



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE
LA SALUD



HOSPITAL CIVIL DE CULIACAN

"PREVALENCIA DE LA COLESTASIS ASOCIADA A SEPSIS ABDOMINAL EN
EL HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA
GENERAL

Investigador principal:
Dr. Cristian Morales Ramírez
Médico Residente de la Especialidad en Cirugía General

Directores de tesis:
Dr. Martin Adrián Bolívar Rodríguez
Especialista en Cirugía General
Jefe de servicio del departamento de cirugía general

Dr. José Cándido Ortiz Bojórquez
Especialista en cirugía general
Subdirector del centro de investigación y docencia en ciencias de la salud
(CIDOCS)

Dr. Felipe Peraza Garay
Doctorado en Probabilidad Estadística.
Profesor Investigador Universidad Autónoma de Sinaloa

Culiacán, Sinaloa, Octubre del 2016

Dr. Edgar Dehesa López
Subdirector de Investigación del CIDOCS

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien
Subdirector de Enseñanza del CIDOCS

Dr. Martin Adrián Bolívar Rodríguez
Especialista en Cirugía General
Jefe de servicio del departamento de cirugía general

Director de Tesis
Dr. Martin Adrián Bolívar Rodríguez
Especialista en Cirugía General
Jefe de servicio del departamento de cirugía general

Director de Tesis
Dr. José Cándido Ortiz Bojórquez
Especialista en cirugía general
Subdirector del CIDOCS

Director de Tesis
Dr. Felipe Peraza Garay
Doctor en Probabilidad estadística

AGRADECIMIENTOS

Papás, que gracias su formación e impulso, me he permitido siempre alcanzar mis metas; y que, a pesar de la distancia y lo difícil que fue para ellos, siempre estuvieron conmigo. Gracias papá, gracias mamá.

Alfredo, Jorge, Alma, por su apoyo constante durante mi formación profesional y velar siempre por los intereses del más pequeño de casa.

A la UAS el CIDOCS y el Hospital civil de Culiacán, Por abrirme las puertas y ofrecerme su casa de estudios para realizar mi especialidad.

A mis maestros, por la academia y disciplina impartida durante mi estancia como residente, así como las amistades que sustente con algunos de ustedes, por brindarme la confianza para actuar como cirujano.

ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	9
EPIDEMIOLOGÍA.....	10
FISIOPATOLOGÍA.....	11
MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO	14
EVALUACIÓN Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	16
TRATAMIENTO.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN.....	18
HIPÓTESIS	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
TAXONOMÍA DEL ESTUDIO	21
DISEÑO DEL ESTUDIO	21
UNIVERSO DE ESTUDIO	21
LUGAR DEL ESTUDIO	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
CÁLCULO DE LA MUESTRA	22
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	23
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	23
ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
FORMATO PARA CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	27
PRESUPUESTO Y PERSONAL.....	27
RESULTADOS.....	28

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	28
CO-MORBILIDADES	28
FRECUENCIA DE ETIOLOGÍAS	28
FRECUENCIA DE COLESTASIS Y FALLA ORGANICA ASOCIADA A SEPSIS ABDOMINAL	29
FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL Y SU ASOCIACIÓN CON COLESTASIS	30
ANÁLISIS COMPARATIVO EN PACIENTES CON Y SIN PRESENCIA DE CAS	30
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	37
TABLAS.....	38

RESUMEN

Prevalencia de la colestasis asociada a sepsis abdominal en el hospital civil de Culiacán

