



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO: “PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO
HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON LESIÓN IATRÓGENA
DE VÍA BILIAR”

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

CIRUGÍA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. PEDRO CENICEROS ULLOA.

TUTOR:
DRA. VANESSA ORTIZ HIGAREDA.

Servicio de Gastrocirugía
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Ciudad de México. Febrero 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**"PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO HEPATOCELULAR EN
PACIENTES CON LESIÓN IATRÓGENA DE VÍA BILIAR"**



DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR ROBERTO BLANCO BENAVIDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA VANESSA ORTIZ HIGAREDA.

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante
COPEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 24/04/2017

M.C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON LESIÓN
IATRÓGENA DE VÍA BILIAR**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3601-52

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCIA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer y dedicar éste trabajo a todos y cada una de las personas que han sido parte de mi formación como Cirujano General y permanecen en mi vida pese la distancia, el tiempo y los prejuicios:

En primer lugar a Dios por permitirme permanecer en este largo camino, por brindarme los recursos materiales y humanos para poder formarme como Cirujano General.

A **Lilia Ulloa**, mi madre. Gracias por ser mi cimiento, por darme siempre una palabra de aliento, por darme tu apoyo incondicional para seguir adelante pese a todas las adversidades presentadas en el camino y sin ti no sería ni estaría en el lugar que hoy me ves.

A **Martín Ceniceros**, mi padre. Gracias por siempre hacerme saber que puedo hacer todo lo que me proponga, por todo tu apoyo y confianza, siempre creyendo en mí e impulsándome para ser mejor, gracias por estar conmigo en mis éxitos pero sobre todo en mis fracasos, gracias por ser mi padre y mi mejor amigo.

A mis hermanas **Celia y Katy Ceniceros** que aun estando lejos siempre estuvieron a mi lado, alentándome, no permitiendo que me dejara vencer por las adversidades, por siempre esperarme con los brazos abiertos, por ser mi inspiración.

A toda mi familia que siempre han creído en mí, gracias por siempre hacerme sentir querido y dejarme

A mi asesora metodológica la **Dra. Vanessa Ortiz Higareda** por ser parte de fundamental de este trabajo, por corregirme en cada uno de los pasos para integrarlo y sobre todo gracias por su Amistad.

Al **Dr. Roberto Blanco Benavides Jefe del Servicio de Gastrocirugía y Profesor Titular**, maestro de generaciones y generaciones. Gracias por siempre tener una respuesta a nuestras dudas y por siempre tener un sí a nuestras peticiones, gracias por compartimos sus enormes conocimientos y experiencia para ayudarnos a formarnos como Cirujanos.

A todos y cada uno de mis maestros, Médicos Adscritos al servicio de Gastrocirugía del Centro Médico Nacional Siglo XXI, gracias por todas sus enseñanzas, gracias por la confianza de permitirnos participar en el manejo y seguimiento de sus pacientes, que son libros abiertos para cada uno de nosotros.

A mis Maestros del Hospital General Regional No.1 del IMSS Querétaro, gracias por hacerme sentir como en casa. Al Dr. Gilberto Hernández, al Dr. Juan Guillermo Sánchez por ser un ejemplo a seguir en práctica médica. Al Dr. Martín Palacios por las oportunidades brindadas.

A mis compañeros de residencia que sin su entusiasmo y apoyo no sería posible ver el fruto de nuestro trabajo.

A mi hospital que fue casa y escuela: **IMSS UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**, servicio de Gastrocirugía de donde orgullosamente soy egresado.

Y finalmente a la **Universidad Nacional Autónoma de México** por ahora ser la base en mi formación profesional.

1. DATOS DEL ALUMNO:

Pedro Ceniceros Ulloa

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Residente de la Especialidad en Cirugía General

Celular: 8711880072

Correo electrónico: pedro_ceniceros7@hotmail.com

2. DATOS DE LOS ASESORES

Dra. Vanessa Cirugía General / Cirugía Hepato-Pancreato-Biliar.

Médico Titular del Servicio de Gastrocirugía

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 5554510514

Correo electrónico: higared@hotmail.com

3. DATOS DE LA TESIS:

Título: "Predictores bioquímicos de daño hepatocelular en pacientes con lesión iatrógena de vía biliar"

Número de páginas: 49

Número de Registro: R-2017-3601-52

ÍNDICE

	Página	
1	Resumen	7
2	Marco teórico	8
3	Planteamiento del problema	19
4	Justificación	20
5	Pregunta de investigación	21
6	Hipótesis	21
7	Objetivos	22
8	Pacientes, material y métodos	23
9	Criterios de selección	24
10	Análisis estadístico	25
11	Operacionalización de variables	26
12	Consideraciones éticas	29
13	Descripción del Estudio	31
14	Resultados	32
	Tablas y Figuras	
15	Discusión	41
16	Conclusiones	43
17	Referencias bibliográficas	44
18	Anexos	46

" PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON LESIÓN IATRÓGENA DE VÍA BILIAR"

RESUMEN:

Introducción: La lesión iatrógena de la vía biliar es una complicación grave de la colecistectomía. Con el inicio de la era de la laparoscopia la incidencia de esta complicación ha aumentado. El tratamiento de las lesiones de la vía biliar es quirúrgico con derivaciones biliodigestivas. A pesar del tratamiento la historia natural de la enfermedad produce cambios en la morfología hepática, que pueden culminar en cirrosis biliar. Existen pocos estudios que evalúen los cambios histopatológicos hepáticos tras una lesión iatrógena de la vía biliar.

Planteamiento del problema: En los últimos 5 años se han referido al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI 161 pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar para recibir tratamiento, control y seguimiento multidisciplinario; sin embargo, a pesar de la derivación biliodigestiva un subgrupo de estos pacientes presentaron daño hepatocelular irreversible. Se desconoce cuáles de estos pacientes ya presentan daño hepatocelular al momento de la referencia a nuestra unidad, y si este se puede identificar de forma preoperatoria.

Justificación: Dentro del tratamiento, es indispensable identificar aquellos pacientes con lesión de la vía biliar con mayor riesgo de presentar daño hepático irreversible. El determinar algún predictor bioquímico de daño hepático en pacientes que presentan cambios histopatológicos con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva, nos permitirá identificar aquellos pacientes con mejor y peor pronóstico. El identificar tempranamente aquellos pacientes con mayor riesgo de daño irreversible, permitirá buscar estrategias para optimizar la atención en estos casos y evitar la progresión de la disfunción hepática.

Objetivo General: Determinar factores bioquímicos predictivos de daño hepatocelular en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.

Material y métodos: Estudio de casos y controles, anidado en una cohorte, de pacientes admitidos en el Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI con lesión iatrógena de la vía biliar, en quienes se realice toma de biopsia hepática al momento de la derivación biliodigestiva del 1 de enero del 2012 al 1 de junio del 2017. Se realizará un muestreo por conveniencia (no probabilístico) incluyendo a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de lesión de la vía biliar o estenosis de derivaciones biliodigestivas a los cuales se les tomó biopsia hepática al momento de la derivación o remodelación biliodigestiva en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Conclusiones: En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los parámetros bioquímicos en la progresión de las lesiones reversibles desde colestasis hasta fibrosis. Queda limitado por el tamaño de la muestra, y por no contar con pacientes con daño hepático irreversible documentado por biopsia, para realizar un análisis comparativo. Dada la baja morbilidad asociada a la biopsia hepática, proponemos se sistematice su toma en la reconstrucción quirúrgica de estos pacientes, para identificar aquellos con lesiones reversibles y no reversibles, y poder caracterizar, el comportamiento bioquímicos en ambos escenarios.

MARCO TEÓRICO:

La lesión iatrogena de la vía biliar se define como la obstrucción (ligadura, clipado o estenosis cicatricial) o la sección parcial o total de la vía biliar principal o algún conducto accesorio posterior a la colecistectomía. La lesión de la vía biliar posterior a colecistectomía tiene una incidencia general que va del 0.1 al 0.5 % de las colecistectomías. ¹ La incidencia tras colecistectomía laparoscópica es superior al 0.6 %.² La morbilidad de estos pacientes es preocupante puesto que aumenta el número de hospitalizaciones y re intervenciones por la presencia de colestasis, hipertensión portal, falla hepática y cirrosis biliar. La mortalidad reportada en distintas series va del 6 al 30 %.¹

La presentación clínica de las lesiones de la vía biliar puede variar, dependiendo del tipo de lesión, como fuga biliar o como obstrucción del árbol biliar:

A) La fuga biliar suele presentarse de acuerdo al tiempo de evolución:

1.- En las primeras horas del post-operatorio inmediato: Generalmente a través de drenajes colocados durante el procedimiento de colecistectomía o en el post-operatorio inmediato con salida de material biliar a través de la herida quirúrgica.

2.- Durante el post operatorio mediato: Presentando datos de respuesta inflamatoria sistémica provocado por la peritonitis química por la falta o disfunción de los drenajes y la formación de biliomas, abscesos subhepáticos o subdiafragmáticos hasta el desarrollo de sepsis intra-abdominal.

