



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES PREDICTORES DE COLANGITIS TARDÍA EN
PACIENTES CON DERIVACIÓN BILIODIGESTIVA.**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA
DRA. ADRIANA SIMONETA PIMIENTA IBARRA.**

**TUTOR DE TESIS
DR. MIGUEL ÁNGEL MERCADO DÍAZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO,
AGOSTO 2019.**





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.

Título de tesis:

**FACTORES PREDICTORES DE COLANGITIS TARDÍA EN
PACIENTES CON DERIVACIÓN BILIODIGESTIVA.**

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Rubén Cortés González

Profesor Adscrito al Servicio de Cirugía General del INCMNSZ

Profesor titular del curso de Especialidad en Cirugía General

Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz

Director de Cirugía del INCMNSZ

Tutor de Tesis

Dra. Adriana Simoneta Pimienta Ibarra

Residente de cuarto año de Cirugía General del INCMNSZ

ÍNDICE

Marco teórico.....	4-12
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13-14
Objetivos.....	14-15
Pacientes y métodos.....	16-18
Resultados.....	19-23
Discusión.....	23-25
Conclusiones.....	25
Referencias.....	26-29

MARCO TEÓRICO

El término de colangitis aguda fue descrito por primera vez como “fiebre hepática” por el Dr. Charcot en el año 1877 ^{1,2}; esta condición se caracteriza por ser una infección bacteriana de origen biliar secundario a una obstrucción del tracto biliar a lo cual sucede un reflujo colangio- venoso y/o linfático que favorece la translocación bacteriana; la bacteriemia, y que por último puede llevar a un estado de sepsis ¹⁻⁶. La obstrucción biliar puede ser benigna o maligna; siendo la coledocolitiasis una de sus causas principales ^{2,3}. Inicialmente su diagnóstico se realizaba con la triada de Charcot la cual comprende los signos y síntomas de dolor abdominal, fiebre e ictericia; mientras que la severidad del cuadro era determinada por la presencia de la pentada de Reynolds, la cual comprende los criterios de Charcot más la alteración en el estado mental y la presencia de choque séptico; sin embargo estos dos criterios clínicos tenían una baja sensibilidad; presentándose a su ingreso en solo el 21-72% y en el 4-5% de los casos respectivamente; a pesar de tener una alta especificidad ¹⁻⁵. En los criterios de Tokio del 2007 se trató de compensar la falta de sensibilidad de la triada de Charcot, agregando como criterios los parámetros de laboratorio y los hallazgos imagenológicos; sin embargo, su sensibilidad no fue suficiente ²⁻⁹. Actualmente para realizar el diagnóstico y determinar la severidad de la colangitis se usan los criterios de Tokio con su actualización del 2018; esta guía toma en cuenta datos clínicos, de laboratorio (inflamatorios y de colestasis) y de imagen para poder hacer el diagnóstico de sospecha o el diagnóstico definitivo; tienen una certeza diagnóstica moderada con una sensibilidad del 91.8% y especificidad del 77.7% ¹. Según estos criterios para realizar el diagnóstico se debe de tener mínimo una variable de cada una de los tres apartados: a) respuesta inflamatoria (fiebre, leucocitosis, elevación de la PCR), b) datos de colestasis ya sea ictericia y/o alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (elevación de 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de la fosfatasa alcalina, transaminasas y gammaglutamiltranspeptidasa) c) hallazgos imagenológicos: dilatación de la vía biliar, evidencia etiológica de la

colestasis (estenosis, coledocolitiasis, disfunción de endoprótesis biliar); reportando una certeza diagnóstica del 92.3%; lo cual resultó en una mejora importante al compararlo con los criterios previos del 2007 (TG017) y con la triada de Charcot, ya que tenían una sensibilidad reportada del 86.9% y 67.8% respectivamente. Esta mejora resultó de la exclusión del dolor abdominal (uno de los criterios de la triada de Charcot) y de la adaptación de los parámetros de laboratorio de acuerdo a lo establecido en cada institución y no en base a valores absolutos ¹. Siendo los criterios de colestasis las piezas claves para poder iniciar una sospecha diagnóstica.

Para determinar la severidad del cuadro también se toman en cuenta como parámetros los criterios de Tokio con su actualización del 2018, los cuales clasifican el cuadro en leve, moderado y severo; definiendo como cuadro severo la falla orgánica de alguno de los siguientes sistemas: respiratorio, cardiovascular, neurológico, renal, hematológico y/o hepático. En el siguiente cuadro se muestran los criterios de severidad de colangitis.

Criterios de severidad para colangitis aguda TG18/TG13.
Grado III. Se define como colangitis aguda severa la que está asociada con el inicio de la disfunción en cualquiera de los siguientes sistemas:
1. Cardiovascular: hipotensión que requiere dopamina > 5 mcg/kg/min, o norepinefrina a cualquier dosis.
2. Disfunción neurológica: alteración del estado de conciencia.
3. Disfunción respiratoria: PaO ₂ /FiO ₂ <300.
4. Disfunción renal: oliguria, creatinina sérica > 2.0 mg/dl.
5. Disfunción hepática: PT-INR > 1.5.
6. Disfunción hematológica: conteo plaquetario <100,000/mm ³
Moderado, cuando se asocia a dos de las siguientes condiciones:
1. Conteo leucocitario (>12, 000/mm ³ o <4,000/mm ³).
2. Fiebre > 39°C
3. Edad >75 años.
4. Bilirrubinas totales > 5 mg/dl.

5. Hipoalbuminemia.
Leve, cuando el cuadro de colangitis no presenta ninguno de los criterios de colangitis severa o moderada.

Tabla 1. Criterios de severidad de colangitis según las guías de Tokio con su actualización del 2018 ⁷.

La ventaja que tienen estos criterios es que pueden dar un diagnóstico y pronóstico rápidos con pruebas no invasivas y poco costosas.

