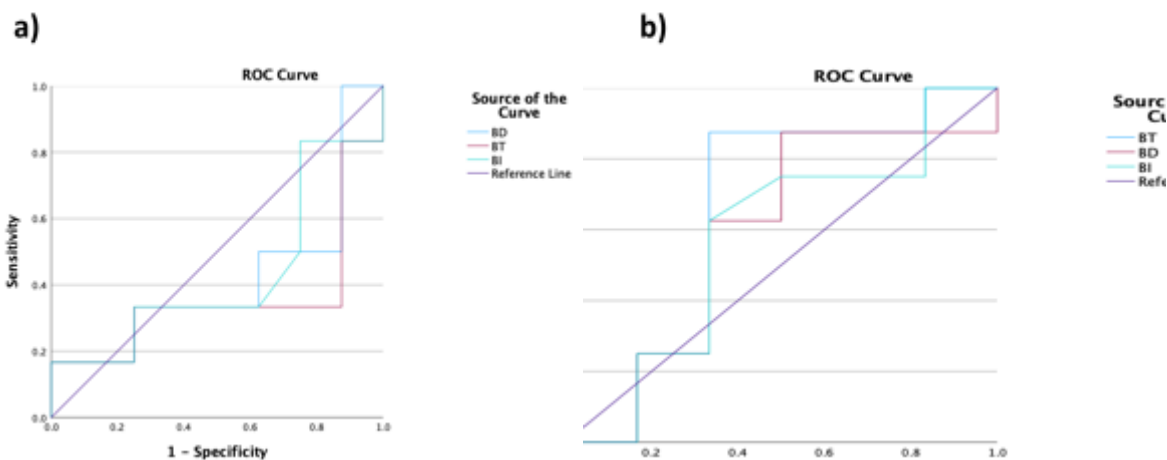


Fig. 2. Curvas ROC para predicción de cada estadio de fibrosis basadas en la puntuación de Metavir por Elastografía por resonancia magnética y las bilirrubinas total, directa e indirecta para diferencias Metavir 1 (a) y Metavir 2 (b).

Posteriormente se compararon la elastografía por resonancia magnética y fosfatasa alcalina, GGT y AST y arrojó un AUC de 0.357, 0.5 y 0.417 para los pacientes Metavir 1 para fosfatasa alcalina, GGT y AST respectivamente, y 0.643, 0.5 y 0.583 respectivamente para Metavir 2 (Fig. 3).

La curva ROC para la fosfatasa alcalina reveló que el mejor punto de corte para predecir fibrosis hepática en pacientes con Metavir 1 fue mayor que 142.5 con una sensibilidad de 83.3% y especificidad de 85.7%, la GGT mayor de 81 con una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 85.7%, y la AST mayor de 30 pudo predecir un Metavir 1 con una sensibilidad 66% y una especificidad de 85%.