- B) Colestasis: se presenta con alteración en las pruebas de función hepática e ictericia, con o sin colangitis en el post-operatorio. Las estrecheces del árbol biliar pueden presentarse meses o años después de la intervención quirúrgica, con dolor abdominal, fiebre e ictericia. ²

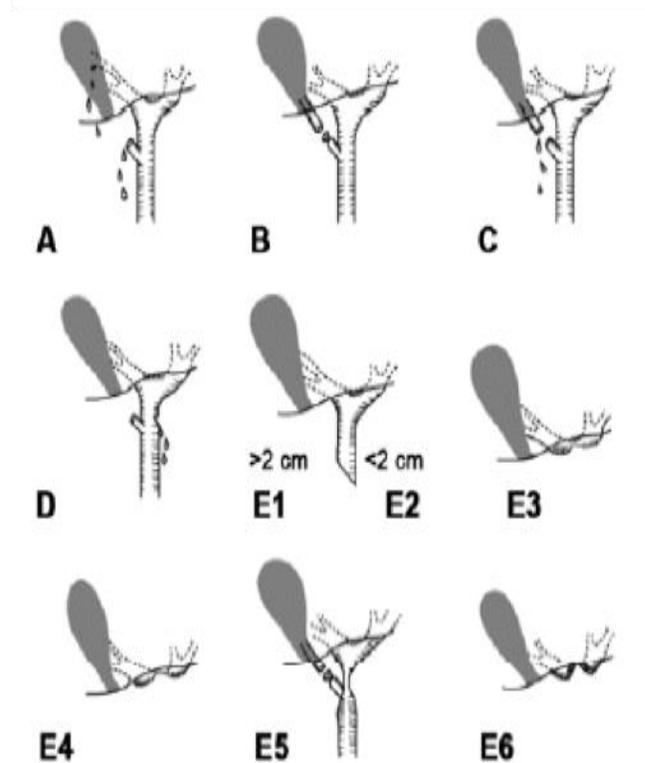
Para el diagnóstico definitivo de las lesiones de la vía biliar existen distintos estudios de imagen:

- a) Ultrasonografía: El ultrasonido abdominal permite detectar en etapas tempranas, la dilatación de la vía biliar, así como la presentación de colecciones o presencia de líquido libre con una sensibilidad cercana al 89 %.
- b) Tomografía axial computarizada: Al igual que el ultrasonido, permite la valoración de colecciones intra-abdominales, así como la valoración de lesiones vasculares asociadas con una sensibilidad de hasta el 96%.
- c) La colangiopancreatografía por resonancia magnética: Es un método no invasivo que permite la valoración tanto de fugas biliares como de obstrucción, además permite valorar las características anatómicas biliares, así como la naturaleza de la lesión.
- d) Colangiografía retrograda endoscópica: Considerada el estándar de oro para la valoración del árbol biliar, además de permitir tratamiento endoscópico en lesiones parciales.²

Existen diferentes clasificaciones, siendo la más utilizada en la actualidad la descrita por Strasberg (Tabla 1, Imagen 1): Clase A; lesión de los conductos biliares en

continuidad con el sistema biliar, con escape del conducto cístico. Clase B; lesión de conducto sectorial con obstrucción consecuente. Clase C; lesión de conducto sectorial con escape biliar consecuente. Clase D; Lesión lateral de los conductos extra-hepáticos. Las lesiones clase E se caracterizan por sección total de la vía biliar principal y se subdividen en: Clase E1; lesión a más de 2 cm de la bifurcación de los conductos hepáticos. Clase E2; lesión a menos de 2 cm de la bifurcación de los conductos hepáticos. Clase E3; lesión a nivel de la confluencia de los conductos hepáticos. Clase E4; Pérdida de la continuidad de los conductos hepáticos. Clase E5; lesión de conducto hepático derecho sectorial aberrante solo o asociado a lesión del conducto hepático principal.³

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



Las lesiones de la vía biliar ameritan para su tratamiento un equipo multidisciplinario que incluya cirujanos, radiólogos intervencionistas y endoscopistas.⁴ Habitualmente tras la colecistectomía laparoscópica son más complejas, es decir, tienen mayor incidencia de lesión vascular asociada y tienden a ser anatómicamente más cercanas al hilio hepáticos que aquellas producidas tras colecistectomía abierta.

El tratamiento de las lesiones de la vía biliar Strasberg E es quirúrgico. Sin embargo existen distintos escenarios que se deben tomar en cuenta, como son el momento en el que se identifica la lesión, y la presencia o no de sepsis asociada.

De acuerdo al tiempo en el que se identifica la lesión, se consideran 2 grupos: a) Lesión advertida intraoperatoria: Tan solo el 27 % de las lesiones de la vía biliar se diagnostican en el transoperatorio durante la colecistectomía. En aquellas lesiones advertidas la indicación es realizar la reparación inmediata para conservar la continuidad biliodigestiva, siempre y cuando se cuente con la capacidad y adiestramiento para realizar la reparación. En aquellas lesiones por sección menores de 180° de la circunferencia del conducto biliar principal una alternativa quirúrgica es la reparación primaria sobre una sonda en T. Aquellas secciones completas de la vía biliar se reparan mediante derivaciones biliodigestivas como la colédoco-duodeno anastomosis y la hepático-yeyuno anastomosis. En caso de no poderse realizar la reparación en el mismo tiempo quirúrgico, está indicada la colocación de drenajes y referencia a una unidad de tercer nivel. b) Lesión no advertida durante el transoperatorio: Existen dos escenarios de acuerdo al tipo de lesión y la presentación clínica de la misma: Fuga biliar o Colestasis.

La presencia de fuga biliar a través de drenajes colocados durante la colecistectomía, advierte la posibilidad de lesión de la vía biliar, por lo que es necesario realizar dentro de las primeras 24-48 horas estudios de imagen para confirmar la lesión, así como dar medidas de sostén y vigilancia estrecha de datos de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis. Si las fugas biliares permanecen controladas y no existen datos de sepsis intra-abdominal está indicado realizar derivación bilio-digestiva en la primera semana del post operatorio.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta la presencia de sepsis postoperatoria: Cuando el paciente permanece con un post operatorio tórpido pueden presentarse dos escenarios clínicos, el primero, falla en la función de los drenajes lo cual provoca peritonitis biliar, datos de respuesta inflamatoria sistémica y la posterior presentación de sepsis. Y el segundo, ictericia en el post operatorio mediato asociada a obstrucción parcial o total del árbol biliar. Dicha presentación se puede asociar en el 30-45 % de los casos a colangitis y el posterior desarrollo de sepsis.

Ambas situaciones requieren soporte vital energético, drenaje biliar o drenaje de las colecciones intra-abdominales, y la posterior reconstrucción biliodigestiva dentro de las primeras 6 semanas.²

Las derivaciones biliodigestivas por abordaje abierto son el estándar de oro para el tratamiento de las lesiones de la vía biliar. En los casos en los que hay sección o estenosis completa la hepático-yeyuno anastomosis latero-lateral es la mejor alternativa quirúrgica para restablecer la continuidad biliodigestiva. En centros de concentración, la rehabilitación completa se logra en el 75-98 % de los pacientes.⁵

En fechas recientes el abordaje laparoscópico se ha presentado como una alternativa para realizar derivaciones biliodigestivas. El abordaje laparoscópico presenta ventajas sobre el abordaje tradicional como son: disminución del sangrado quirúrgico, menor estancia hospitalaria, e inicio temprano de la vía oral.⁶

Dentro de las complicaciones descritas tras la derivación biliodigestiva se han descrito:

- A) Estrecheces biliares: Son la manifestación más común tras la lesión de la vía biliar, ya sea posterior a colecistectomía o a reparación de la vía biliar.¹² Su forma de presentación es: ictericia obstructiva, prurito, colangitis y más raramente colestasis, abscesos intrahepáticos y coledocolitiasis proximal. Las estrecheces biliares se presentan desde las 6 semanas hasta años posteriores a la lesión de la vía biliar.⁷
- B) Atrofia hepática: La prevalencia combinada entre la atrofia y la hipertrofia compensatoria hepática posterior a la lesión de la vía biliar es aproximadamente del 10 %. La obstrucción prolongada o la estrechez de la vía biliar son las principales causas. La asociación de obstrucción portal (en caso de lesión vascular concomitante) incrementan la incidencia del desarrollo de cirrosis biliar secundaria.⁸
- C) Colangitis y litiasis intrahepática: La obstrucción biliar crónica, particularmente asociada a isquemia, puede provocar colangitis esclerosante secundaria.⁹ La lesión hepática predomina en el hígado derecho, puesto que existe mayor porcentaje de lesión del árbol biliar y arterial derecho. La obstrucción provoca

sedimentación biliar y formación de cálculos proximales al sitio de lesión o reparación biliar.¹⁰

D) Fibrosis, cirrosis biliar secundaria e hipertensión portal: Las estreches biliares extensas conducen al desarrollo de fibrosis portal y progresión a cirrosis biliar secundaria. La incidencia precisa de cirrosis biliar secundaria posterior a lesión de la vía biliar según reportes de centros de referencia se encuentra en rangos que van del 7¹¹ al 25 %.¹² La incidencia de hipertensión portal en presencia de estrecheces de la vía biliar va del 15 al 20 %.¹³

Las consecuencias bioquímicas, histológicas y clínicas de las lesiones de la vía biliar se han estudiado ampliamente, siendo las de menor trascendencia las fugas biliares, sin embargo la constelación de escenarios ante la lesión obstructiva de la vía biliar y la consecuente colestasis ya sea en fase temprana tras la lesión o tras las estenosis de las derivaciones biliodigestivas disparan múltiples mecanismos de lesión hepática dentro de los cuales los mejor conocidos son los bioquímicos, mientras que los estudios moleculares han presentado nuevas posibilidades de intervención de estas complicaciones.