Se identificó en un estudio previo realizado por Gravito y colaboradores publicado en 2018, en el cual los factores que tuvieron mayor área bajo la curva para determinar la severidad del cuadro fueron: la PAS <90 mmHg, el antecedente de obstrucción maligna de la vía biliar, la presencia de enfermedad oncológica activa y los niveles de albúmina <3 g/dL; con los que conformaron sus nuevos criterios de severidad; concluyendo una mayor capacidad de predicción de mortalidad a 30 días con la aplicación de estos criterios al compararlos con los establecidos en la TG018/13(84.2 vs. 69.3%)¹⁰. A pesar de que la falla orgánica es considerada como el factor predictor de mal pronóstico más común, este puede estar ausente de forma inicial, y por lo tanto no es un marcador temprano de mal pronóstico ⁷. En estudios previos se han identificado como factores predictores de morbilidad y mortalidad la edad avanzada, el género femenino, el SRIS, la cirrosis hepática concomitante, hipoalbuminemia ≤2.5 g/dL, leucocitosis > a 20 x 10⁶ /dL y niveles de bilirrubina total > 10 mg/dL; ya que esto se relaciona con mayor frecuencia a una etiología maligna²,5-7, 11-14.

El tratamiento de la colangitis va a depender de su grado de severidad; en los pacientes con colangitis leve el tratamiento farmacológico es el indicado; sin embargo cuando el cuadro es moderado o severo es necesario además realizar una descompresión de la vía biliar: Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran; el drenaje por colangiopancreatografía endoscópica, por vía percutánea o quirúrgica. La mayoría de los grupos han consensado se debe realizar dentro de las primeras 48 horas del cuadro, una vez que el paciente se encuentre estable ¹⁵. Sin

embargo, estos criterios aún tienen limitaciones importantes, dentro de ellas está la baja sensibilidad para el diagnóstico de colangitis leve (83.6%); o para realizar el diagnóstico de colangitis en pacientes inmunosuprimidos o al no identificar una imagen diagnóstica, esto último sucede frecuentemente en pacientes tratados con derivaciones biliodigestivas ⁷.

La lesión benigna de la vía biliar es un problema de salud complejo; ya que sucede en la mayoría de las ocasiones en pacientes sanos y jóvenes; generando un deterioro importante en su calidad de vida y sobrevida global ¹⁶. Durante una colecistectomía laparoscópica una lesión de la vía biliar ocurre con mayor frecuencia, alcanzando a duplicar la incidencia con la que ocurre en una colecistectomía abierta (0.6% vs 3%). Los dos escenarios más frecuentes de presentación son la estenosis de la vía biliar y la fuga biliar.

La mayoría de las lesiones de la vía biliar son reconocidas durante el transoperatorio o en el postoperatorio inmediato ^{17 y 18}. Sin embargo, cuando no es identificada de manera temprana; los pacientes presentan una evolución insidiosa; presentando cuadros de colangitis y biliomas de repetición. Su cronicidad conlleva al desarrollo de cirrosis e hipertensión portal, dejando al trasplante hepático como su única opción curativa ¹⁸.

Para definir el tratamiento en estos pacientes es necesario agrupar las lesiones, dentro de las diferentes clasificaciones existentes, siendo la de Strasberg la más utilizada; esta clasificación divide las lesiones en 5 grupos, donde el grupo E o el quinto grupo es análogo a la clasificación de Bismuth; en el cual hay una sección completa del conducto biliar común con una pérdida total de la continuidad; quedando excluidas de esta clasificación sólo las lesiones parciales derecha e izquierda; esta a su vez se subclasifica en 5 subgrupos de E1 a E5, de acuerdo con la longitud del muñón o remanente biliar.

La lesión tipo A representa la fuga biliar resultado de la lesión del conducto cístico o de algún conducto accesorio; manteniendo la continuidad con la vía biliar. La lesión tipo B, representa una oclusión segmentaria de la vía biliar secundaria a una lesión de un conducto accesorio; perdiendo la continuidad de la vía biliar común; teniendo como resultado una oclusión segmentaria de la misma; es una de las lesiones más difíciles de tratar ya que técnicamente es difícil realizar una bilioenteroanastomosis, y por lo general el tratamiento suele ser sintomático. En la lesión tipo C existe fuga biliar secundario a una lesión en un conducto biliar accesorio, por lo general de un hepático derecho aberrante, que al igual que en la lesión tipo B hay una pérdida de la continuidad con la vía biliar común, cuyo manejo es expectante; en caso de presentar alguna complicación como colangitis, la recomendación es realizar un drenaje percutáneo segmentario o como último recurso una hepatectomía. En la lesión tipo C un conducto derecho accesorio es seccionando dejando una fuga biliar, la cual se trata a través de la colocación de drenajes percutáneos. En la lesión tipo D hay una sección parcial del conducto biliar principal, sin embargo se mantiene la continuidad del mismo. En las lesiones tipo A y D al mantenerse la continuidad de la vía biliar, su tratamiento puede ser a través de intervenciones endoscópicas, que por lo general involucran una esfinterotomía y la colocación de una endoprótesis, sin embargo cuando la lesión tipo D es pequeña y no hay devascularización, se puede hacer un cierre primario con monofilamento absorbible 5-0. En la lesión tipo E, debido a la pérdida completa de la continuidad de la vía biliar, es necesario realizar una reconstrucción de la misma a través de una bilioenteroanastomosis de calidad ¹⁹ y ²⁰.