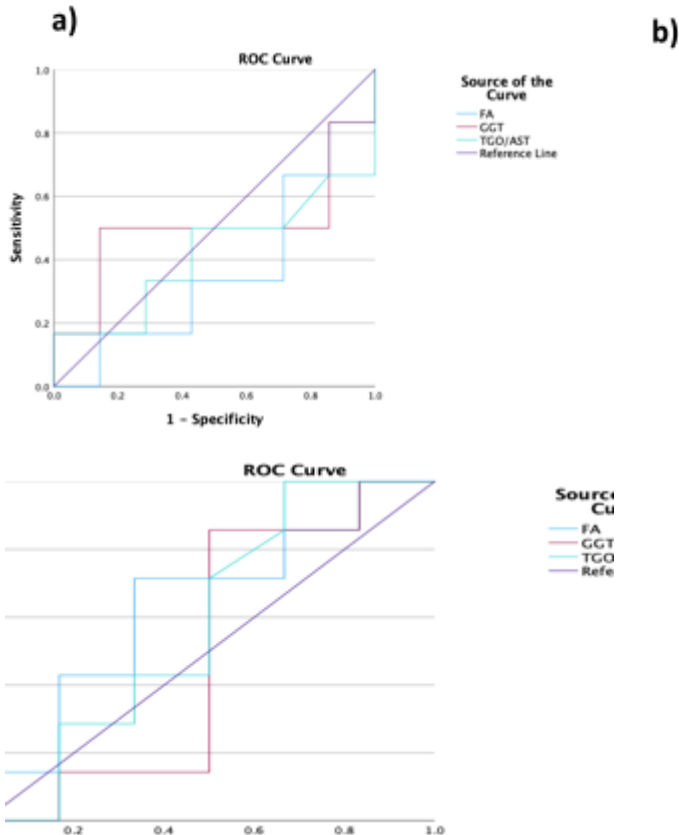


Fig. 3. Curvas ROC para predicción de cada estadio de fibrosis basadas en la puntuación de Metavir por Elastografía por resonancia magnética y fosfatasa alcalina, GGT y AST para diferencias Metavir 1 (a) y Metavir 2 (b).

Marcadores de síntesis hepática

Los biomarcadores estudiados en este grupo fueron recuento plaquetario, albúmina y el índice de APRI. De los pacientes con Metavir 1 (6), 6 pacientes (100%) sin datos de trombocitopenia ni hipoalbuminemia y 1 paciente (16.7%) con fibrosis severa y 2 (33.3%) con fibrosis significativa por APRI (Fig 4). De los pacientes con Metavir 2 (8), 1 (12.5%) con hipoalbuminemia, 2 (25%) con trombocitopenia leve, 3 (37.5%) con fibrosis severa y 2 (25%) con fibrosis significativa por APRI (Tabla 3 y Fig. 5).

Tabla 3. APRI						
			Fibrosis severa	Fibrosis significativa	Sin fibrosis	Total
Metavir	1	No.	1	2	3	6
		%	16.7%	33.3%	50%	100%
	2	No.	3	2	3	8
		%	37.5%	25%	37.5%	100%
Total		No.	4	4	6	14
		%	28.6%	28.6%	42.9%	100%

Tabla 3. Clasificación de acuerdo al índice de APRI

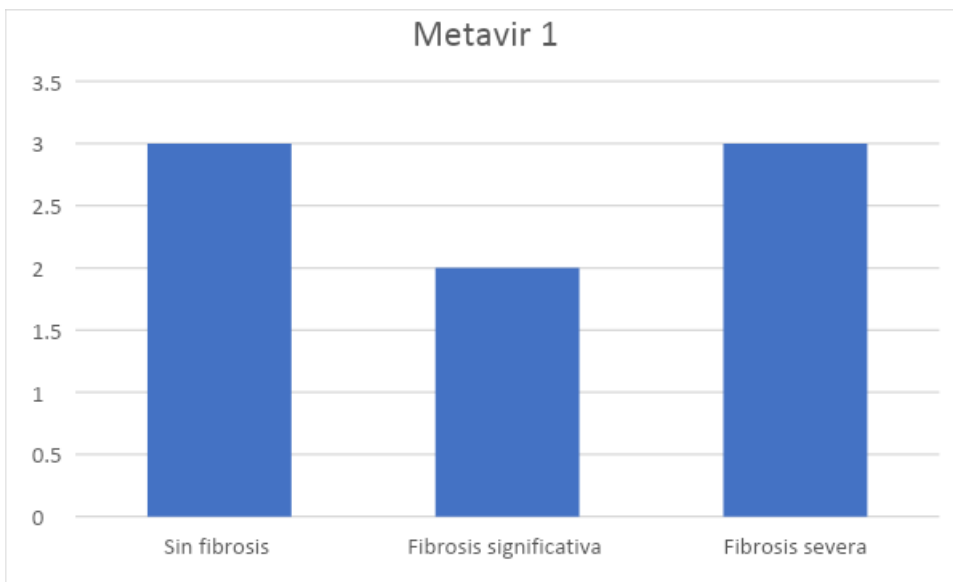


Fig. 4. Clasificación de los pacientes con Metavir 1 en relación al índice de APRI