Un estudio reciente demostró que el péptido 1 similar al glucagón (GLP1) modula la respuesta adaptativa del colangiocito a la colestasis.¹⁴ Además del papel de modulación de la homeostasis de la glucosa, GLP1 induce la adquisición de fenotipos neuroendócrinos por las células ductales pancreáticas, células que comparten origen y características con los colangiocitos.^{15,16} GLP1 y su receptor antagonista extendina-4

ambos tienen efectos similares donde ellos estimulan la proliferación de colangiocitos en ratones control y en aquellos con lesión de los conductos biliares.¹⁴

El acúmulo de ácidos biliares durante la colestasis, resulta en una gran exposición de los colangiocitos a sus efectos. Los ácidos biliares tienen varios efectos sobre la función biliar, apoptosis y crecimiento. In vitro, tanto el ácido taurocolato como taurolitocólico(TLC) estimulan la proliferación de colangiocitos e incrementan la respuesta de AMPc inducida por secretina y la actividad de intercambiador de HCO₃.¹⁷

El plexo vascular peribiliar, una red que emerge de la arteria hepática, irriga el epitelio biliar y sostiene una contracorriente de sustancias, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores angiogénicos que son reabsorbidos de la bilis hacia los hepatocitos. El VEGF es secretado por un número amplio de epitelios y modula la función celular por mecanismos autocrinos y paracrinos. VEGF es un regulador clave de la proliferación biliar durante la colestasis. Gaudio y colaboradores demostraron que la proliferación de colangiocitos precede a la expansión del plexo peribiliar en el árbol biliar intrahepático. Esto sugiere un mecanismo cruzado entre colangiocitos y células vasculares, una interacción que media los cambios adaptativos de las células biliares y el sistema microvascular en las enfermedades hepáticas colestáticas.¹⁸

Alvaro y colaboradores han demostrado que los colangiocitos son un tipo celular blanco para el factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF1). También se ha demostrado la expresión de isoformas de IGF1 en colangiocitos y hepatocitos de ratones y su participación en la protección contra enfermedades colestáticas del

hígado. Específicamente se ha observado que el efecto local de estas isoformas disminuye durante el daño celular e incrementa durante la proliferación.¹⁹

Durante el seguimiento de los pacientes post operados de reconstrucción bilio-digestiva se pueden presentar distintos escenarios, por lo cual se han creado diversas clasificaciones para categorizarlos; una de las más usadas es la clasificación de McDonald's quien los divide en 4 categorías. Grado A: paciente asintomático con pruebas de función hepática normales. Grado B: paciente asintomático con alteraciones mínimas de las pruebas de función hepática. Grado C: paciente con dolor abdominal, colangitis y pruebas de función hepática anormales. Grado D: paciente que requiere revisión radiológica, quirúrgica o endoscópica.²⁰

Otra categorización clínica es la clasificación de Terblanche, quien establece 4 categorías de acuerdo a la condición clínica posterior a la derivación bilio-digestiva. Grado I (excelente) paciente sin síntomas biliares, sin anormalidad de las pruebas de función hepática. Grado II (buena) síntomas transitorios, normalmente asintomáticos y sin alteración de las pruebas de función hepática. Grado III (regular) pacientes con síntomas claros y alteraciones de las pruebas de función hepática. Grado IV (pobre) paciente con estenosis biliar que requiere corrección.²⁰

En un estudio realizado en India, por Sadiq et al, se tomaron biopsias en 71 pacientes con lesión de la vía biliar al momento de la derivación bilio-digestiva. Se valoró el grado de progresión de la fibrosis hepática realizando un Score donde valoraban los hallazgos histopatológicos y clasificaron del 0 al 3 basado en los cambios encontrados. Para Fibrosis se asignó el Grado 0: Ausencia de fibrosis (0 pacientes).

Grado 1: Fibrosis portal y periportal (49 pacientes). Grado 2: Presencia de septos (9 pacientes). Grado 3: Cirrosis (13 pacientes). Para la Inflamación portal se asignó Grado 0: Ausencia (0 pacientes). Grado 1: Leve (25 pacientes). Grado 2: Moderada (38 pacientes). Grado 3: Severa (8 pacientes). Para la proliferación ductal se asignó: Grado 0: Ausente o leve (9 pacientes). Grado 1: Moderada (46 pacientes). Grado 2: Severa (16 pacientes). Para la Colestasis se asignó: Grado 0: Sin presencia de colestasis (3 pacientes). Grado 1: Leve (12 pacientes). Grado 2: Moderada: (56 pacientes). Grado 3: Severa (0 pacientes).¹

En el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el departamento de Anatomía patológica reporta resultados histopatológicos en pacientes con biopsia hepática tras derivación biliodigestiva 5 parámetros: Coléctasis, Inflamación, Fibrosis, Ductopenia y Cirrosis para categorizar los cambios hepáticos al momento de la derivación bilio-entérica.

Con el desarrollo de comorbilidades importantes de los pacientes con lesión de la vía biliar, se han realizado estudios donde se intenta demostrar factores predictivos (parámetros clínicos, quirúrgicos y bioquímicos) para determinar la correlación con los cambios histopatológicos a nivel hepático. Sanjay et al realizaron un estudio en el departamento de Cirugía Gastrointestinal Del Hospital Gobind Ballabh Pant de la Universidad de Delhi, donde se incluyeron 64 pacientes con estenosis de la vía biliar posterior a colecistectomía. La media en tiempo de la obstrucción biliar fue de 16.62 meses con un rango de 1 a 120 meses. Al momento de la reparación quirúrgica 13 pacientes presentaron (20%) hipertensión portal, 8 (12%) atrofia-hipertrofia compensatoria, 4 (6%) abscesos colangiulares, 7 (11%) hepatolitiasis y 25 (39%) bilis

infectada. Los niveles basales de bilirrubina total fue de 6.56 mg/dl (rango de 1.5 a 26.8mg/dl). Alanintrasnspeptidasa ALT de 87.55 U/L (rango de 17-290 U/L). Fosfatasa alcalina FA de 626 U/L (rango de 115-2878 U/L). Posterior a la reparación quirúrgica los niveles de bilirrubina se normalizaron posterior de 18.01 días (rango de 4-168 días). Alanintrasnspeptidasa se normalizó en 20.19 días (rango de 4-168 días). Fosfatasa alcalina de 24.53 días (rango 4-252 días). El análisis univariado mostró que la duración de la obstrucción ($P < 0.001$), hipertensión portal ($P < 0.001$), Nivel basal de ALT ($P = 0.01$) así como el tiempo de normalización de bilirrubina ($P = 0.02$), ALT ($P = 0.03$) y FA ($P = 0.02$) fueron significativamente asociados con la presencia de fibrosis hepática avanzada.²¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La colecistectomía es una de las cirugías más frecuentes que practica la cirugía general. La lesión de la vía biliar es una de las complicaciones que se puede presentar tras la colecistectomía, la cual presenta alta tasa de morbi-mortalidad a pesar del tratamiento de reconstrucción biliodigestiva.

En los últimos 5 años se han referido al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI 161 pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar para recibir tratamiento, control y seguimiento multidisciplinario; existe evidencia de que algunos pacientes con lesión de la vía biliar o tras la derivación biliodigestiva cursan con daño hepatocelular irreversible, sin embargo se desconoce cuales de estos pacientes ya presentan daño hepatocelular al momento de la referencia a nuestra unidad.

JUSTIFICACIÓN:

Una vez ocurrida la lesión de la vía biliar, la fuga biliar y la colestasis desencadenan mecanismos moleculares y celulares que pueden llevar al daño hepatocelular. Dentro del abordaje, es indispensable identificar aquellos pacientes con lesión de la vía biliar con mayor riesgo de presentar daño hepático irreversible. El determinar algún predictor bioquímico de daño hepático en pacientes que presentan cambios histopatológicos con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva, nos permitirá identificar aquellos pacientes con mejor y peor pronóstico.

El identificar tempranamente aquellos pacientes con mayor riesgo de daño irreversible, permitirá buscar estrategias para optimizar la atención en estos casos y evitar la progresión de la disfunción hepática.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe algún factor bioquímico que prediga daño hepatocelular en pacientes con lesión de la vía biliar?