INTRODUCCIÓN: La interrupción y desregulación del transporte hepatobiliar da lugar al desarrollo de colestasis, que es considerada como la complicación más frecuente en los pacientes con infecciones o inflamación, cuando esto ocurre se denomina como colestasis asociada a sepsis (CAS). La etiología abdominal es una de las más frecuentes y su prevalencia internacional reportada en adultos es del .6 al 54%. **OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de CAS abdominal y establecer una relación directa con la mortalidad en el Hospital Civil de Culiacán. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo en pacientes con sepsis abdominal de septiembre del 2015 a septiembre del 2016 en el Hospital Civil de Culiacán. Se excluyeron pacientes con foco urinario, lesión hepatocelular y obstrucción biliar. El estudio se realizó en 82 pacientes para determinar prevalencia. Se determinó la frecuencia de CAS, edad, género, comórbidos, etiología del foco séptico, presencia de falla hemodinámica, neurológica, hematológica, renal, hepática, respiratoria y mortalidad. **RESULTADOS:** La prevalencia de CAS fue de 12 (14.6%) pacientes. La mortalidad asociada a los pacientes con CAS fue del 25%, 3 de 12 pacientes (RR 1.944; IC del 95% de .613- 6.162). 75% de los pacientes con CAS fueron masculinos, RR 2.46 (IC del 95% de .719- 8.457). El 25%de los pacientes con CAS presentó co-relación con alguna comorbilidad, sin OR ni afinidad significativos. La principal patología asociada a sepsis abdominal y CAS fue apendicitis aguda en un 33% de los casos. Se observó la presencia de CAS relacionada a disfunción orgánica en 6 casos (RR .1.593 IC del 95% .446.-5.447). **CONCLUSIONES:** La CAS es una entidad clínica muy frecuentemente obviada en el escenario clínico de la sepsis, debido a que la presencia de colestasis es un factor utilizado además como marcador para falla hepatocelular. La prevalencia en nuestro hospital fue del 14.6%, existiendo relación con la literatura. Se observó

una tendencia más alta para el riesgo de mortalidad cuando es asociada a CAS, sin presentar relevancia estadística.

Palabras Clave: prevalencia, Colestasis asociada a sepsis, falla orgánica, mortalidad

MARCO TEÓRICO

Los sistemas de transporte hepatobiliares son esenciales para la absorción y la excreción de una variedad de compuestos que incluyen ácidos biliares. La interrupción y la desregulación de esta vía excretora dan lugar a la colestasis, lo que lleva a la acumulación intrahepática de ácidos biliares y otros compuestos tóxicos con la progresión de la patología hepática. Inducida por la inflamación, la colestasis es una complicación frecuente en los pacientes con infecciones extrahepáticas o procesos inflamatorios, generalmente se hace referencia a esta como colestasis asociada a sepsis (CAS). Los productos microbianos como las endotoxinas, inducen vías de señalización dentro de los hepatocitos que llevan a la activación de las citosinas pro-inflamatorias, lo anterior ocasiona reducciones rápidas y profundas en el flujo de la bilis. La expresión y función de los transportadores hepatobiliares clave se suprimen en respuesta a la señalización inflamatoria. Estas cascadas de señalización proinflamatoria conducen a la represión de la actividad de un gran número de reguladores transcripcionales nucleares, muchas de las cuales son esenciales para el mantenimiento de la expresión del gen transportador hepatobiliar. En conjunto, la colestasis inducida por la inflamación y los efectos de las moléculas retenidas en la colestasis sobre las señales inflamatorias son mecanismos importantes para la investigación y la terapéutica.¹

La asociación entre colestasis y sepsis fue descrita por Gavin en pacientes con neumonía en 1837.² Esta entidad representa la manifestación hepática de la sepsis que usualmente tiene origen extrahepático, causada por productos bacterianos y factores del huésped que estimulan a hepatocitos, células de Kupffer y células endoteliales sinusoidales.³ Algunos factores pueden dificultar la identificación de colestasis asociada con sepsis (CAS), como la presencia de hemólisis, coagulopatía intravascular diseminada y el empleo de múltiples transfusiones sanguíneas.⁴ Para su diagnóstico se debe contar con alteraciones bioquímicas

compatibles con colestasis, así como ausencia de hemólisis y alteraciones anatómicas de la vía biliar. La presencia de hiperbilirrubinemia conjugada, aunque muy frecuente, no es indispensable para la definición y, por lo tanto, su ausencia no descarta la presencia de CAS.⁵ En ocasiones la colestasis puede anteceder a las manifestaciones de sepsis, lo que dificulta su diagnóstico; sin embargo, la secuencia de aparición de estas alteraciones no descarta su asociación.⁶

EPIDEMIOLOGÍA

La CAS puede presentarse en cualquier grupo de edad; se han reportado casos desde pacientes neonatos de una semana de edad, hasta pacientes seniles de 77 años de edad, con una media de edad de 22.5 años.