Las lesiones de la vía biliar se presentan aproximadamente en el 0.4-1.3% de las colecistectomías; siendo la reconstrucción quirúrgica de la vía biliar una opción de tratamiento para reestablecer la continuidad de la misma, sin embargo, no está exenta de complicaciones ²⁰ y ²¹. Las anastomosis bilioentéricas han sido parte esencial en el tratamiento quirúrgico de las enfermedades del tracto biliar, lo cual ha llevado a crear múltiples técnicas quirúrgicas para mejorar la unión de la vía biliar con el tracto gastrointestinal. A inicios del siglo XIX; con el advenimiento de la

anestesia general y la antisepsia hubo un importante desarrollo de la cirugía y por lo tanto también de la cirugía hepatobiliar; gracias a las mejoras en el tratamiento definitivo de los cálculos biliares, es decir al desarrollo de la colecistectomía; realizada por primera vez por el Dr. Carl Langenbuch en 1882 y que fue rápidamente aceptada hasta convertirse en el tratamiento inicial de la enfermedad por cálculos biliares. Esto resultó en la aparición de complicaciones postoperatorias; principalmente fístulas y/o estenosis de la vía biliar; lo que llevó a la necesidad de la creación de nuevas vías para derivar la bilis al tracto gastrointestinal. Se le atribuye al alemán Johann Nepomuk Rittter von Nussbaun la primera descripción de una anastomosis bilioentérica en el año de 1870; sin embargo el primer intento lo realizó el Dr. Alexander Von Winiwarter en el año de 1880, ejecutando una colecisto-colostomía (**ver tabla 2**). Sin embargo el incremento en el riesgo de colangitis y la exclusión de la bilis del proceso de digestión hizo que este procedimiento fuera realizado con poca frecuencia ²³.

AÑO	INVESTIGADOR	COLECISTOENTEROSTOMÍA
1880	Von Winiwarter	Colecistocolostomía
1887	Monastyrski	Colecistoyeyunostomía
1889	Terreir	Colecistoduodenostomía
1892	Gersuny	Colecistogastrostomía

AÑO	INVESTIGADOR	COLEDOCODUODENOSTOMÍA
1891	Sprengel	Coledocoduodenostomía (L-L)
1898	Halsted	Coledocoduodenostomía (T-L)
1902	Kehr	Hepaticoduodenostomía (T-L)

Tabla 2. Pilares de los inicios de la cirugía hepatobiliar. Tomada del artículo: Ahrendt S.& Pit. A history of the bilioenteric anastomosis. Arch Surg. Vol 125, November 1990 ²².

En 1891, el Dr. Sprengel realizó la primera coledocoduodenostomía exitosa en un paciente con colecistitis y colelitiasis obstructiva, sin embargo, por la dificultad

técnica de este procedimiento era realizado con menor frecuencia que la colecistoenterostomía. Las limitantes de la técnica anestésica, el soporte circulatorio y la coagulopatía, frecuente en estos pacientes; hizo necesario el desarrollo de nuevos procedimientos, para que estos se ejecutaran en un periodo de tiempo más corto ²².

En los últimos años ha habido muchos avances en el manejo pre y postoperatorio; lo cual ha mejorado la morbilidad y la mortalidad de este grupo de pacientes; sin embargo, aún en la actualidad existen controversias sobre el manejo quirúrgico óptimo, sobre todo cuando se presenta una estenosis en la vía biliar; sin embargo, en la mayoría de los casos se opta por una hepaticoyeyunostomía en Y de roux; teniendo una tasa de éxito del 70-90% ²⁴. Algunas lesiones identificadas durante el procedimiento quirúrgico se pueden manejar con una anastomosis termino-terminal con el conducto biliar común o con un cierre primario en presencia de un cirujano experto. Algunos pacientes tratados con hepaticoyeyunostomía en Y de roux pueden experimentar complicaciones biliares como colangitis y síndrome icterico intermitente; esta falla puede ser atribuida a una estenosis de la anastomosis, cálculos intrahepáticos; estenosis intrahepática y a una técnica deficiente durante la reparación de la vía biliar. Se define como una anastomosis de calidad el utilizar una vía biliar sana, que sea amplia (2.5 – 3 cm), sin tensión, de carácter termino-lateral y que se establezca contacto mucosa-mucosa entre el asa de intestino y la vía biliar; con una Y de roux ante cólica a 60 cm ²⁵; esta técnica se conoce como Hepp-Couinaud.

Sólo algunos estudios han evaluado el pronóstico a largo plazo y las complicaciones que se presentan en pacientes que reciben manejo quirúrgico con una derivación biliodigestiva como consecuencia de una lesión benigna de vía biliar ²⁶⁻²⁹. Siendo la colangitis una complicación frecuente en estos casos, por la modificación quirúrgica de la vía biliar, predisponiendo a colestasis que junto con la pérdida del esfínter de Oddi; favorece el desarrollo de la colangitis aguda ^{20 y 21}. En estos casos la colangitis puede ser de causa obstructiva por estenosis o litiasis; dentro de las

causas asociadas directamente a la bilioenteroanastomosis se encuentran la obstrucción intestinal, el síndrome del asa aferente y la estasis secundaria a falla en la peristalsis yeyunal ³⁰. La predisposición a la colangitis se da por un incremento en la proliferación bacteriana o por un incremento en la presión intraductal lo cual facilita la entrada de bacterias y/o endotoxinas a la circulación linfática y vascular. En un estudio previo en pacientes con lesión benigna de la vía biliar tratados con bilioenteroanastomosis; se identificó una prevalencia de colangitis del 13.4%, presentándose en promedio 1 episodio por paciente, con una media de tiempo de presentación de dos años ³⁰; los síntomas más prevalentes descritos en la literatura fueron: el dolor abdominal, los escalofríos y la náusea: en un 83.8%, 42.6% y 41.9% respectivamente; como síntoma colestásico la ictericia se presentó en un 34% ³¹.

Dentro de las pruebas de funcionamiento hepático, la fosfatasa alcalina es una de las que se eleva con mayor frecuencia, seguido por la bilirrubina y por último por las transaminasas; elevándose en la siguiente frecuencia: 90%, 70.1% y 60.7% respectivamente. La fosfatasa alcalina, 5'nucleotidasa junto con la gamaglutamiltranspeptidasa son enzimas hepáticas unidas a membrana, las cuales presentan una elevación significativa en el suero cuando hay obstrucción de la vía biliar ³².

En cuanto a la sensibilidad diagnóstica de los criterios de Tokio, se ha reportado que la mayoría de los cuadros clínicos pueden ser diagnosticados utilizando estos criterios, sin embargo, los hallazgos imagenológicos se presentan en una baja proporción en esta población, sobre todo en lo que respecta a la dilatación de la vía biliar, esto puede deberse al proceso fibroso-cicatricial del parénquima hepático secundario al proceso de inflamación crónica ³³; además de que las alteraciones imagenológicas suelen ser muy sutiles, presentándose como estenosis segmentarias y litos intraductales; por lo que comúnmente no pueden ser detectados con los estudios disponibles en la sala de urgencias. Es por eso que en algunos estudios definen como colangitis la elevación de la GGT (marcador de

colestasis) acompañado de datos de respuesta inflamatoria; como la proteína C reactiva (>50 mg/dl), leucocitosis (>18 X 10³) y/o fiebre 38°C ³⁴.