HIPÓTESIS:

En los pacientes con lesión de la vía biliar con colestasis se presentará asociación entre los cambios histopatológicos a nivel hepático y los niveles de las pruebas de función hepática al momento de la derivación biliodigestiva. Los niveles séricos elevados de las pruebas de función hepática predecirán mayores cambios histopatológicos.

Los pacientes con lesión de vía biliar con fuga biliar no presentarán cambios histopatológicos o estos serán de menor magnitud a nivel hepático al momento de la derivación biliodigestiva, en comparación con aquellos con colestasis.

Los pacientes con estenosis de derivaciones biliodigestivas, presentarán cambios histopatológicos de mayor magnitud, ya que se espera, tengan mayor tiempo de evolución.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- ❖ Determinar factores bioquímicos predictivos de daño hepatocelular en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ❖ Identificar si existe asociación entre los niveles séricos de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP y GGT y la presencia de daño hepatocelular definido como inflamación, colestasis, fibrosis, ductopenia y cirrosis (documentado por biopsia hepática) al momento de la derivación biliodigestiva en pacientes con lesión iatrógena de vía biliar.
- ❖ Identificar si existe asociación entre el daño hepatocelular y la presencia de colestasis o fuga biliar en pacientes con lesión de la vía biliar.
- ❖ Identificar si existe asociación entre el daño hepatocelular y la estenosis de derivaciones biliodigestivas.
- ❖ Identificar si existe asociación entre el tiempo de evolución de la lesión, con la presencia de daño hepatocelular.

MATERIAL Y MÉTODOS:

A) TIPO DE ESTUDIO: Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo, ambispectivo, tipo casos y controles, anidado en una cohorte de pacientes con diagnóstico de Lesión Iatrógena de Vía Biliar.

B) POBLACIÓN DE ESTUDIO:

- ❖ **UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes admitidos en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con lesión iatrógena de la vía biliar, en quienes se realizó toma de biopsia hepática al momento de la derivación biliodigestiva del 1 de enero del 2012 al 1 de junio del 2017.
- ❖ **LUGAR DE ESTUDIO:** Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.
- ❖ **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Se realizó un muestreo por conveniencia (no probabilístico) incluyendo a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de lesión de la vía biliar o estenosis de derivaciones biliodigestivas a los cuales se les tomó biopsia hepática al momento de la derivación o remodelación biliodigestiva en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades CMN SXXI (la decisión de la toma de biopsia depende del cirujano tratante, no del investigador).

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes mayores de 18 años de edad; ambos sexos. Con diagnóstico de lesión de la vía biliar Strasberg E que hayan sido sometidos a derivación biliodigestiva con toma de biopsia hepática.
- 2) Pacientes con estenosis benigna de la vía biliar posterior a colecistectomía que hayan sido diagnosticado con lesión de la vía biliar y se hayan sometido a derivación biliodigestiva con toma de biopsia hepática.
- 3) Pacientes con antecedente de lesión de vía biliar, tratados con derivación biliodigestiva, que desarrollaron estenosis y que hayan sido referidos para remodelación de derivación biliodigestiva; y que cuenten con biopsia hepática, al momento de la remodelación.

Criterios de no inclusión:

- 1) Pacientes con antecedente de Cirrosis Hepática demostrada por biopsia hepática previo a la lesión de vías biliares.
- 2) Pacientes con diagnóstico de Hepatitis viral.
- 3) Pacientes que no cuenten con biopsia hepática tomada al momento de la derivación biliodigestiva.

Criterios de eliminación:

- 1) Pérdida del expediente clínico.
- 2) Pérdida de muestra o muestra insuficiente para realización de la biopsia hepática.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos.
- Para las asociaciones entre las variables se utilizaron estadística inferencial, ajustada al tamaño de la muestra resultante. Se consideró una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Tipo	Definición Conceptual.	Definición operacional	Escala de medición	Tipo
Daño hepatocelular	Independiente	Cambios de la histología normal hepática secundaria a una lesión iatrógena de vía biliar.	Cambios de la histología normal hepática secundaria a una lesión iatrógena de vía biliar.	Colestasis Inflamación Fibrosis Ductopenia Cirrosis	Cualitativa Ordinal
Bilirrubina Total	Dependiente	Compuesto pigmentado, producido por degradación de los grupos hemo de la hemoglobina, mayoritariamente, en las células del sistema retículo endotelial (médula ósea, bazo e hígado. Suma algebraica de la bilirrubina directa y bilirrubina indirecta	Nivel de bilirrubina total en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.	Miligramos/ Decilitro (mg/dl)	Cuantitativa continua
Bilirrubina Directa	Dependiente	Bilirrubina conjugada por el hígado, principalmente con el ácido glucurónico y en pequeños porcentajes con glucosa, xilosa, proteínas y sulfatos obteniendo así solubilidad en agua.	Nivel de bilirrubina directa en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.	Miligramos/ Decilitro (mg/dl)	Cuantitativa continua
Bilirrubina Indirecta	Dependiente	Bilirrubina unida a albúmina, no conjugada por el hígado, e insoluble en solventes acuosos.	Nivel de bilirrubina indirecta en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.	Miligramos/ Decilitro (mg/dl)	Cuantitativa continua

FA	Dependiente	Es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de <u>fosfatos</u> de varios tipos de moléculas como <u>nucleótidos</u> , <u>proteínas</u> y <u>alcaloides</u> . Estas enzimas proceden de la ruptura normal de las células sanguíneas y de otros tejidos, muchas de ellas no tienen un papel metabólico en el plasma excepto las enzimas relacionadas con la coagulación y con el sistema del complemento.	Nivel de fosfatasa alcalina en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.	Unidades/Litro (U/L)	Cuantitativa continua
GGT	Dependiente	Es una enzima de membrana (plasmática o retículo-endoplásmica) que está ampliamente distribuida. Su presencia predomina a nivel de los <u>hepatocitos</u> , siendo un marcador de laboratorio de enfermedad hepática.	Nivel de GGT en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.	Unidades/Litro (U/L)	Cuantitativa continua
TGO	Dependiente	Enzima bilocular, se encuentra distribuida en el citoplasma y en las mitocondrias de las células, cumple un rol diagnóstico y de monitoreo de enfermedades con daño hepatocelulares y muscular.	Nivel de TGO en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva.	Unidades/Litro (U/L)	Cuantitativa continua
TGP	Dependiente	Enzima unilocular (citoplasmática) cuya mayor actividad se	Nivel de TGP en pacientes con lesión iatrógena de la vía	Unidades/Litro (U/L)	Cuantitativa continua

		localiza en el parénquima del tejido hepático.	biliar al momento de la derivación biliodigestiva.		
Tiempo	Dependiente	Es una <u>magnitud física</u> con la que medimos la duración o separación de acontecimientos, sujetos a cambio, de los sistemas sujetos a observación	Periodo que transcurre entre la lesión de la vía biliar y la derivación biliodigestiva medida en días.	Días	Cuantitativa continua
Tipo de lesión	Dependiente	Todas las anomalías del sistema de conductos biliares intra o extrahepáticos que ocurren en el transcurso de colecistectomías laparoscópicas o abiertas.	Nivel de la lesión biliodigestiva establecida por la clasificación de Strasberg al momento de la derivación biliodigestiva	Clasificación de Strasberg A B C D E1 E2 E3 E4 E5	Cualitativa Ordinal
Colestasis	Independiente	Supresión o detención del flujo biliar por obstrucción de las vías biliares debida a la presencia de cálculos, tumores o procesos inflamatorios o por ausencia de formación de bilis producida por una afección de las células hepáticas.	Alteración del flujo biliar por causa obstructiva iatrógena al momento de la derivación biliodigestiva	SI-NO	Cualitativa Ordinal
Fístula	Independiente	Comunicación anormal que se abre en una cavidad orgánica y que comunica con el exterior o con otra cavidad.	Salida de material biliar a través de drenaje, herida u orificio en la piel al momento de la derivación biliodigestiva.	SI-NO	Cualitativa Ordinal

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El protocolo de estudio “PREDICTORES BIOQUIMICOS DE DAÑO HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON LESIÓN IATRÓGENA DE VIA BILIAR” cumple con los principios de la Declaración de Helsinki, y con la legislación nacional en materia de Investigación en Salud.