La mayoría de los reportes actuales muestran una asociación con sepsis por bacterias gram-negativas, como *Escherichiacoli* (37.2% en series publicadas) *Klebsiellaspp.* (6.1%) y *Pseudomonaaeruginosa* (5%), así como infecciones por bacterias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus pneumoniae*, 6.7% y 2.6%, respectivamente).⁵ Su prevalencia en adultos se ha reportado desde 0.6% de todos los pacientes con criterios de bacteremia, hasta 62% en pacientes con complicaciones postoperatorias.³ En el cuadro 1 se observa la presencia por grupos de edad, sitios de infección, etiologías, así como las alteraciones de laboratorio.

CUADRO 1. Epidemiología de la Colestasis Asociada a Sepsis

Author (Year)	N	M/F	Age	TB/DB (mg %)	Alk Phos	ALT/AST	Agents of Infection	Bacteremia	Site of Infection	Deaths	Notes
Bernstein et al. (1962)	9	8/1	2-8 weeks	12-22/4-7			<i>E. coli</i> (5) Paracolon (2) <i>P. Aeruginosa</i> (1) Streptococcus (grp A)	8	UTI (4)	9	
Hall et al. (1963)	11	10/1	15-65 years	2-17/4-14	5-21 (KA U/100 mL)		Gr. + Diplococci (5)		Lungs (11)	2	
Hamilton et al. (196)	24	13/11	< 1 day-13 weeks	3-31/1-16			<i>E. coli</i> (18) <i>A. Aeruginosa</i> (4)	18	Urine (16) Umbilicus (2) Eye (1)	11	
Kibukamusoke et al. (1964)	21	21/0	17-65 years	3-27	8-19 (KA U/100 mL)	8-150/13-150	Lungs (21)	1			
Eley et al. (1965)	5	2/3	35-54 years	3-23/8-15	11-26 (KA U/100 mL)	16-34/24-88 (U/ml)	<i>Str. pyogenes</i> (2) <i>E. coli</i> (1) Proteus (1) Bacteroids (1)	3	Intraabdominal (4) UTI (1)	1	
Vermillion et al. (1969)	7	4/3	18-72 years	5-24/4-16	3-26 (mU/mL)	1-3 (IU/ml)	<i>E. coli</i> (3) Streptococcus (3) Pseudomonas (2) <i>S. aureus</i> (2)	7	Lung (3) Intraabdominal (2) Pleural (1)	6	
Miller et al. (1969)	9			1.2-2.5			<i>E. coli</i> (8)		Appendicitis (9)	0	
Rooney et al. (1971)	22	19/3	1-3 weeks	7-50/1-37			<i>E. coli</i> (14) Proteus (3) Klebsiella (2)	19	UTI (9) CSF (1) Umbilical (1)	0	
Miller et al. (1976)	30	15/15	15-27 years	2-20 (DB mean 6.78)	mean 128	mean 47.6	<i>S. aureus</i> (4) <i>P. aeruginosa</i> (2) Paracolon Klebsiella (6)	11	Pneumonia (9) UTI (6) Peritonitis (6) Soft tissue (4)	13	
Ng et al. (1971)	6	6/0	2-8 weeks	4-33/3-21	20-41 (KA U/100 mL)		<i>E. coli</i> (5) Paracolon (1)	4	UTI (6)	0	
Borges et al. (1972)	13	8/5	2 months-3 years	3-31/2-14		28-300/50-920 (U/mL)	<i>E. coli</i> (5) Proteus (5) Streptococcus (2) Staphylococcus (2)		UTI (10) Lung (4)	0	
Franson et al. (1985)	23	10/13	25-77 years	2-24/2-14	56-1694	23-3300	<i>E. coli</i> (8) Klebsiella (3) Staphylococcus (6) Streptococcus (2)	23	Lung (8) Abdominal cavity (5) UTI (4) IV catheter/graft/skin (3)	14	