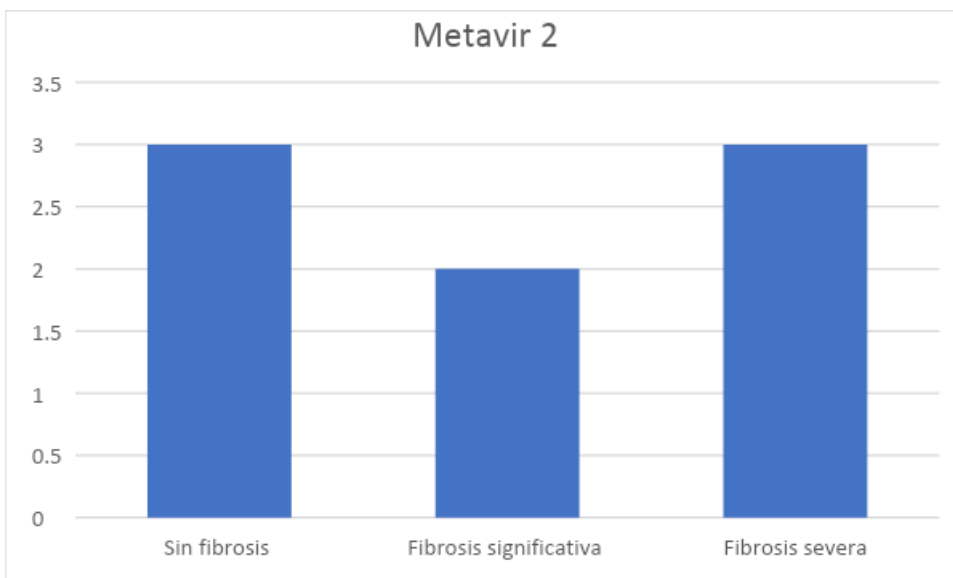


Fig. 5 Clasificación de los pacientes con Metavir 2 en relación al índice de APRI

Y por último se compararon la elastografía por resonancia magnética y el recuento plaquetario, la albúmina y el índice de APRI con un AUC de 0.688, 0.552 y 0.334 para Metavir 1 para recuento plaquetario, albúmina e índice de APRI respectivamente, y 0.312, 0.448 y 0.656 respectivamente para pacientes con Metavir 2 (Fig.6)

La curva ROC para albúmina reveló que el mejor punto de corte para predecir fibrosis hepática Metavir 1 y Metavir 2 fue de 3.55 con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 87% para Metavir 1 y una sensibilidad de 87.5% y una especificidad de 100% para Metavir 2; el recuento plaquetario mayor de 124×10^9 tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 87.5% para predecir Metavir 1 y una sensibilidad de 75% y una especificidad de 100% para predecir Metavir 2; el índice de APRI con un valor de corte de 0.25 para predecir Metavir 1 tuvo una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 100%.