Se han identificado como factores de riesgo; la presencia de colangitis previo a la intervención quirúrgica; el tiempo de hospitalización, la estancia en terapia intensiva, la falta de preservación de la confluencia del conducto biliar durante la reconstrucción de la vía biliar y la presencia de complicaciones biliares postoperatorias siendo las más significativas estadísticamente: la estenosis biliar y la sepsis abdominal ³⁴. En otro estudio realizado en pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía, encontraron como factores de riesgo relevantes un IMC >24 kg/m² y valores elevados de fosfatasa alcalina (>410 UI/L) y en pacientes con reconstrucción de la vía biliar con coledocoduodenostomía. Sin embargo no se encontró una mayor incidencia en aquellos pacientes que fueron sometidos a drenaje por CPRE de la vía biliar; y/o en aquellos pacientes en los que fue necesario colocarles una endoprótesis; solo se asoció a una mayor colonización del ducto, sin que esto implicara un aumento en la incidencia de colangitis ³¹; sin embargo esto es controversial ya que otros estudios han reportado un aumento en el riesgo de complicaciones, sobre todo si esto precede a un procedimiento de reconstrucción de la vía biliar. En un estudio realizado en pacientes sometidos a pancreatoduodenectomías se ha sugerido que el drenaje biliar transhepático se relaciona con una menor tasa de incidencia de colangitis postoperatorias: 0.55 veces al compararlo con la población sometida a drenaje endoscópico ³⁵.

Estos cuadros por lo general se asocian a una estancia intrahospitalaria de 8 días, con una tasa de mortalidad del 1.7% como resultado de la colangiosepsis; la cual se ve favorecida al retirar la barrera protectora del esfínter de Oddi facilitando de esta forma el ascenso de bacterias; que en una vía biliar previamente colonizada aunado a el aumento de la presión de la vía biliar, permite un reflujo de bacterias y toxinas; es por eso que este tipo de complicaciones se presentan con relativa frecuencia y en un corto periodo de tiempo ³⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad no existen criterios que permitan definir la entidad de colangitis en pacientes con bilioenteronastomosis; siendo esta una manifestación frecuente durante el postoperatorio mediato y tardío por la alteración en los mecanismos de protección secundario a la resección del esfínter de Oddi y al aumento en la proliferación bacteriana como consecuencia de la manipulación biliar que antecede a muchos de los casos. Por lo general en los estudios de imagen difícilmente se verá dilatada la vía biliar; se ha reportado que en solo el 39.3% de los casos se cumplirán los criterios de imagen establecidos como parámetros diagnósticos en las guías de Tokio. En un estudio realizado por Parra- Mebrives et al, encontraron que aún cuando el cuadro de colangitis durante el postoperatorio tardío fue secundario a una estenosis demostrada de la vía biliar, un 40% de los pacientes que tuvieron recurrencia del cuadro nunca fue demostrada la presencia de estenosis en los estudios de imagen. Sin embargo debido a la ausencia de criterios dirigidos hacia esta población; los criterios de Tokio son los más frecuentemente utilizados para determinar el diagnóstico de colangitis.

JUSTIFICACIÓN.

Debido a que los únicos criterios que existen en la actualidad para diagnosticar colangitis son los criterios de Tokio siendo estos principalmente descritos en pacientes con anatomía de la vía biliar conservada, realmente no existen criterios bien establecidos que nos permitan diagnosticar el cuadro de colangitis en pacientes con una vía biliar con anatomía modificada, como en los pacientes con derivaciones biliodigestivas (DBD). Un alto índice de sospecha es necesario, ya que la mayoría de los casos no cumplirán con todos los criterios establecidos en las guías de Tokio, principalmente la ausencia de hallazgos imagenológicos es frecuente en esta población; lo que hace que una proporción importante de cuadros de colangitis pase desapercibida. Es por eso que es importante identificar factores de riesgo que anticipen este cuadro y disminuyan el umbral de sospecha en este grupo de

pacientes, aun cuando no se cumplan con todos los criterios establecidos, ya que la morbilidad y mortalidad derivadas de la colangiosepsis son importantes (1.7%).

Existen en la actualidad pocos estudios que hablen sobre los factores de riesgo y/o predictores de colangitis en etapas tardías de esta población y dada la importante incidencia de cuadros de colangitis aguda que se presenta; consideramos de suma importancia realizar un estudio en donde se analicen y describan factores que predispongan a esta condición.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Describir los factores de riesgo y los factores predictores de colangitis tardía en pacientes tratados con derivación biliodigestiva secundario a lesión benigna de la vía biliar, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivos secundarios:

- Analizar y comparar las variables demográficas en ambos grupos de estudio: pacientes con DBD sin colangitis y en pacientes con DBD con colangitis.
- Describir las variables pre quirúrgicas, transoperatorias y postoperatorias que puedan tener un impacto significativo en la incidencia de colangitis:
 - Como variables pre quirúrgicas se tomaron en cuenta el género, la edad, el antecedente de síndrome de Mirizzi como la causa de la colecistectomía, el antecedente de derivación biliodigestiva, el antecedente de drenaje endoscópico de la vía biliar; drenaje transhepático percutáneo, colocación de endoprótesis biliar, colangitis

y sepsis. Así como las pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, niveles de creatinina, tiempo de protombina e INR.