La CAS constituye una entidad frecuentemente obviada en el contexto de pacientes con sepsis, dado que este fenómeno se considera como disfunción hepatocelular en el contexto de falla orgánica múltiple, su aparición confiere una mayor mortalidad en el corto plazo.

FISIOPATOLOGÍA

La formación de la bilis requiere del funcionamiento adecuado de los transportadores proteicos localizados en la membrana basolateral del hepatocito que participa en la captación de sustancias circulantes del sinusoide hepático, un

citoesqueleto intacto para el transporte de sustancias intracelulares y a través de vesículas citoplasmáticas, y de la secreción de componentes de la bilis por los transportadores proteicos de la membrana canalicular.

La captación de ácidos biliares y bilirrubina conjugada en la membrana basolateral es regulada por el co-transportador de taurocolato dependiente de sodio (NTCP) y por la familia de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP). La membrana basolateral también posee mecanismos de transporte reverso (extrae componentes usuales de la bilis del citoplasma hepatocelular hacia el sinusoide hepático), como la proteína asociada con multiresistencia a fármacos-3 (MRP.3), MRP-4 y los transportadores de solutos orgánicos (OST) que normalmente se expresan en niveles muy bajos en el hígado, pero que se inducen en condiciones de colestasis.⁷

Los mecanismos de transporte canalicular de mayor trascendencia en la CAS son la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) y la MRP-2. BSEP transporta ácidos biliares monovalentes, mientras que MRP-2 transporta ácidos biliares divalentes y conjugados anfipáticos (bilirrubina conjugada y glutatión).

Todos estos mecanismos de transporte se regulan en el nivel transcripcional y postranscripcional. La mayoría de las alteraciones *in vivo* detectadas en la CAS han sido descritas mediante la administración de lipopolisacáridos (LPS) en el hígado perfundido aislado de ratas. Una desventaja importante de este modelo es que sólo puede evaluar la interacción hepática con el LPS y no con otros productos bacterianos y mediadores inflamatorios de potencial importancia fisiopatológica. Además aunque la sepsis secundaria a infección por gram-negativos domina el escenario clínico (como IVU y sepsis abdominal), la sepsis secundaria a infecciones por bacterias gram-positivas fue motivo de los primeros reportes de CAS⁸ y representa un problema clínico frecuente, como neumonías e infecciones de partes blandas, el cual es subvalorado por el modelo experimental *in vivo* disponible actualmente.

Como complicación de la sepsis, puede existir un incremento de la permeabilidad

intestinal, entonces el LPS ingresa al hígado por vía portal o sistémica e interactúa inicialmente, con las células de Kupffer a través de sus receptores tipo Toll (TLR4), con la inducción de la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La actividad del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) ha sido estudiada ampliamente en la CAS. Bolders y colaboradores demostraron, en hígado perfundido aislado de rata, que el LPS induce una disminución en la captación de bromosulfaleína en 40 a 55% y de la eliminación de bilirrubina conjugada en 49%, lo que sugiere una disminución en la actividad basolateral de la OATP.⁹ Roelofsen y colaboradores estudiaron hepatocitos en un modelo similar y demostraron una reducción significativa en la captación hepática de glutatión.¹⁰ Kakyo y colaboradores usaron un modelo experimental de sepsis para evaluar la expresión de la OATP-4, la de mayor expresión en el hígado; con ello demostraron que se encontraba significativamente reducida en condiciones de sepsis.¹¹