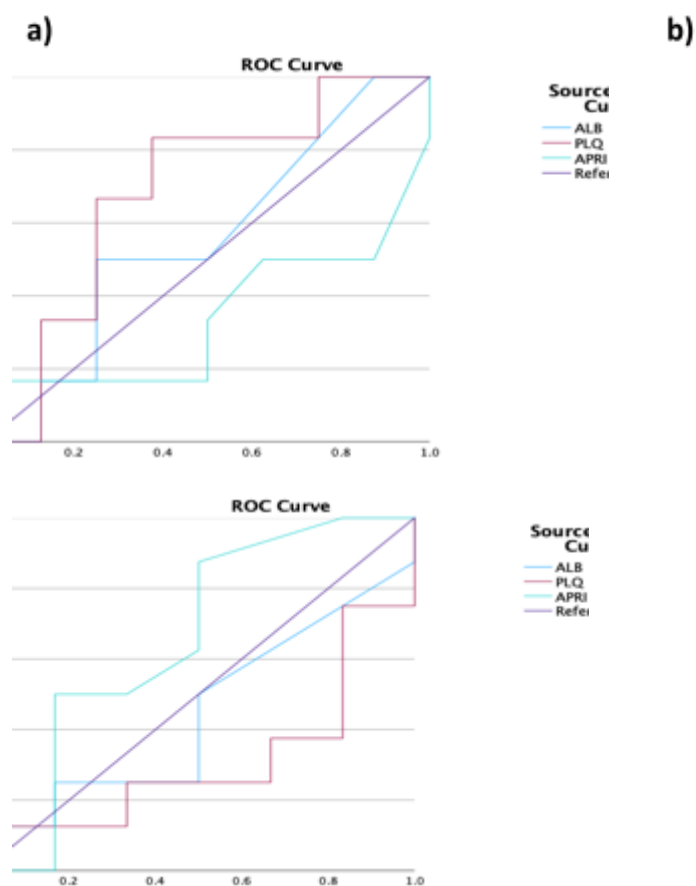


Fig. 6. Curvas ROC para predicción de cada estadio de fibrosis basadas en la puntuación de Metavir por Elastografía por resonancia magnética y recuento plaquetario, albúmina e índice de APRI para diferencias Metavir 1 (a) y Metavir 2 (b).

En la Tabla 4 se realizó un concentrado de la certeza diagnóstica de los biomarcadores no invasivos en nuestra población (n=14).

Tabla 4. Certeza diagnóstica de los biomarcadores no invasivos en nuestra población.

Fibrosis	BT	BD	BI	FA	GGT	AST	Albúmina	PLQ	APRI
Metavir 1	>0.61	>0.33	>0.35	>142.5	>81	>30	<3.55	<124	>0.25
Sn(%)	83%	83.3%	83.3%	83.3%	83.3%	66%	100%	100%	83.3%
Sp(%)	87%	87%	75%	85.7%	85.7%	85%	87%	87.5%	83.3%
VPP(%)	55.2%	55.2%	39%	51.6%	51.6	45.9	59.79	59.79	59.79
VPN(%)	96.3%	96.3%	95.8%	96.2%	96.27	92.82	100	100	96.27
LR+(%)	6.3	6.3	3.3	5.5	5.5	4.4	0.76	0.76	7.6
Metavir 2	>0.61	>0.22	>0.34	>142.5	>81	>30	<3.55	<124	0.4
Sn(%)	87.5%	87.5%	87.5%	85.7%	85.7%	85.7%	87.5%	75%	87.5%
SP(%)	83.3%	83.3%	83.3%	83.3%	83.3%	66.7%	100%	100%	50%
VPP(%)	59%	59%	59%	58.56	58.56	41.48	100	100	32.52
VPN(%)	96%	96%	96%	95.48	95.48	94.42	96.67	93.55	93.55
LR+(%)	5.11	5.11	5.11	5	5	2.5			1.74

Tabla 4. Certeza diagnóstica de los biomarcadores

La Elastografía por resonancia magnética tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99% para determinar fibrosis con un valor de 2.93 kPa, con un valor predictivo positivo de 91.6% y un valor predictivo negativo del 99.6% y una razón de verosimilitud positiva del 98%.

En este estudio correlacionamos, el rendimiento diagnóstico de la Elastografía por resonancia magnética y lo biomarcadores bioquímicos para la estadificación de fibrosis hepática secundario a estenosis de la derivación biliodigestiva por disrupción de la vía biliar. La Elastografía por resonancia magnética exhibió una mayor precisión diagnóstica de fibrosis.

16. DISCUSIÓN

En total se incluyeron 37 pacientes en este estudio, observando una mayor incidencia en pacientes de sexo femenino, respecto a la edad, la media de edad de nuestra población fue mayor que la reportada en otras series nacionales, lo que podría explicarse por el alto índice de población adulta con la que cuenta el Instituto Mexicano del Seguro Social.

El pronóstico de las estenosis de las derivaciones biliodigestivas, depende de la extensión de la fibrosis hepática. Aunque la biopsia es el estándar de oro para demostrar la fibrosis es un método invasivo. Con el fin de proporcionar los medios para el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis hepática y su respuesta al tratamiento, se requiere de la realización de pruebas no invasivas.

Sabemos que la disrupción de vía biliar tiene un impacto importante, tanto en la calidad de vida del paciente como en la esperanza de vida global, por lo que la búsqueda de reparaciones quirúrgicas menos invasivas, un abordaje y seguimiento correcto, así como la búsqueda de métodos que ayuden a determinar problemas a largo plazo, son el común denominador de los esfuerzos de la comunidad médica.

Entre los métodos no invasivos más exitosos están, la elastografía por resonancia magnética, además de los basados en ensayos serológicos como el APRI.