- Como variables transoperatorias se tomaron en cuenta la administración de esteroide, vasopresor y/o efedrina.
- Como variables post operatorias se analizaron los siguientes laboratorios: pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, niveles de creatinina, tiempo de protombina e INR.
- Describir si la fosfatasa alcalina tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para predecir colangitis tardía en pacientes con derivación biliodigestiva.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

- Estudio de casos y controles.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con derivación biliodigestiva realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Pacientes con antecedente de lesión benigna de la vía biliar.
- Cualquier edad.
- Ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con presentación de colangitis durante el primer mes de la derivación biliodigestiva.
- Pacientes con presentación de colangitis después de dos años de haber realizado la derivación biliodigestiva.
- Pacientes que hayan sido sometidos a derivación biliodigestiva por otra causa diferente a una lesión benigna de la vía biliar.

Realizamos un estudio de casos y controles en pacientes con antecedente de reconstrucción quirúrgica de la vía biliar secundario a una lesión benigna de la misma.

Se tomaron en cuenta los pacientes que fueron tratados con derivación biliodigestiva en nuestro instituto desde enero de 1998 hasta enero de 2016. Durante este periodo de tiempo 645 pacientes consecutivos fueron sometidos a derivación biliodigestiva en nuestra institución (Fig 1), sin embargo, sólo 445 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Se recabaron datos demográficos, datos clínicos, detalles del procedimiento quirúrgico y del seguimiento postquirúrgico de manera retrospectiva.

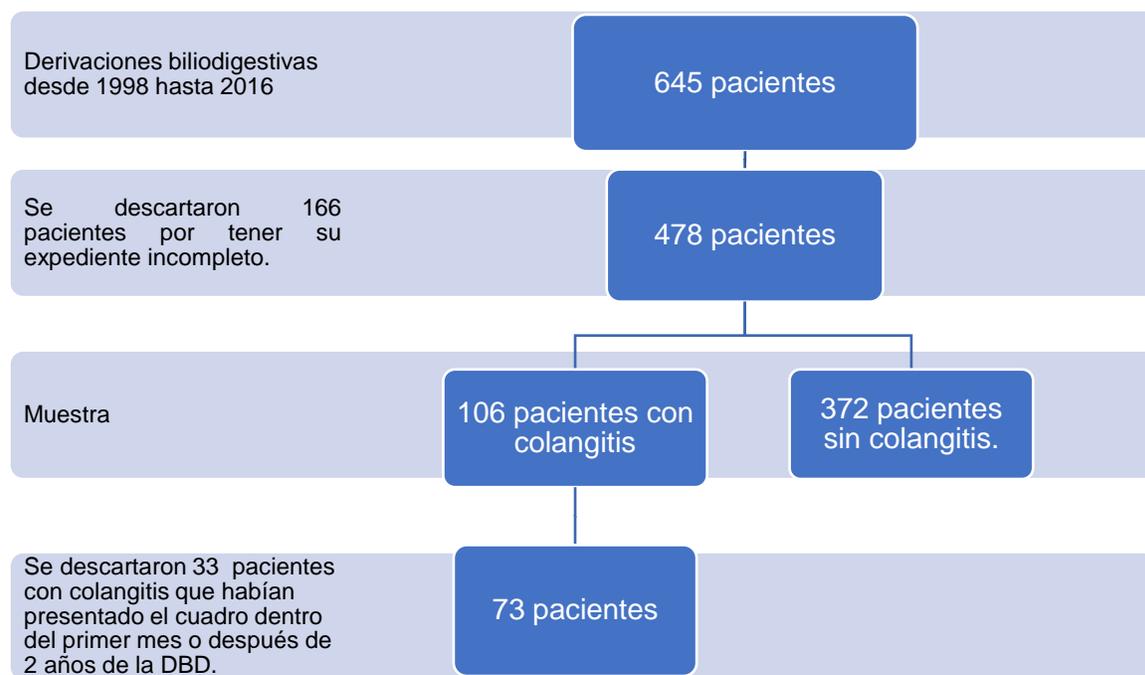


Fig 1. Muestra total y grupos de estudio.

Analizamos los datos para determinar factores predictores de colangitis tardía posterior a una derivación biliodigestiva.

Todos los procedimientos fueron realizados por cirujanos especializados en cirugía hepatopancreatobiliar.

Los pacientes incluidos recibieron seguimiento postquirúrgico no menor a 2 años. Los valores de fosfatasa alcalina mayores del rango normal (34-104 UI/L) se consideraron como anormales.

Se definió colangitis basado en datos de respuesta inflamatoria sistémica, colestasis y hallazgos característicos en estudios de imagen, de acuerdo a las guías de Tokio con su actualización del 2018 (TG18). Nuestro estudio incluyó pacientes con

diagnóstico de sospecha basado en los criterios diagnósticos de las TG18 para colangitis aguda. Los pacientes que presentaron síntomas durante el primer mes fueron excluidos para evitar confusión causada por respuesta inflamatoria asociada al procedimiento quirúrgico. Todos los pacientes con diagnóstico de colangitis aguda fueron manejados con hospitalización y antibioticoterapia.

Las variables continuas fueron expresadas mediante medianas con desviación estándar (DE). La prueba de chi-cuadrada y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar las variables categóricas. Se analizaron las variables para determinar si la muestra era paramétrica o no paramétrica mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prueba t de Student o U de Mann-Whitney fueron utilizadas para el análisis de las variables continuas.

Para determinar la sensibilidad y especificidad de las variables estadísticamente significativas se utilizó la curva ROC y se calculó el área bajo la curva.

El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el software SPSS versión 25.

RESULTADOS

En total 645 pacientes fueron sometidos a derivación biliodigestiva entre enero de 1998 hasta enero de 2016, la totalidad de los pacientes tuvieron el antecedente de una lesión benigna de la vía biliar. En total fue una población de 353 mujeres y 92 hombres, con una edad promedio de 40 años con un rango de edad 16 a 83 años. La cifra promedio de bilirrubina total de todos los pacientes previo al procedimiento fue de 5.04 mg/dL +/- 2.6. El tiempo quirúrgico de los procedimientos fue de 4 horas con un sangrado promedio de 438 ml. Las características de los pacientes de cada grupo se muestran en la **tabla 3**.