- ❖ **Riesgo de la investigación:** Se trata de un estudio transversal, prospectivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación con humanos, que es el que se aplica para estudios prospectivos 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:** Los pacientes no se benefician de forma directa de este estudio, sin embargo la utilidad del estudio radica en identificar factores bioquímicos que predigan mayores cambios histopatológicos y así intervenir de forma temprana en la prevención de dichas alteraciones

- ❖ **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 incluyó a los pacientes referidos al Servicio de Gastrocirugía con diagnóstico de lesión de la vía biliar, estenosis benigna de la vía biliar posterior a colecistectomía y pacientes con derivaciones biliodigestivas previas enviados para remodelación a quienes se les tomó biopsia hepática al momento de derivación.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

- a) Para la **cohorte** se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; la información se recabó del expediente médico. Estos datos fueron clínicos y bioquímicos en tiempo basal (es decir previo a la derivación biliodigestiva) y a los 3 meses; dicha información se vació en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

RESULTADOS:

Se identificaron 161 pacientes con diagnóstico de lesión de la vía biliar que fueron sometidos a reconstrucción quirúrgica entre el 1 de enero del 2012 al 31 de mayo del 2017 en el servicio de Gastrocirugía, del Hospital de Especialidades; de los 161 pacientes solo en 28 se obtuvo biopsia hepática al momento de la reconstrucción quirúrgica de la vía biliar (17.39%). Los 28 pacientes se incluyeron en este estudio, conformando la muestra total. La distribución por género fue de 2 hombres (7.1%) y 26 mujeres (92.9%) Tabla 1. La media de edad de 50.7 años con un rango de edad de 19 a 85 años Tabla 2. Se registraron las siguientes comorbilidades: 2 pacientes con Diabetes Mellitus (7.1%), 3 pacientes con Hipertensión arterial sistémica (10.7%), 11 pacientes con sobrepeso (39.3%) y 6 pacientes con obesidad (21.4%) Tabla 3.

Todas las lesiones se asociaron a colecistectomía. Todos los pacientes fueron operados fuera de la unidad, y referidos para manejo de la complicación. De estas 20 casos se abordaron por vía laparoscópica (71.42%) y de estos 5 casos tuvieron conversión (Tasa de Conversión 25%) y en 8 casos la colecistectomía se realizó por abordaje convencional (28.6%) Tabla 4. Se reporto como causa de conversión: Lesión advertida, sangrado y falta de reconocimiento de las estructuras del triangulo de Calot.

De la muestra total solo en 8 casos (28.6%) se identificó la lesión en el transoperatorio, sin embargo, ninguna se reparó en el mismo tiempo quirúrgico, y el resto (71.4%) fueron lesiones no advertidas y que se manifestaron en el post operatorio; 6 como fuga biliar (21.4%), 14 como ictericia (50%) y 8 por otras causas (28.6%) Tabla 5.

De acuerdo a los hallazgos quirúrgicos al momento de la reconstrucción, y a la clasificación de Strasberg, se presentaron 6 casos con lesión E2 (21.4%), 9 casos con lesión E3 (32.1%), 3 casos con lesión E4 (10.7%), 5 con estenosis benigna tardía (17.9%) y 5 estenosis de derivaciones previas (17.9%) Tabla 6. Solo en 1 caso se reportó lesión vascular asociada (3.6%). A los 28 pacientes se les realizó derivación biliodigestiva con hepático-yeyuno anastomosis y reconstrucción en Y de Roux más toma de biopsia hepática.

De acuerdo al resultado de la biopsia 13 pacientes presentaron colestasis (46.6%), 6 inflamación (21.4%) y 9 fibrosis (32.1%), no se presentaron pacientes con ductopenia ni cirrosis Tabla 7. De acuerdo al resultado histopatológico se conformaron 3 grupos: Grupo 1 (colestasis), Grupo 2 (inflamación) y Grupo 3 (fibrosis). Se compararon los parámetros bioquímicos entre los 3 grupos; se analizó la muestra con prueba de Kolmogorov-Smirnov encontrando una distribución no normal de las variables por lo que se realizó prueba de Kruskal Wallis para el análisis estadístico, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros bioquímicos entre los grupos. Tabla 8 e Ilustración 1-8.

Tabla 1: Distribución por género.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
MASCULINO	2	7.1	7.1	7.1
FEMENINO	26	92.9%	92.9%	100.00
TOTAL	28	100.00	100.00	

Tabla 2: Distribución por edad.

	N	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD	28	19	85	50.7	16.38

Tabla 3: Comorbilidades.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO
DM	2	7.1	7.1
HAS	3	10.7	10.7
SOBREPESO	11	39.3	39.3
OBESIDA	6	21.4	21.4

Tabla 4: Distribución del abordaje quirúrgico tras la lesión de la vía biliar.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
LAPAROSCÓPICA	15	53.6	53.6	53.6
ABIERTA	8	28.6	28.6	82.1
CONVERSIÓN	5	17.9	17.9	100
TOTAL	28	100.00	100.00	

Tabla 5: Causas de Conversión de cirugía laparoscópica a convencional.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
FUGA BILIAR	6	21.4	21.4	21.4
ICTERICIA	14	50.0	50.0	71.4
OTROS	8	28.6	28.6	100.00
TOTAL	28	100.00	100.00	

Tabla 6: Hallazgos transoperatorios.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
E2	6	21.4	21.4	21.4
E3	9	32.1	32.1	53.6
E4	3	10.7	10.7	64.3
ESTENOSIS TARDIA	5	17.9	17.9	82.1
ESTENOSIS HYA	5	17.9	17.9	100.00
TOTAL	28	100.00	100.00	

Tabla 7: Resultado de la Biopsia Hepática.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
COLESTASIS	13	46.4	46.4	46.4
INFLAMACIÓN	6	21.4	21.4	67.9
FIBROSIS	9	32.1	32.1	100.00
TOTAL	28	100.00	100.00	

Tabla 8: Analisis de varibales

	Grupo 1 Colestasis N=13 (46.4%)	Grupo 2 Inflamación N=6 (21.4%)	Grupo 3 Fibrosis N=9 (32.1%)	P
BT	4.08 (± 4.69)	2.49 (± 3.04)	3.77 (± 5.92)	0.586
BD	3.54 ± 4.62	̄ 2.07 ± 2.65	̄ 3.08 ± 5.12	0.505
BI	̄ 0.53 ± 0.41	̄ 0.42 ± 0.41	̄ 0.69 ± 0.80	0.584
FA	̄ 378.53 ± 173.76	̄ 398.66 ± 310.86	̄ 384.22 ± 243.27	0.922
GGT	̄ 432.46 ± 330.06	̄ 307.66 ± 281.70	̄ 302.11 ± 194.80	0.350
TGO	̄ 63.3 ± 43.10	̄ 42.66 ± 19.50	̄ 77 ± 75.26	0.747
TGP	̄ 72.93 ± 50.69	̄ 64.83 ± 40.98	̄ 85.22 ± 75.26	0.945
ALB	̄ 3.30 ± 0.65	̄ 3.35 ± 0.59	̄ 3.56 ± 0.60	0.547
Los resultados se describen en Media y Desviación Estándar (±)				

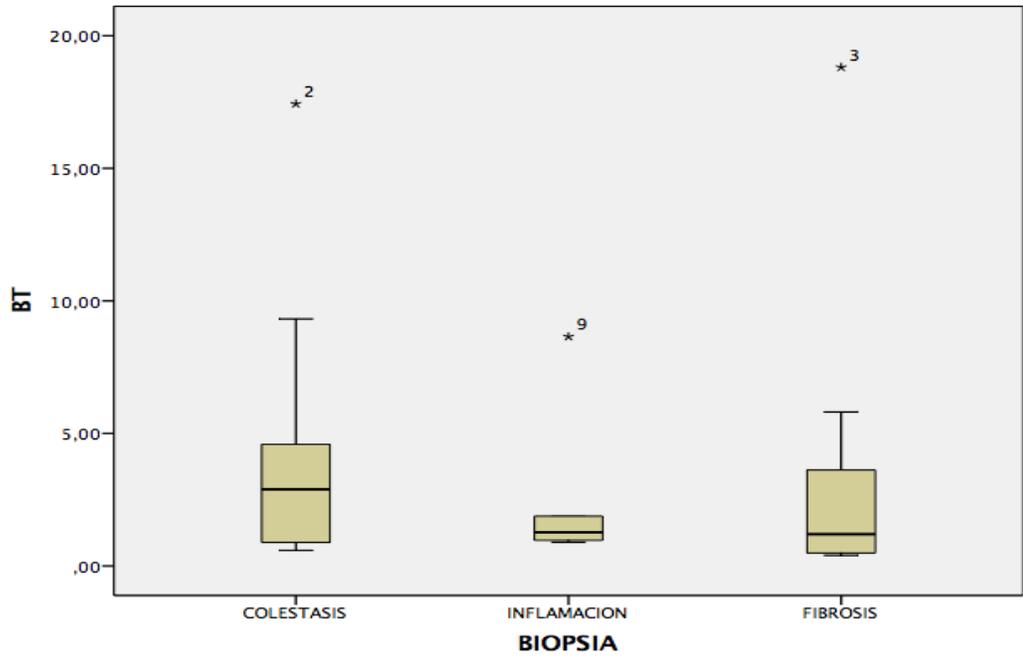


Ilustración 1 Grafica que compara la media de Bilirrubina Total en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