Es importante destacar que la mayoría de las pruebas no invasivas no son capaces de diferenciar con certeza etapas tempranas de fibrosis. De hecho, la mayoría de estas pruebas pueden distinguir principalmente cirrosis de fibrosis mínima. A la fecha, las pruebas no invasivas para el diagnóstico de fibrosis significativa ($M > 2$) no pueden sustituir a la biopsia. Por lo tanto, la utilidad actual del diagnóstico no invasivo sigue siendo limitada, ya que solamente permite al médico reducir la población de pacientes candidatos a elastografía por resonancia magnética o a remodelación de derivación biliodigestiva con toma de biopsia hepática.

Pero es probable que en un futuro algunos biomarcadores séricos se conviertan en una herramienta importante en la práctica clínica, junto con las técnicas de imagen como la elastografía, para la detección de fibrosis.

A pesar del volumen de pacientes reconstruidos durante el periodo del estudio, solo 37 contaban con elastografía por resonancia magnética, esta no es considerada rutinaria como parte del protocolo de seguimiento de los pacientes portadores de un derivación biliodigestiva, lo que explica el tamaño de la muestra (16.89%).

Los resultados que se obtuvieron reflejan que un mayor grupo de pacientes contaba con una escala de Metavir 0 o normal (35.1%), en aquellos paciente con una grado de fibrosis mayor no se encontro correlación con el número de remodelaciones a la derivación biliodigestiva.

En los 14 pacientes Metavir 1 y 2 se encontro una mayor alteración en la pruebas de colestasis como fosfatasa alcalina y GGT, por lo que se podría considerar a estas un mejor parámetro para predecir el grado de fibrosis en estos pacientes.

Y en cuanto a los resultados para los marcadores de síntesis hepática como albúmina, recuento plaquetario e índice de APRI pudimos observar que se presentaron mayores alteraciones en los pacientes con Metavir 2, por lo que se podría concluir que aun mayor grado de fibrosis se presentan más alteraciones en estos marcadores.

17. CONCLUSIÓN

En este estudio se encontró una correlación entre los resultados del grado de fibrosis en kPa por elastografía y los marcadores de colestasis como fosfatasa alcalina y GGT con un Metavir 2, en donde a un mayor grado de fibrosis (Metavir) hay un aumento en estos biomarcadores. Queda limitado al tamaño de la muestra.

También se observó una correlación de los marcadores de síntesis hepática como albúmina, recuento plaquetario e índice de APRI con los pacientes con un Metavir 2, encontrando una asociación de que a mayor grado de fibrosis se presenta una alteración a nivel de la síntesis hepática.

La Elastografía por Resonancia Magnética, es útil para identificar fibrosis en pacientes con afecciones hepáticas, de acuerdo con lo recabado de la literatura. La elastografía pudiera ser de utilidad en casos en los que el daño hepático este dado por antecedente de disrupción de la vía biliar, particularmente en los que se haya documentado una estenosis de la derivación biliodigestiva realizada previamente, por lo que se propone sistematizar el solicitar la elastografía hepática por resonancia magnética a los paciente en seguimiento como parte de su protocolo de estudio, para poder identificar a aquellos pacientes con lesiones reversibles y no reversibles.