La reducción en la captación hepática de ácidos biliares y bilirrubina conjugada a través de la OATP en la CAS es mediada por la producción de TNF- α por medio de la activación de TLR4 por LPS. Además de la reducción en la captación hepatocelular de componentes de la bilis, los estudios de Roelofsen y colaboradores demostraron una reducción en la secreción de ácidos biliares, bilirrubina conjugada y glutatión.¹² Se ha demostrado que la reducción en la captación basolateral de ácidos biliares se debe a la reducción en la expresión de NTCP y la disminución en su secreción canalicular se debe a la reducción en la expresión de BSEP mediado por LPS. Al usar el modelo de hígado aislado de rata, Roelofsen y col. Demostraron que la eliminación de bilirrubina conjugada y no conjugada mantiene su relación normal, lo que sugiere que no existe alteración en la glucorinización hepática de bilirrubina, sino en la secreción canalicular.

La acción de citosinas proinflamatorias es de gran importancia en la secreción biliar ductal. El incremento en la producción de TNF- α , IL-1, IL-6 e interferón- γ conduce a cambios en el mecanismo de transporte intracelular en los

colangiocitos.⁷ Se ha observado que ninguna citocina de forma aislada produce cambios en la secreción ductal, sin embargo, la combinación de dos o más de cualquiera de estas citocinas conduce a una reducción significativa en la actividad de la adenililato ciclasa (AC) y en la formación de adenosinmonofosfatocíclico (AMPc) y en el intercambio de cloro dependiente e independiente de AMPc, esta reducción es secundaria a la producción excesiva de óxido nítrico (NO), inducida por sobreexpresión de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOs), lo cual produce un incremento en los radicales libres de NO que inhibe a la AC y reduce los niveles de AMPc. Los cambios inducidos por el NO son paradójicos, ya que la exposición a niveles bajos de NO es hepatoprotectora, mediante su antagonismo con vasoconstrictores, lo cual permite mantener el gasto cardiaco y la presión de perfusión, lo que previene la apoptosis hepatocelular y la trombosis intravascular. La expresión excesiva de NO también produce alteraciones importantes en las uniones intercelulares en la membrana de los hepatocitos, pues reduce la expresión de las proteínas zónulaoccludens 1, ocludina, conexina 26 y conexina 32, lo que podría contribuir a cambios en la secreción canalicular.¹³

En conclusión, todos los procesos normales requeridos para la producción de bilis se encuentran alterados en la CAS. En el nivel de la membrana basolateral se reduce la captación de componentes de la bilis por reducción en la actividad y expresión de OATP y NTCP; las uniones intercelulares se ven alteradas por la producción excesiva de NO secundario a la expresión a LPS; la secreción de componentes de la bilis se reduce por la migración de los transportadores BSEP y MRP-2 en la membrana canalicular y por la reducción de su expresión; por último, la secreción ductal de los colangiocitos se reduce por exposición excesiva al NO.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

La CAS puede ocurrir antes, durante o días después de que los síntomas de la infección subyacente sean clínicamente aparentes y depende de la severidad de la infección.⁶ Los niveles séricos de bilirrubina conjugada suelen encontrarse entre 2 y 10 mg/dl, aunque se han reportado niveles hasta de 50 mg/dl. Los niveles de

fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa suelen elevarse de dos a tres veces por arriba del rango superior normal,¹⁴ mientras que los niveles de transaminasas suelen permanecer normales o elevarse una vez por arriba del rango superior normal⁶. La elevación o persistencia de hiperbilirrubinemia indica infección activa y confiere mal pronóstico. Si bien no suele emplearse de manera rutinaria para el diagnóstico, en la biopsia hepática se encuentra colestasis intracitoplasmática asociada con hiperplasia de células de Kupffer, con infiltrados portales mononucleares o polimorfonucleares, aunque estos hallazgos no son patognomónicos.^{2,14}

La CAS tiene un espectro amplio de manifestaciones clínicas. El paciente prototipo es aquel hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos con infección y bacteriemia por microorganismos gram-negativos de origen usualmente extrahepático.² Existen ciertos factores asociados con la aparición de CAS, listados en el cuadro 2.