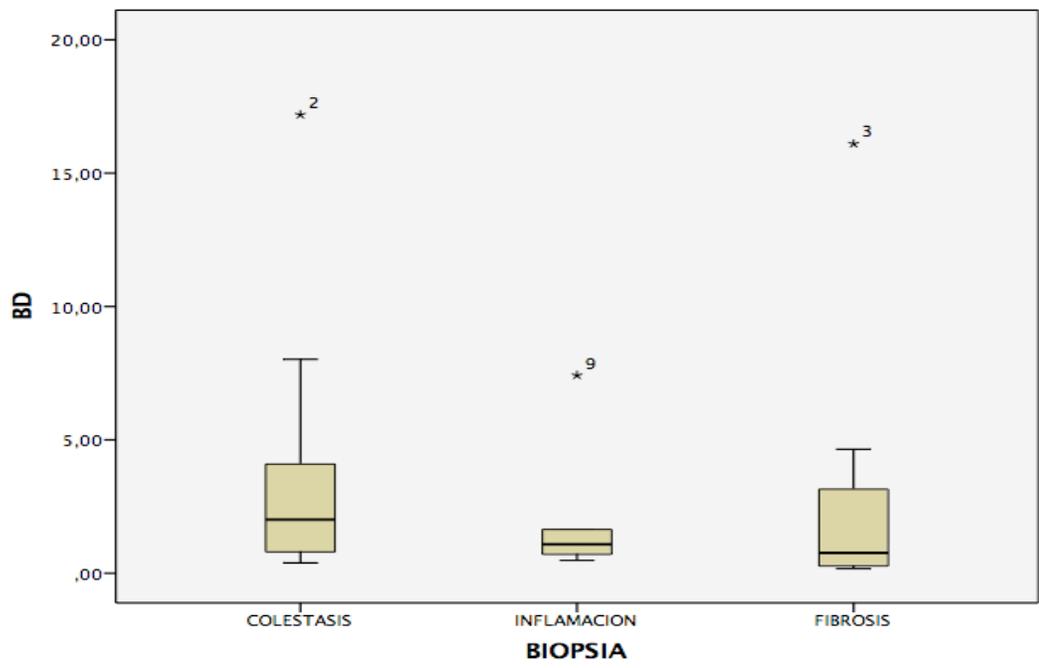


Ilustración 2 Grafica que compara la media de Bilirrubina Directa en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

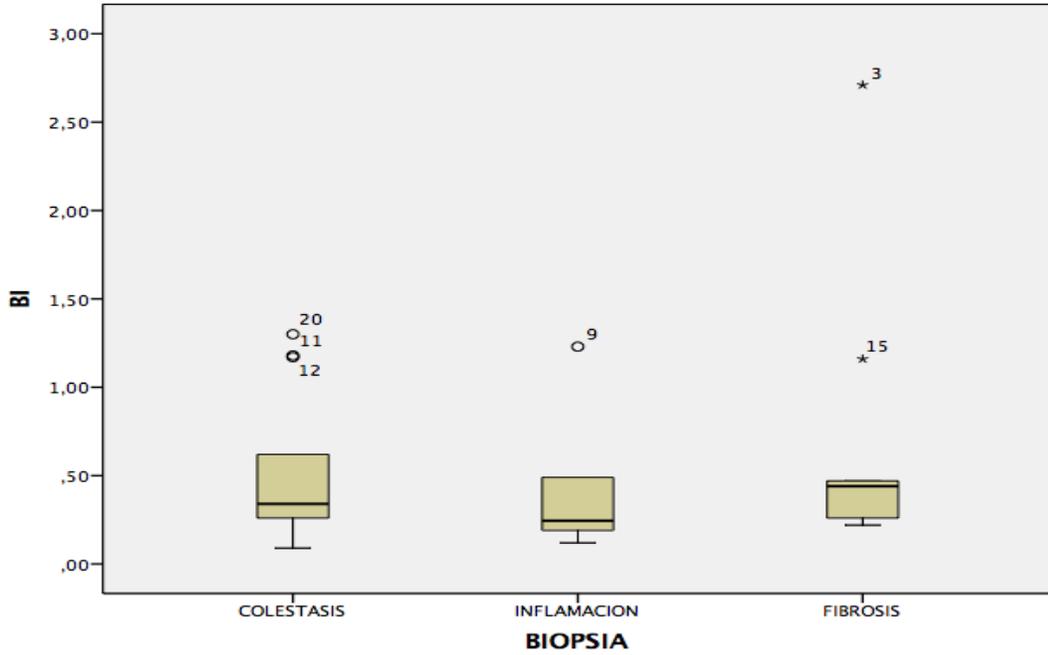


Ilustración 3 Grafica que compara la media de Bilirrubina Indirecta en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

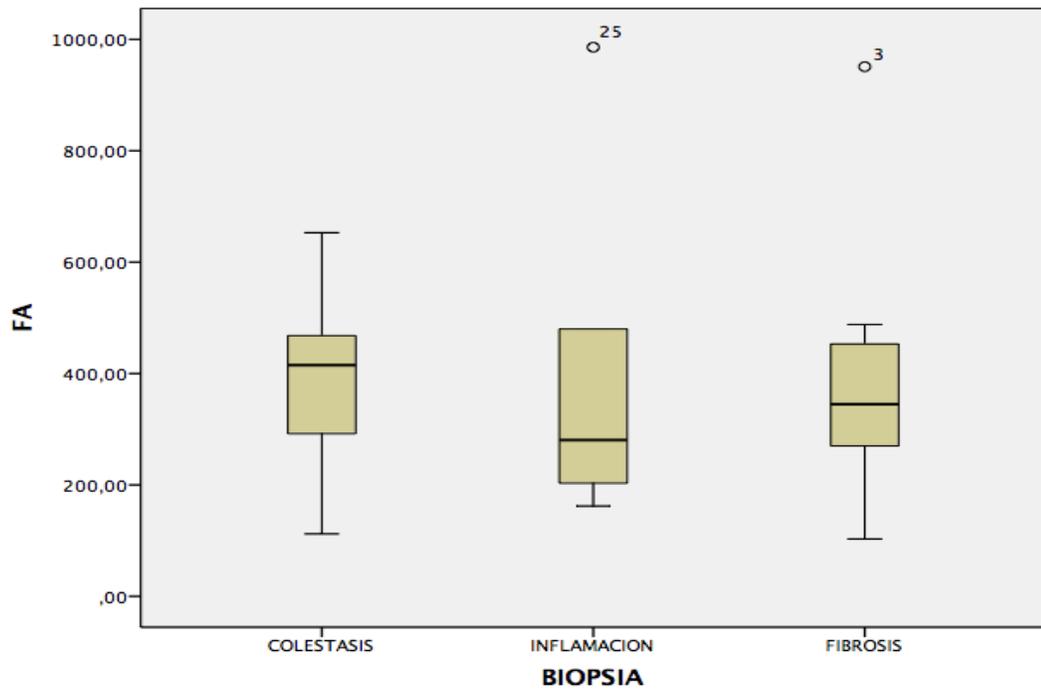


Ilustración 4 Grafica que compara la media de Fosfatasa Alcalina en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

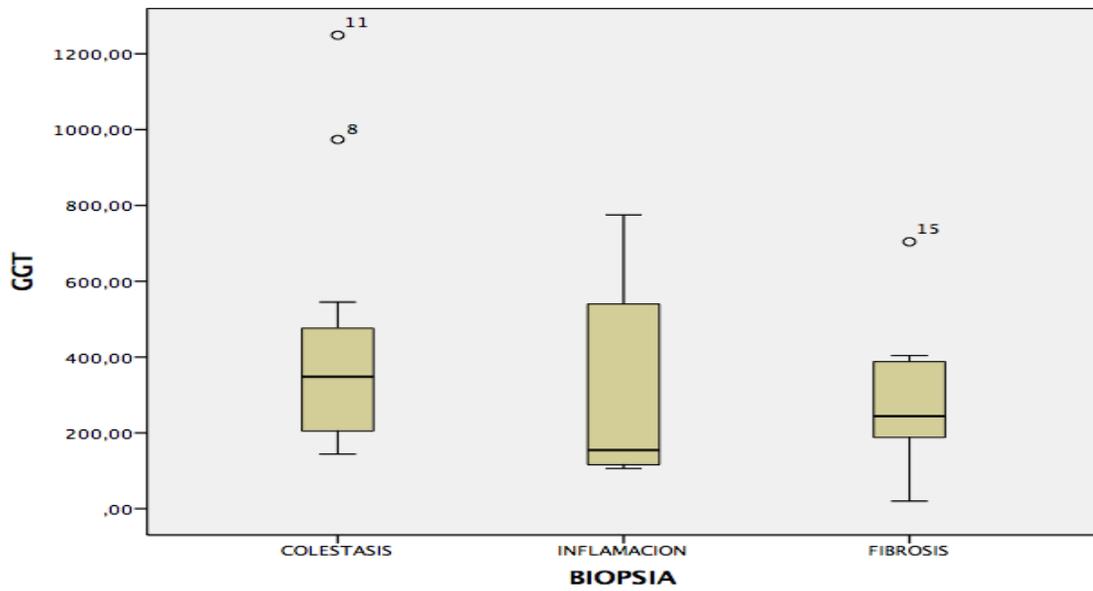


Ilustración 5 Grafica que compara la media de GGT en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