Se deja como preámbulo a nuevos trabajos de tesis o investigación, siendo un área que puede traer cuantiosos beneficios a los pacientes y a la atención médica de calidad.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pesce, A., Palmucci, S., La Greca, G., & Puleo, S. (2019). Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *Clinical and experimental gastroenterology*, 12, 121–128. <https://doi.org/10.2147/CEG.S169492>.
2. Pesce A, Portale TR, Minutolo V, Scilletta R, Li Destri G, Puleo S. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy without intraoperative cholangiography: a retrospective study on 1,100 selected patients. *Dig Surg*. 2012;29(4):310-4. doi: 10.1159/000341660. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22986956.
3. Sánchez P, Martínez JL, Sánchez K. Utilidad del colangiogramagra en el seguimiento de los pacientes con reconstrucción de la vía biliar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(5):538-45
4. Chun K. (2014). Recent classifications of the common bile duct injury. *Korean journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 18(3), 69–72. <https://doi.org/10.14701/kjhbps.2014.18.3.69>
5. Bile Duct Injury—Classification and Prevention. (2020). *Journal of Digestive Endoscopy*.
6. Nordin, A., Grönroos, J. M., & Mäkisalo, H. (2011). Treatment of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 100(1), 42–48. <https://doi.org/10.1177/145749691110000108>.
7. de'Angelis, N., Catena, F., Memeo, R. et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg* 16, 30 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00369-w>.
8. Moghul F, Kashyap S. Bile Duct Injury. [Updated 2021 Aug 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546703/>.
9. Martínez G, Luna HJ, Hernández N, Zilli S, Lajud FA. Factores de riesgo asociados a las complicaciones y a la falla terapéutica en las reconstrucciones de las lesiones de vía biliar secundarias a colecistectomía. *Cir Cir*. 2018;86(6):491-8.
10. Domínguez I, Mercado MA. Manejo posoperatorio en derivación biliodigestiva por lesión iatrogénica de la vía biliar. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 73, Núm. 1, 2008.
11. Stilling, N. M., Fristrup, C., Wettergren, A., Ugianskis, A., Nygaard, J., Holte, K., Bardram, L., Sall, M., & Mortensen, M. B. (2015). Long-term outcome after early repair of iatrogenic bile duct injury. A national Danish multicentre study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17(5), 394–400. <https://doi.org/10.1111/hpb.12374>.
12. Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology* 2006; 43:S31-S44.
13. European Association for Study of Liver, & Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado (2015). EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*, 63(1), 237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>.
14. Cequera A, García A. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 79, Núm. 3, 2014.
15. Andrés MJ, Lou JM, Escanero J, Serrano T, Puente JJ. Biomarcadores, índices y algoritmos para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C. *Rev Lab Clin*. 2015;8(4):179-187.

16. Stoopen M, Encinas ER, Ramírez CR, Wolpert E, Kimura E, Sosa LA, et al. Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):32-43
17. Lee, J. E., Shin, K. S., Cho, J. S., You, S. K., Min, J. H., Kim, K. H., Song, I. S., & Cheon, K. S. (2017). Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis with ElastPQ: Comparison with Transient Elastography and Serologic Fibrosis Marker Tests, and Correlation with Liver Pathology Results. *Ultrasound in medicine & biology*, 43(11), 2515–2521. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.008>.
18. Jang HJ, Min JH, Lee JE, Shin KS, Kim KH, Choi SY. Assessment of liver fibrosis with gadoteric acid-enhanced MRI: comparisons with transient elastography, ElastPQ, and serologic fibrosis markers. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Aug;44(8):2769-2780. doi: 10.1007/s00261-019-02041-z. PMID: 31041497.
19. Zafar SN, Khan MR, Raza R, al e. Early complications after biliary enteric anastomosis for benign diseases: A retrospective analysis. *BMC Surg*. 2011; 11(19).
0. Swain, B., Sahoo, R. K., Sen, K. K., G, M. K., Parihar, S. S., & Dubey, R. (2020). Evaluation of intrahepatic and extrahepatic biliary tree anatomy and its variation by magnetic resonance cholangiopancreatography in Odisha population: a retrospective study. *Anatomy & cell biology*, 53(1), 8–14. <https://doi.org/10.5115/acb.19.177>
0. Kostakis ID, Feretis T, Stamopoulos P, Garoufalia Z, Dimitroulis D, Kykalos S et al. A rare anatomical variation of the biliary tree. *J Surg Case Rep*. 2017; 5: rjx087.
0. Sebastiani, G., & Alberti, A. (2006). Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World journal of gastroenterology*, 12(23), 3682–3694. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i23.3682>.
0. Nallangula, K. S., Nagaraj, S. K., Venkataswamy, L., & Chandrappa, M. (2017). Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future science OA*, 4(1), FSO250. <https://doi.org/10.4155/foa-2017-0083>
0. Talavera J, Rivas-Ruiz R. IV Pertinencia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(3): p. 289-294.
0. Rivas- Ruiz R, Moreno-Palacios J, Talavera JO. Investigación clínica XVI. Diferencia de medianas con la U de Mann-Whitney. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(4): p. 414-9.
0. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Talavera JO. Investigación clínica XV. Del juicio clínico al modelo estadístico. Diferencia de medias. Prueba T de Student. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(4): p. 300-3.
0. Talavera JO. Investigación Clínica II. Estudios de proceso (prueba diagnóstica). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(2): p. 173-170.