FACTORES ASOCIADOS CON LA APARICIÓN DE LA COLESTASIS CON SEPSIS (CUADRO 2)
Severidad de la Sepsis
Duración de la Sepsis
Localización de la Sepsis
Eficacia del Tratamiento de la Sepsis
Microorganismo involucrado (especialmente bacilos gramnegativos)

De acuerdo con las manifestaciones, podemos clasificar la presentación sintomática de la CAS en infecciones intra-abdominales por gram-negativos, infecciones extra-abdominales y pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

EVALUACIÓN Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La evaluación de los pacientes infectados con CAS deben considerar tres aspectos fundamentales: diagnósticos diferenciales que pueden explicar la ictericia, condiciones que pueden tener un impacto negativo si se pasan por alto y las alternativas terapéuticas disponibles.

En un paciente con diagnóstico establecido de sepsis, la presencia de ictericia debe hacer sospechar un diagnóstico de CAS. Sin embargo, cuando la ictericia es la manifestación inicial, se requiere de un alto índice de sospecha para un diagnóstico. El diferencial de la CAS es amplio y debe ser considerada una condición de exclusión. El cuadro 3 presenta las condiciones que deben ser contempladas dentro del diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial de la colestasis asociada con sepsis (cuadro 3)
Enfermedad biliar <ul style="list-style-type: none">• Colecistitis (colecistolitiasis, coledocolitiasis, lodo biliar, acalculosa)• Colangitis infecciosa• Colangitis esclerosante• Obstrucción de la vía biliar(litiasis, obstrucción por prótesis, tumor ampular o de páncreas, iatrógenas)
Enfermedad Hepática <ul style="list-style-type: none">• Síndrome de Gilbert• Hepatitis viral alcohólica, toxica• Absceso hepático• Hepatitis isquémica<ul style="list-style-type: none">○ Choque○ Paro respiratorio○ Falla cardiaca derecha
Hemolisis <ul style="list-style-type: none">• Secundaria a infección• Secundaria a medicamentos• Secundaria a múltiples transfusiones
Medicamentos y toxinas hepatotóxicas <ul style="list-style-type: none">• Antibióticos• Nutrición parenteral total• acetaminofén

Dado que el pronóstico se ve afectado por el rápido reconocimiento y tratamiento de la causa de la colestasis, resulta primordial contemplar todos los aspectos que puedan contribuir a la ictericia, especialmente en pacientes críticamente enfermos.

TRATAMIENTO

El único tratamiento efectivo para tratar la CAS es la erradicación de la infección.⁶. En ausencia de sepsis, se resuelve con el tratamiento de la infección y no tiene significado pronóstico. En el escenario de sepsis, la aparición de colestasis confiere un pobre pronóstico, ya que se asocia con un fenómeno de falla orgánica múltiple. De este modo, es indispensable la rápida identificación, así como la erradicación del foco infeccioso por medio de tratamiento médico o quirúrgico apropiado.

Los antibióticos constituyen la primera línea de tratamiento y deben emplearse de forma temprana y agresiva, acorde al sitio demostrado y probable de infección, una vez se han obtenido muestras adecuadas para cultivo.

Los antibióticos cuya eliminación sea biliar, deben ser evitados en lo posible (cuadro 4).

ANTIBIÓTICOS ASOCIADOS A COLESTASIS (CUADRO 3)
Colestasis aguda <ul style="list-style-type: none">• Eritromicina• Trimetoprim/sulfametoxazol• Amoxicilina /ácido clavulánico• Ketoconazol
Hepatitis colestásica <ul style="list-style-type: none">• Trimetoprim/sulfametoxazol

Es necesario, además del manejo antimicrobiano, se deberá remover el foco séptico por drenaje quirúrgico o retiro de drenajes y vías intravenosas, percutáneas o intracavitarias.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de la colestasis asociada a sepsis abdominal en el Hospital Civil de Culiacán en el período comprendido entre septiembre del año 2015 a septiembre del año 2016?