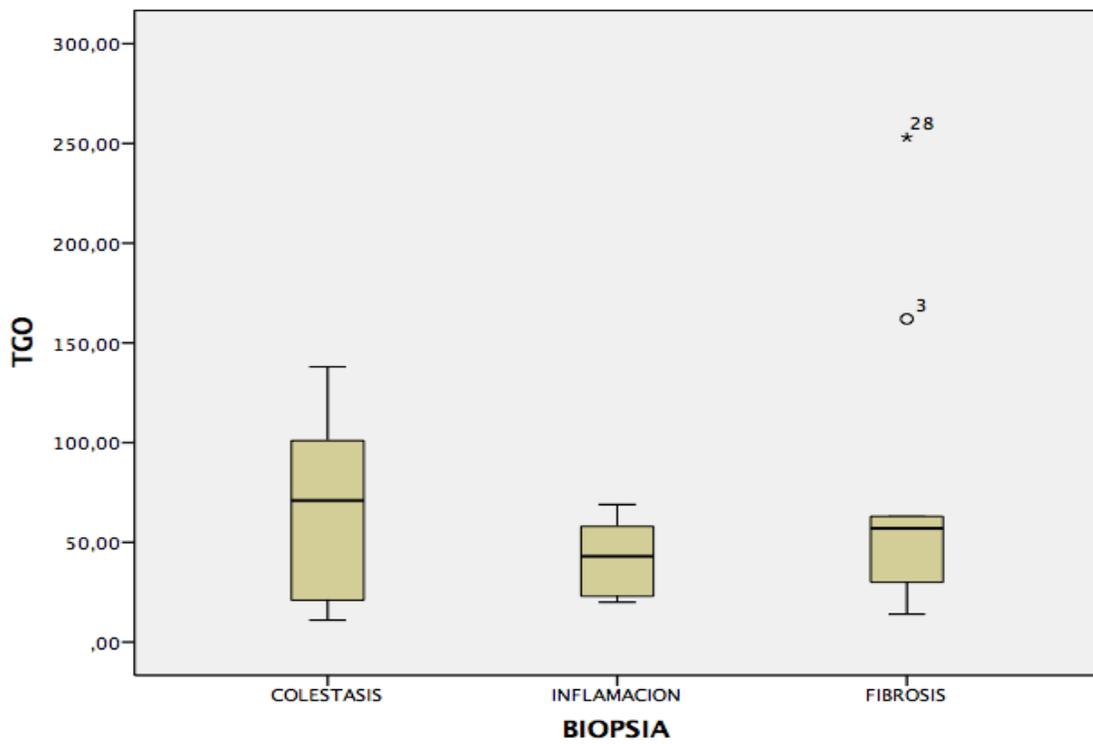


Ilustración 6 Grafica que compara la media de TGO en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

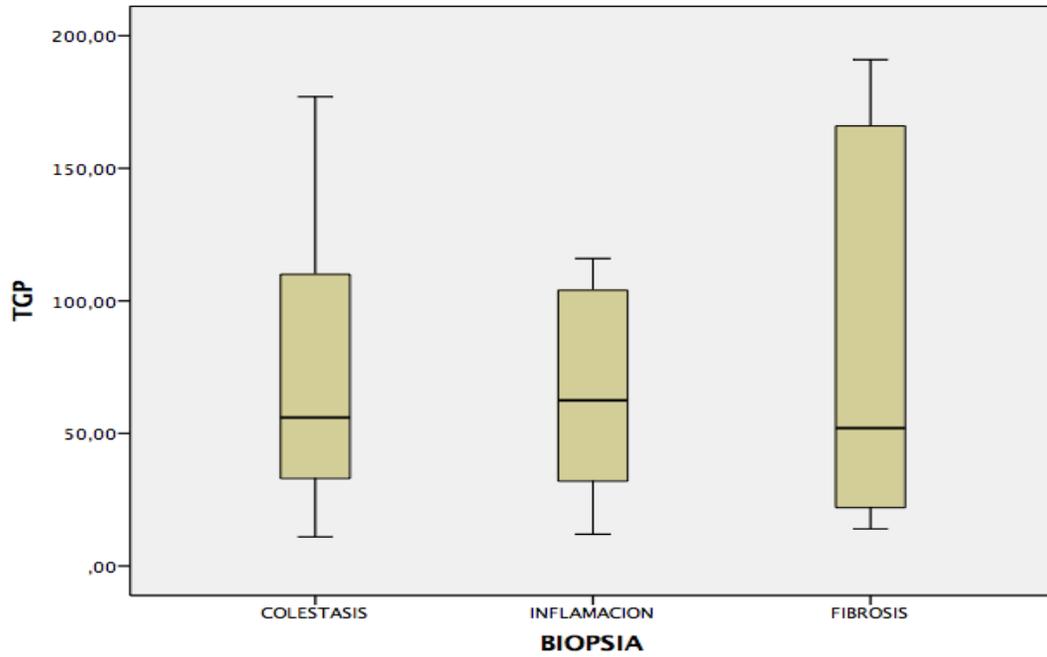


Ilustración 7 Grafica que compara la media de TGP en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

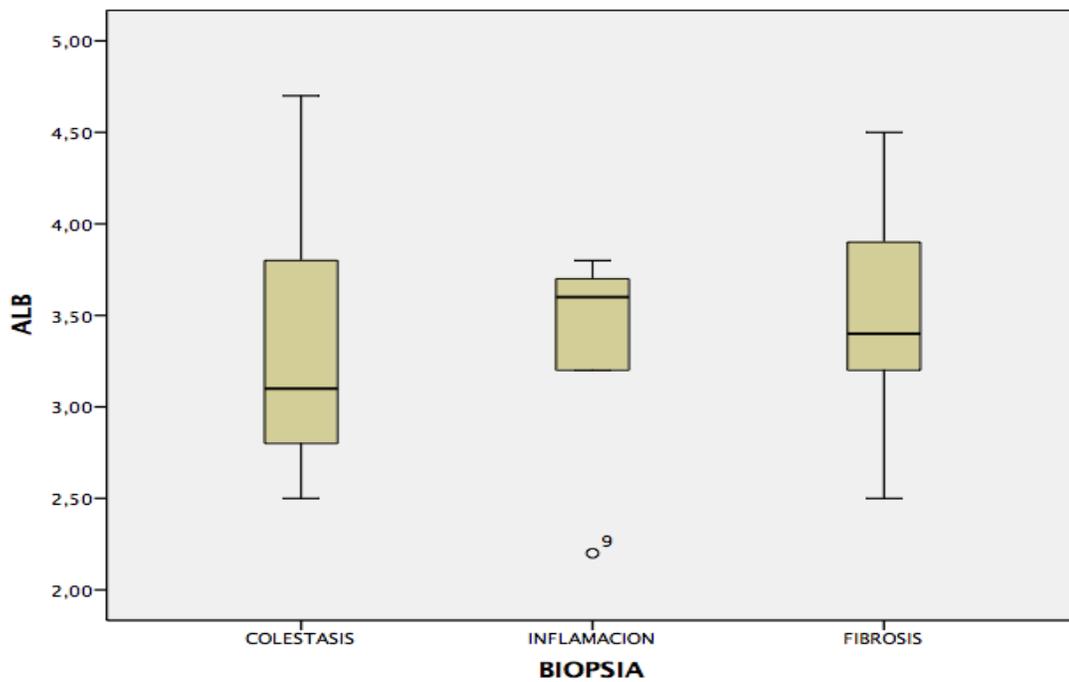


Ilustración 8 Grafica que compara la media de Albumina en los pacientes con Colestasis, Inflamación y Fibrosis.

DISCUSIÓN:

En total se incluyeron 28 pacientes en este estudio, observando una mayor incidencia en pacientes de sexo femenino, siendo las patologías asociadas más frecuentes la Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Sobrepeso y Obesidad todo esto consistente con lo reportado en la literatura mundial. Respecto a la edad, la media de edad de nuestra población fue mayor que la reportada por otras series nacionales, lo que podría explicarse por el alto índice de población adulta con la que cuenta el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dentro del mecanismo de lesión, observamos mayor incidencia de lesiones en cirugía laparoscópica, a diferencia de lo reportado por otros centros en nuestro país. Esto puede explicarse por la disponibilidad de equipos de laparoscopia en todas las unidades del IMSS.

En cuanto al índice de conversión de la cirugía laparoscópica a cirugía convencional se encuentra ligeramente por encima de lo estimado. La lesión advertida de la vía biliar transoperatoria se reporta en nuestro estudio en el 28.6% consistente con los reportes que se expresan entre el 25 y el 27 %. Otras presentaciones de la lesión de la vía biliar tras la colecistectomía fueron la fuga biliar con o sin presencia de proceso séptico y la ictericia.

Existen diversos métodos y abordajes para realizar derivaciones biliodigestivas. La hepático-yeyuno anastomosis con reconstrucción en Y de Roux, se considera el

estándar de oro para la derivación biliodigestiva después de una lesión iatrógena de la vía biliar. En todos los pacientes de nuestra muestra se realizó hepático-yeyuno anastomosis con reconstrucción en Y de Roux por abordaje abierto.