19. ANEXOS:

ANEXO 1. Tabla de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
CORRELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES PARA FIBROSIS EN PACIENTES CON DISRUPCIÓN DE LA VÍA BILIAR Y LA ESCALA METAVIR 1 Y 2 EN LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA.					
NOMBRE					
NO. DE AFILIACIÓN					
TABLA DE VARIABLES					
Fibrosis hepática por biomarcadores					
ALT					
AST					
TP					
PLAQUETAS					
APRI					
FORNS					
AP INDEX					
McDONALD					
Fibrosis hepática por elastografía Metavir	kPa				
kPA					
Edad	Edad en años				
Sexo	Masculino/femenino				
Fecha de la disrupción de vía biliar	Día/mes/año				
Fecha de reconstrucción de vía biliar	Día/mes/año				

Fecha de toma de biomarcadores	Día/mes/año				
Fecha de elastografía hepática por resonancia magnética	Día/mes/año				
Tipo de cirugía	Abierta o laparoscópica				
Número de reconstrucciones de la vía biliar y fechas	1,2,3,4,5				

ANEXO 2. Consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: **CORRELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES PARA FIBROSIS EN PACIENTES CON DISRUPCIÓN DE LA VÍA BILIAR Y LA ESCALA METAVIR 1 Y 2 EN LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA.**

Lugar y fecha: México, Ciudad de México. Marzo 2021

Número de registro:

Justificación: La disrupción de la vía biliar es una patología frecuente en los pacientes referidos a nuestra unidad, por eso la importancia de correlacionar biomarcadores de fibrosis hepática con la elastografía por resonancia magnética, al ser los dos herramientas diagnósticas útiles en la valoración de los pacientes con derivaciones biliodigestivas y disrupción de la vía biliar.

Objetivo Principal: Determinar si las pruebas de función hepática pueden ser útiles para identificar la fibrosis hepática asociada a la estenosis de la derivación biliodigestiva en paciente con lesión de vía biliar previa.

Justificación y objetivo del estudio:

Objetivos Específicos:

- Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas de función hepática para determinar fibrosis hepática en pacientes con estenosis de la derivación biliodigestiva secundaria a disrupción de la vía biliar.
- Conocer la sensibilidad y especificidad de la elastografía por resonancia magnética para determinar el grado de fibrosis hepática en pacientes con estenosis de la derivación biliodigestiva secundaria a disrupción de la vía biliar.
- Realizar la comparación entre las alteraciones de las pruebas de función hepática con los resultados de la elastografía por resonancia magnética en los pacientes con estenosis de la derivación biliodigestiva por disrupción de vía biliar previa.

Procedimientos: Revisión del expediente clínico.

Posibles riesgos y molestias: Ninguna.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: No se obtiene un beneficio directo. Los resultados de este estudio impactan de manera directa en la toma de decisiones para el manejo de las complicaciones de las derivaciones bilio-digestivas por disrupción de la vía biliar.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Ninguno.

Participación o retiro: Puede decidir no participar en el estudio en cualquier momento y no se usará la información obtenida en el expediente clínico.

Privacidad y confidencialidad: No se revelará el nombre, número de afiliación o algún otro dato que comprometan la identidad del sujeto de estudio, los datos obtenidos en los reportes y el expediente clínico se usarán con estricta confidencialidad sin que se revele ningún aspecto de los mismos.

No acepto el uso de la información el uso de mi expediente clínico .

Acepto el uso de la información de mi expediente clínico.

En caso de dudas o aclaraciones con respecto al estudio podrá dirigirse a: Dra. Guadalupe Jhoana Vázquez Ramírez
Dra. Karina Sánchez Reyes
Tel 56276900 ext 21529 y 21530

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS:
Avenida Cuauhtémoc 330, 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00
extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto: _____
Nombre y firma testigo 1: _____
Nombre y firma testigo 2: _____
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento: _____