De la muestra de 478 pacientes, 106 (22.17%) presentaron un cuadro de colangitis postquirúrgica. La mediana de tiempo desde el procedimiento quirúrgico hasta el evento de colangitis fue de 169 días (1 – 3996 días). Se presentó colangitis postquirúrgica en el transcurso del primer año de seguimiento y después del primer mes del procedimiento en 73 pacientes, el cual fue nuestro grupo de estudio.

Se analizaron las variables categóricas preoperatorias utilizando la prueba estadística chi cuadrada de Pearson, resultando estadísticamente significativos el antecedente de derivación biliodigestiva y de colangitis previos al procedimiento; reportando una razón de momios de 2.68 (IC 95% de 1.60 a 4.48) y de 1.96 (IC 95%: 1.107-3.472), respectivamente; por lo que el antecedente de derivación biliodigestiva es un factor que aumenta 2.68 veces el riesgo de padecer colangitis en un curso post operatorio tardío; mientras que el antecedente de colangitis aumenta 1.96 veces el riesgo.

Variable	Controles N= 372 N/%	Casos N= 73	OR (95% CI)	P <0.05
Género Femenino	298/80.1%	55/75.3%	1.31 (0.713-2.377)	0.06
Edad	40.31	40.58	---	0.99
Síndrome de Mirizzi	8/2.2%	1/1.4%	0.63 (0.078-5.11)	0.663
Antecedente de derivación biliodigestiva	134/36%	44/60.3%	2.68 (1.60-4.48)	0.000
Drenaje Prequirúrgico	115/30.9%	23/31.5%	1.18 (0.677- 2.073)	0.552
Variable	Controles N= 372 N/%	Casos N= 73	OR (95% CI)	P <0.05
Drenaje Percutáneo transhepático	53/14.2%	9/12.3%	1.15 (0.529-2.521)	0.718
Colocación de stent	82/22%	13/17.8%	0.74 (0.39- 1.42)	0.375
Colangitis prequirúrgica	226/60.8%	55/75.3%	1.96 (1.107-3.472)	0.019
Sepsis	47/12.6%	13/17.8%	1.48 (0.760 – 2.919)	0.244
Variables Transoperatorias				
Esteroides	184/51.8%	27/44.3%	0.738 (0.42 - 1.27)	0.275
Vasopresor	40/11.4%	5/8.2%	0.696 (0.263 – 1.84)	0.464
Efedrina	201/57.4%	35/57.4%	0.998 (0.576 – 1.72)	0.994

Tabla 3. Variables pre operatorias y transoperatorias

La administración durante la cirugía de efedrina, esteroide o vasopresor no fueron estadísticamente significativos para la incidencia de colangitis.

Se tomaron las medidas de tendencia central de los laboratorios pre quirúrgicos y previos al alta (tabla 4 y 5). Por medio de la prueba de Kolmogorov- smirnov se determinó que la muestra no era paramétrica, por lo que se procede a realizar la

prueba de correlación para variables independientes de muestras no paramétricas con la prueba U de Mann Whitney, para determinar si había diferencia significativa en las pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, creatinina y tiempos de coagulación entre el grupo de estudio y el grupo control; dentro de las variables que salieron clínicamente significativas fueron la albúmina, las bilirrubinas totales y la fosfatasa alcalina.

Variable	Controles N= 372 Mediana (Min – max) (DE)	Casos N=73 Mediana (Min – max) (DE)	P<0.05
PFH			
Bilirrubina total (mg/dL)	4.87 (0.24- 29.56) (5.78)	5.96 (1.0 – 29.0) (6.17)	0.047
Bilirrubina directa (mg/dl)	2.87 (0.00- 18.49) (3.76)	3.56 (0-27) (4.5)	0.076
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	2.36 (0 – 14) 2.52	2.27 (0 -37) (3.23)	0.283
ALT	102.98 (2.4 -596) (90.4)	93.10 (0-314) (64.68)	0.997
AST	109.33 (0 – 820) (102.67)	99.15 ((0- 474) (87.48)	0.564
Fosfatasa Alcalina (U/L)	484 (8.1 – 3624) (462.70)	590 (55-2266) (517.99)	0.000
Albúmina (g/dL)	3.21 (0- 7.10) (0.85)	2.92 (1-5) (0.753)	0.004
Biometría Hemática			
Leucocitos (1 x 10³ U/L)	8.82 (0-31.8) (3.66)	9.18 (4-17) (3.10)	0.255
Hemoglobina (g/dl)	12.34 (4.27 – 17.7) (1.86)	12.22 (8 – 16) (2.072)	0.594
Plaquetas (1 x 10³ U/L)	340.38 (9.7 – 1113) (149.39)	343.35 (1 -979) (158.08)	0.777

Tabla 4. Laboratorios pre quirúrgicos. En esta tabla de variables continuas, por medio de la prueba U de Mann Whitney se realizó el análisis univariado, resultando estadísticamente significativos niveles altos de bilirrubina total, fosfatasa alcalina y niveles bajos de albúmina (<3 g/dL). PFH= pruebas de funcionamiento hepático.

Variable	Alta (Mediana/DE)		P<0.05 Prueba U de Mann Whitney
	Sin colangitis	Con colangitis	
PFH			
Bilirrubina total (mg/dL)	2.46/ 3.60	3.14/3.53	p=0.047
Bilirrubina directa (mg/dL)	1.40/4.52	2.29/4.54	p= 0.009
ALT (U/L)	53.28/45.7	60.92/53.12	p=0.199
AST (U/L)	50.03/40.67	64.18/55.36	p=0.140
Fosfatasa Alcalina (U/L)	385.73/958.53	605.367/644.51	p=0.000
Albúmina (g/dL)	2.80/0.77	2.56/.63	p=0.028
Biometría Hemática			
Leucocitos (1 x 10³ U/L)	8.00/2.58	8.04/2.09	p= 0.600
Neutrófilos	67.0/11.3	67.58/9.74	p=0.231
Linfocitos	21.5/9.86	21.9/8.59	p=0.342
Hemoglobina (g/dl)	11.10/2.4	10.77/1.45	p=0.113
Plaquetas (1 x 10³ U/L)	356/181.61	410.22/166.67	p=0.113
TP	10.8/9.34	10.25/3.41	p=0.459
INR	1.0/0.94	0.93/0.26	p=0.022
Cr	0.63/0.43	0.66/0.21	p= 0.086

Tabla 5. Laboratorios previos al egreso hospitalario. En esta tabla se puede observar que las variables que salieron estadísticamente significativas fueron los niveles altos de bilirrubinas totales, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y los niveles bajos de albúmina. PFH= pruebas de funcionamiento hepático.