JUSTIFICACIÓN

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección y representa un gran reto para su diagnóstico y manejo. Cuando evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple, su mortalidad llega a ser de 27 a 59%, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención. La sepsis abdominal es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de terapia intensiva y puede representar un problema de salud pública.¹⁵

En EUA se realizan alrededor de 40 millones de procedimientos quirúrgicos al año, con una tasa de complicaciones infecciosas de 2-5%, las infecciones en el paciente quirúrgico representan la segunda causa más importante de infección nosocomial (24%) y prolongan la estancia intrahospitalaria por 7.5 días con un costo de 400 a 2600 dólares por paciente infectado.¹⁵

En México, en un estudio multicéntrico donde se incluyó a Sinaloa, se encontró que la etiología más frecuente de sepsis en un 47% correspondió a las infecciones intraabdominales, seguida de la pulmonar. Este es un dato a considerar ya que la mayoría de los casos de sepsis que se atienden en las UCI es secundaria a patología abdominal, lo cual se pretende estudiar en el presente protocolo determinando además la prevalencia de colestasis en estos pacientes así como su asociación con la mortalidad.

En el Hospital Civil de Culiacán no se conoce la prevalencia de la sepsis abdominal ni de colestasis relacionada con la misma, así como su impacto clínico,

por lo que puede ser subestimada y no ser un motivo de asignación de recursos para tratamiento o investigación.

El presente trabajo de investigación es posible realizarlo en pacientes del Hospital Civil de Culiacán ya que se cuenta con personal calificado para realizar diagnóstico y tratamiento de pacientes con sepsis abdominal, con laboratorio clínico para realizar los estudios paraclínicos pertinentes encaminados a la detección de patrón colestásico así como los marcadores necesarios para detectar la presencia de disfunción orgánica asociada a sepsis. Al ser un estudio observacional se cuenta con la autorización de los Jefes de Servicio de las áreas pertinentes y del Comité de Investigación Clínica y Bioética de la Institución.

En el CIDOCS se cuenta con la existencia de un Comité de Infecciones Intrahospitalarias cuyos objetivos van encaminados principalmente a la investigación de incidencia y prevalencia de infecciones intrahospitalarias, pudiendo tomar importancia el objetivar la detección de la colestasis inducida por sepsis y la amplia variedad de patologías relacionados con patrón colestásico que pudieran requerir de tratamiento quirúrgico o intervencionista. Además, la recolección de datos y los resultados de este estudio pudieran ayudar a plantear nuevas hipótesis y líneas de investigación del cuerpo académico investigador de esta institución, con mayor impacto en las relacionadas con patología abdominal, por lo que el realizar el presente protocolo se ve íntimamente relacionado con las políticas de investigación de nuestro centro dentro de investigación en ciencias de la salud sin ser de utilidad solo en su propósito principal.

HIPÓTESIS

La colestasis asociada a sepsis abdominal es tan frecuente como lo reportado en publicaciones internacionales, en donde se hace referencia del .6 al 64%, con un promedio del 32% de los pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de la colestasis asociada a sepsis abdominal de los pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía General, Urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Civil de Culiacán.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la prevalencia de la colestasis asociada a sepsis abdominal

Determinar las características demográficas de pacientes con sepsis abdominal

Establecer una correlación entre CAS y la mortalidad

Determinar el género más asociado a CAS

Determinar los comórbidos más asociados a CAS

Establecer la etiología más asociada a CAS

Correlacionar la CAS con la disfunción orgánica asociada a sepsis

MATERIAL Y MÉTODOS

Taxonomía del estudio:

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo y analítico

Diseño del estudio:

Estudio de cohorte

Universo de estudio:

Todo paciente que ingrese al servicio de urgencias, cirugía general y la unidad de cuidados intensivos del Hospital Civil de Culiacán con diagnóstico de sepsis abdominal.