A pesar del volumen de pacientes reconstruidos durante el periodo del estudio, solo en 28 casos se realizó biopsia hepática; esta no se considera como parte rutinaria de la derivación, lo que explica el tamaño de la muestra (solo 17.4%). Llama la atención, que no se reportó ningún caso con ductopenia o cirrosis, lo cual puede obedecer a diferentes motivos, como son la programación temprana de estos pacientes y la derivación oportuna a nuestro centro.

El total de las biopsias se reportaron como lesiones reversibles, (colestasis, inflamación y fibrosis), por lo que fue imposible establecer diferencias bioquímicas respecto a las lesiones irreversibles (ductopenia y cirrosis). Dentro de las lesiones reversibles, no se observó diferencia en los parámetros bioquímicos entre los grupos.

CONCLUSIONES:

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los parámetros bioquímicos en la progresión de las lesiones reversibles desde colestasis hasta fibrosis. Queda limitado por el tamaño de la muestra, y por no contar con pacientes con daño hepático irreversible documentado por biopsia, para realizar un análisis comparativo.

Dada la baja morbilidad asociada a la biopsia hepática, proponemos se sistematice su toma en la reconstrucción quirúrgica de estos pacientes, para identificar aquellos con lesiones reversibles y no reversibles, y poder caracterizar, el comportamiento bioquímicos en ambos escenarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Sadiq S, Gadiyaram S, Vinita A, Ramesh G, Ashok K, Rajan S, Vinay K. Liver histology in benign biliary stricture: Fibrosis to cirrhosis... and reversal? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;1879-1884.
- 2.- Zinner M, Ashley S. *Maingot Operaciones abdominales*. 11va Edición. McGraw Hill. 847-864 / 889-920.
- 3.- Wan-Yee L and Eric C. Classification of iatrogenic bile duct injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 459-463.
- 4.- De Santibañes E, Palavecino M, Ardiles V, Pekolj J. Bile duct injuries: management of late complications. *Surg Endosc* 20:1648–1653.
- 5.- Mercado MA, Franssen B, Domínguez I, Arriola-Cabrera JC, Ramírez-del Val F, Elnecavé-Olaiz A, Arámburo-García R, García A. Transition from a low-to a high-volume centre bile duct repair: changes in technique and improved outcome. *HPB* 13:767–773.
- 6.- Cuendis A, Morales C, Aguirre I, Torres F, Rojano M, Fernandez L, Cárdenas E, Moreno M. Laparoscopic hepaticojejunostomy after bile duct injury. *Surg Endosc* (2016) 30:876–882.
- 7.- Mercado MA, Chan C, Orozco H, Villalta JM, Barajas-Olivas A, Eraña J, et al. Long-term evaluation of biliary reconstruction after partial resection of segments IV and V in iatrogenic injuries. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:77-82.
- 8.- Pottakkat B, Vijayahari R, Prasad KV, Sikora SS, Behari A, Singh RK, et al. Surgical management of patients with post-cholecystectomy benign biliary stricture complicated by atrophy-hypertrophy complex of the liver. *HPB* 2009;11:125-9.
- 9.- Ruemmele P, Hofstaerdt F, Gelbmann CM. Secondary sclerosing colangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:287-95.
- 10.- Laurent A, Sauvanet A, Farges O, Watrin T, Rivkine E, Belghiti J. Major hepatectomy for the treatment of complex bile duct injury. *Ann Surg* 2008;248:77-83.
- 11.- Braasch JW, Bolton JS, Rossi RL. A technique of biliary tract reconstruction with complete follow-up in 44 consecutive cases. *Ann Surg* 1981;635-8.
- 12.- Johnson SR, Koehler A, Pennington LK, Hanto DW. Long-term results os surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 2000; 128:668-77.

- 13.- Christophi C, Dudley F, McInnes IE. Surgical treatment of biliary stricture with portal hypertension using veno-veno bypass. *Aust N Z J Surg* 1991;61:316-8.
- 14.- Marzioni M et al. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. *Gastroenterology* 2007;133:244-255
- 15.- Drucker DJ. Glucagon-like peptides regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Molecular Endocrinology* 2003;17:161-171.
- 16.- Bulotta A, et al. Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like-peptide-1. *J of Molecular Endocrinol* 2002;29:347-360.
- 17.- Alpini G et al. Bile acids stimulate proliferative and secretory events in large but not small cholangiocytes. *Amer J of Physiol Gastrointest & Liver Physiol* 1997;273:G518-529.
- 18.- Gaudio E et al. Hepatic microcirculation and peribiliary plexus in experimental biliary cirrhosis, a morphological study. *Gastroenterology* 1996; 111:1118-1124.
- 19.- Alvaro D.,et al. The intrahepatic biliary epithelium is a target of the growth hormone/insuline-like growth factor 1 axis. *J of Hepatology* 2005;43:875-883.
- 20.- Barbier L, Souche R, Slim K, Ah-Soune P. Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy. *J Visc Surg.* 2014;151,269-279.
- 21.- Singh S, Sakhuja P, Malhotra V, Chaudhary A. Factors predicting advanced hepatic fibrosis in patients with postcholecystectomy bile duct strictures. *Arch Surg.* 2014; 139:299-303.

ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON LESIÓN IATRÓGENA DE VÍA BILIAR
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Marzo 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Justificación: existe evidencia de que algunos pacientes con lesión de la vía biliar o tras la derivación biliodigestiva presentaran daño hepatocelular irreversible. sin embargo, se desconoce cuales de estos pacientes ya presentan daño hepatocelular al momento de la referencia a nuestra unidad.</p> <p>Objetivo Principal: Determinar factores bioquímicos predictivos de daño hepatocelular en pacientes con lesión iatrógena de la vía biliar al momento de la derivación biliodigestiva</p> <p>Objetivos Específicos: 1) Identificar aquellos pacientes con biopsia hepática al momento de la derivación biliodigestiva. 2) Identificar si existe asociación entre los niveles séricos de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP y GGT y la presencia de daño hepatocelular definido como inflamación, fibrosis, ductopenia y cirrosis (documentado por biopsia hepática) al momento de la derivación biliodigestiva en pacientes con lesión iatrógena de vía biliar. 3) Identificar si existe asociación entre el daño hepatocelular y la presencia de colestasis o fuga biliar en pacientes con lesión de la vía biliar. 4) Identificar si existe asociación entre el daño hepatocelular y la estenosis de derivaciones biliodigestivas. 5) Identificar si existe asociación entre el tiempo de evolución de la lesión, con la presencia de daño hepatocelular.</p>
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico y de patología.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ninguno
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ninguno por ser estudio retrospectivo.
Participación o retiro:	Puede decidir no participar en el estudio en cualquier momento y no se usará la información obtenida de los reportes de patología.
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.
<p><input type="checkbox"/> No acepto el uso de la información de mi expediente clínico y reporte de patología.</p> <p><input type="checkbox"/> Acepto el uso de la información de mi expediente clínico y reporte de patología.</p>	
En caso de dudas o aclaraciones con respecto al estudio podrá dirigirse a:	Dr. Pedro Cenicerros Ulloa Dra. Vanessa Ortiz Higareda
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:	_____

ANEXO II.- FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

**PREDICTORES BIOQUIMICOS DE DAÑO HEPATOCELULAR EN PACIENTES
CON LESION IATRÓGENA DE VIA BILIAR**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

NSS:

EDAD:

SEXO:

PESO: TALLA: IMC:

COMORBILIDADES:

FECHA COLECISTECTOMIA:

UNIDAD DONDE SE REALIZÓ:

LAP _____ CONVERTIDA _____ ABIERTA _____

EN CASO DE

CONVERSIÓN CAUSAS: _____

SE DOCUMENTO ICTERICIA PREOPERATORIA: SI _____ NO _____

NO SE SABE _____

MOMENTO DE IDENTIFICACIÓN DE LA LVB:

TRANSOPERATORIA _____

POSTOPERATORIA _____ DIA PO _____

FORMA DE MANIFESTACIÓN:

FUGA BILIAR _____ ICTERICIA _____

OTROS: _____

LAPAROTOMIA PARA DRENAJE: SI _____ NO _____

DRENAJE BILIAR PERCUTANEO: SI _____ NO _____

CPRE: SI _____ NO _____

FECHA DE DERIVACIÓN BILIODIGESTIVA: _____

DÍAS DESDE LA COLECISTECTOMIA: _____

TIPO DE LESIÓN: STRASBERG _____

EXISTE LESIÓN VASCULAR ASOCIADA: NO _____ SI _____

DESCRIBIR _____

EXISTE LESIÓN ASOCIADA DE OTRO ÓRGANO:

TIPO DE DERIVACIÓN REALIZADA:

LABORATORIOS PRE DERIVACIÓN:

PARÁMETROS	PRE-DERIVACIÓN	PO 3 MESES
HB		
HTO		
LEUCOCITOS		
PLAQUETAS		
BT		
BD		
BI		
FA		
GGT		
TGO		
TGP		
ALB		
CREAT		
TP		
TPT		
INR		

BIOPSIA HEPATICA FOLIO: _____

REPORTE:

ESTEATOSIS: SI: _____ NO: _____