Dentro de los laboratorios pre operatorios y de egreso; las variables que salieron estadísticamente significativas se les realizó una prueba de sensibilidad por medio de curvas ROC, siendo solo suficientemente sensible la variable de fosfatasa alcalina previa al egreso; con un área bajo la curva de 0. 677 (**Figura 2**). Por medio

de la curva ROC se estableció un punto de corte óptimo de 199.5 (sensibilidad 77.3% y especificidad 53.4%).

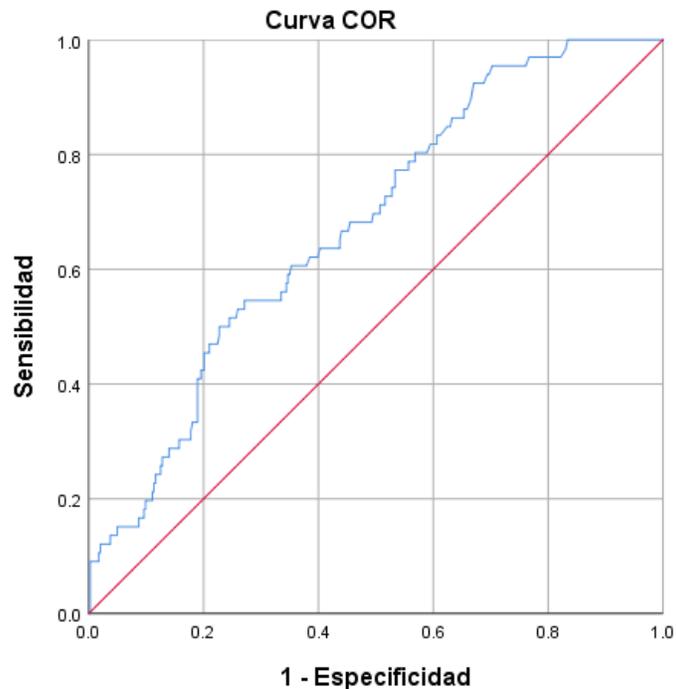


Figura 2. Prueba de sensibilidad de los niveles de fosfatasa alcalina y colangitis postoperatoria, en pacientes con derivación biliodigestiva. Con un área bajo la curva de 0.677.

DISCUSIÓN

En este estudio realizado en una muestra de pacientes sometidos a derivación biliodigestiva por lesión de la vía biliar, podemos observar que la incidencia de colangitis fue mayor que lo reportado en otros estudios . En un estudio realizado por Pannal et al. ³⁰, en pacientes con bilioenteroanastomosis por pancreatoduodenectomía, se reportó una incidencia de 13.4%; en esta muestra la prevalencia reportada fue del 22.17%. Dentro de los factores de riesgo prequirúrgicos que fueron clínicamente significativos se reportó que el antecedente de una bilioenteroanastomosis previa aumenta el riesgo de presentar un cuadro de colangitis post operatoria de forma tardía. Esto se puede explicar debido a que en un estudio realizado por Ortiz et al. se identificó que algunos factores técnicos y mecánicos tienen un impacto importante sobre las complicaciones postoperatorias,

ya que el mantenimiento de la anatomía de la vía biliar permite que la anastomosis realizada sea óptima, es decir amplia y sin tensión, con una extensión lateral al conducto hepático izquierdo, lo que reduce la falla de la bilioenteroanastomosis ^{28, 21} y ³¹. El aumento de más de dos veces el riesgo de padecer colangitis en el conjunto de pacientes con antecedente de bilioenteroanastomosis previa se puede traducir en una mayor complejidad técnica y en peores condiciones anatómicas basales, lo cual supone una mayor complejidad quirúrgica para la nueva derivación biliodigestiva y por lo tanto un aumento en el riesgo de cicatrización, con posterior estenosis y falla de la misma, que finalmente conllevara a un cuadro de colangitis. En el análisis univariado no se encontró una asociación entre el uso previo de endoprótesis en la vía biliar y el aumento en el riesgo de colangitis, esto se puede explicar ya que en estudios previos se ha observado solo un aumento en la colonización de la vía biliar; sin que esto implique un posterior desarrollo de un cuadro de colangitis ³⁴; sin embargo esto aún es controversial.

Otro de los factores de riesgo prequirúrgicos importantes fue el antecedente de colangitis prequirúrgica, el cual estuvo presente en 55 de los 73 casos con DBD y colangitis (75.3%) postoperatoria, que al compararlo con otro estudio realizado por el Dr. Camman S. et al ³⁴, en el que se reportó una prevalencia del 31.4%., fue notablemente mayor en nuestra muestra.

Parece razonable suponer que la detección oportuna de estasis biliar, de forma temprana, previo a la presentación del cuadro de colangitis puede ser de utilidad; en esto radica la importancia de los factores predictores. En este estudio se identificó como factor predictor los niveles elevados de fosfatasa alcalina, los cuales se asociaron de manera independiente con el cuadro de colangitis postoperatoria. Para enfocarnos en el impacto que tiene la fosfatasa alcalina como factor de riesgo, realizamos una prueba de sensibilidad demostrada por medio de una curva ROC, la cual sirvió de base para tomar el valor de corte con el cual se espera que la fosfatasa alcalina sea predictora para el cuadro de colangitis postoperatoria,

tomando como punto de corte óptimo el valor de 199.5 U/L, con una sensibilidad y especificidad del 77.3% y 53.4%, respectivamente.

Como limitantes en este estudio destaca su naturaleza retrospectiva, consideramos que el número de pacientes involucrados en el estudio fue suficiente, sin embargo otra limitante de importancia, fue la dificultad para realizar el diagnóstico de colangitis en esta población; debido que hasta la actualidad no se cuentan con criterios diagnósticos específicos para pacientes con cuadros de colangitis en una vía biliar anatómicamente alterada.

CONCLUSIÓN

La colangitis aguda como complicación tardía en pacientes post operados de derivación biliodigestiva es frecuente. Un alto índice de sospecha es necesario, ya que la mayoría de los casos no cumplirán con todos los criterios establecidos en las guías de Tokio, principalmente la ausencia de hallazgos imagenológicos es frecuente en esta población, lo que hace que una proporción importante de cuadros de colangitis pase desapercibida. Es por eso que es importante identificar factores de riesgo que nos alerten y disminuyan el umbral de sospecha en este grupo de pacientes, aun cuando no se cumplan con todos los criterios. Dentro de los factores de riesgo encontrados en este estudio tenemos el antecedente de anastomosis bilio-entérica y de colangitis previos al procedimiento quirúrgico. La fosfatasa alcalina postoperatoria con un valor >199.5 U/L puede ser de utilidad para predecir el desarrollo de colangitis tardía, sin embargo la sensibilidad demostrada en este estudio es pobre (AUC 0.677), por lo que es necesario realizar más estudios para poder definir la utilidad de esta variable en la predicción de cuadros de colangitis en esta población.

REFERENCIAS

1. Kiriyaama S, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012 Sep; 19: 548-56.
2. Lan Cheong Wah, et al. Acute cholangitis current concepts. *ANZ J Surg* 2017; 87: 554–559.
3. Zimmer V, et al. Acute bacterial cholangitis. *Visc Med* 2015; 31:166–172.
4. Sun G, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 113–119.
5. Schneider J, et al. Mortality risk for acute cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2016; 16:15.
6. Nishino T, et al. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 841–849.
7. Kiriyaama S, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24:329–337.
8. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, et al. TG13: updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:1–7.
9. Wada K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:52–58.
10. Gravito-Soares E, et al. Clinical applicability of Tokyo guidelines 2018/2013 in diagnosis and severity evaluation of acute cholangitis and determination of a new severity model. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 329 – 334.

11. Hui CK, et al. Acute cholangitis-predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1633–1637.
12. Nishino T, et al. Proposed new simple scoring system to identify indications for urgent ERCP in acute cholangitis based on the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 698–706.
13. Gigot JF, Leese T, Dereme T, et al. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Ann Surg* 1989; 209:435–438.
14. Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Sci.*2012; 19:557–565.
15. Wilkins T; et al. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia *Prim Care Clin Office Pract* 2017; 44: 575-597.
16. Flum DR, et al. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003; 290: 2168-2173.
17. Davidoff AM, et al. Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 196-202.
18. Lillemoe KD, et al. Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Follow-up after combined surgical and radiologic management. *Ann Surg* 1997; 225: 459-468.
19. Strasberg SM, et al. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 101-125.
20. Mercado MA, Dominguez I. Classification and management of bile duct injuries. *World J Gastrointest Surg* 2011; 3: 43–8.
21. Parrilla P, Ramirez P, et al. Long-term results of choledochoduodenostomy in the treatment of choledocholithiasis: assessment of 225 cases. *Br J Surg* 1991; 78:470–2.
22. Ahrendt S.& Pit. A history of the bilioenteric anastomosis. *Arch Surg* 1990; 125: 1493-500.

23. Von Winiwarter A; Bidder A, trans. Ein Fall von Gallenretention bedingt durch Impermeabilität des Ductus choledochus: Anlegung einer Gallenblasen Darmfistel: Heilung. *Zentralbl Chir* 1881; 9: 581-582.
24. Sicklick JK, Camp MS, et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann Surg* 2005;241:786-93.
25. Han Liu, Sheng Shen Biliary reconstruction and Roux-en-Y hepaticojejunostomy for the management of complicated biliary strictures after bile duct injury, *International Surgery Journal*.
26. Schmidt SC, Langrehr JM, et al. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy. *Br J Surg*. 2005;92:76–82.
27. Huang Q, Yao HH, et al. Analysis of risk factors for postoperative complication of repair of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2014;59:3085–91.
28. Pottakkat B, Vijayahari R, et al. Factors predicting failure following high bilioenteric anastomosis for post-cholecystectomy benign biliary strictures. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:1389–94.
29. Zafar SN, Khan MR, et al. Early complications after biliary enteric anastomosis for benign diseases: a retrospective analysis. *BMC Surg* 2011; 25; 11:19.
30. Pannala R, et al. Afferent limb syndrome and delayed GI problems after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: single-center, 14-year experience. *Gastrointest Endosc* 2011;74:295–302.
31. Ortiz-Brizuela E, et al. Acute Cholangitis after bilioenteric anastomosis for bile duct injuries. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1613-1619.
32. Schlaeger R, et al. Studies on the Mechanism of the Increase in Serum Alkaline Phosphatase Activity in Cholestasis: Significance of the Hepatic Bile Acid Concentration for the Leakage of Alkaline Phosphatase from Rat Liver. *Enzyme* 1982; 28:3-13.

33. Carrel T, Matthews J, et al. Diagnosis, etiology and treatment of cholangitis following bilio-digestive surgery. *Helv Chir Acta*. 1990; 56 :891–6.
34. Cammann, Timrott K, et al. Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Aug;401: 715-24.
35. Ito Y, Abe Yuta; et al. Predictive factors of late cholangitis in patients undergoing pancreaticoduodenectomy; *World J of Surg Oncol* 2018; 16:19.
36. Melzer M, Toner R, Lacey S, Bettany E, Rait G. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J*. 2007;83: 773–6.
37. Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) cholangitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14: 521–46.
38. Mercado MA, Chan C, Orozco H, et al. To stent or not to stent bilioenteric anastomosis after iatrogenic injury: a dilemma not answered? *Arch Surg* 2002; 137: 60-63
39. Mercado MA, Orozco H, et al. Biliary duct injury: partial segment IV resection for intrahepatic reconstruction of biliary lesions. *Arch Surg* 1999; 134: 1008-1010.