Lugar del Estudio:

Hospital Civil De Culiacán

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes que ingresen al servicio de urgencias, cirugía general o la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis abdominal
 - Mayores de 15 años
 - Ambos géneros
 - Firmar consentimiento informado

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con estancia ambulatoria en el servicio de urgencias
- Pacientes con hospitalización y tratamiento previo en otra institución de salud
- Pacientes que tengan hepatopatía crónica previamente conocida
- Pacientes con sepsis abdominal cuyo foco infeccioso sea un proceso obstructivo hepático o en las vías biliares.
- Pacientes con posible lesión hepatocelular
- Paciente con sepsis de origen urinario

- **Criterios de eliminación:**

- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos para el objetivo principal del protocolo
- Pacientes que sean trasladados a otra unidad médica
- Registro médico incompleto

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos categóricos se describirán en frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Se calcularán intervalos de confianza del 95% para la prevalencia. Para encontrar relaciones entre variables categóricas se utilizarán pruebas chi-cuadrada utilizando programa SPSS v.17.0.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se requiere un tamaño de muestra de 76 pacientes para calcular la prevalencia; estimándose la misma en un 14.6% asumiendo un error del 10%. Para el cálculo se utilizó la prueba z para diferencia de proporciones. El nivel de significancia se fijó en .05.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.	Conjunto de manifestaciones secundarias a una respuesta inflamatoria sistémica, sirs cuando cumple dos o más de los siguientes criterios: temperatura > 38 °c o < 36 °c, frecuencia cardíaca > 90 ppm, frecuencia respiratoria > 20 rpm, o bien paco2 < 32 mmhg, recuento leucocitario > 12.000 células/μl, < 4.000 células/μl, o bien > 10% de formas inmaduras.	Presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura > 38 °c o < 36 °c, frecuencia cardíaca > 90 ppm, frecuencia respiratoria > 20 rpm, o bien paco2 < 32 mmhg, recuento leucocitario > 12.000 células/μl, < 4.000 células/μl, o bien > 10% de formas inmaduras. (Si, No)	Cualitativa nominal dicotómica
Sepsis	Síndrome clínico caracterizado por inflamación sistémica en el marco de un proceso infeccioso.	Respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso (Si, No)	Cualitativa nominal dicotómica
Sepsis abdominal	Síndrome clínico caracterizado por inflamación sistémica en el marco de un proceso infeccioso con un foco abdominal	Presencia de sepsis con foco infeccioso intraabdominal (Si, No)	Cualitativa nominal dicotómica
Colestasis	Cifras de bilirrubina directa por encima de 2 mg/dl o su incremento por encima del 20% de la cifra total de bilirrubina en sangre.	Hiperbilirrubinemia a expensas de Bilirrubina conjugada (bilirrubinas totales mayor a 2mg/dl (SI) y menores a 2mg/dl (NO) a expensas de bilirrubinas directas)	Cualitativa nominal dicotómica

Edad	Años del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento (16, 17, 18, 19... etc)	Cuantitativa discreta
Género	Aspecto social de la división sexual	División del género humano en dos grupos: Femenino o masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Comórbidos	Enfermedades o trastornos secundarios o terciarios que existen en una persona, además de una enfermedad principal.	Presencia de enfermedades concomitantes. (ninguna, diabetes, hipertensión, ambas, otras)	Cualitativa nominal
Procalcitonina	Péptido de 116 aminoácidos que en condiciones de sepsis sus niveles en sangre se disparan.	Cuantificación de la concentración de procalcitonina en sangre expresado en ng/ml	Cuantitativa Continua
Proteína C reactiva	Proteína sintetizada en hígado y tejido adiposo de que eleva sus concentraciones plasmáticas ante mecanismos de inflamación.	Cuantificación de la concentración de proteína c reactiva en sangre expresado en mg/l	Cuantitativa Continua
Recuento de leucocitos	Numero de leucocitos presentes en el suero del paciente por mm ³	Numero de leucocitos presentes en el suero del paciente por mm ³ , y series diferenciales expresadas en % (neutrófilos, linfocitos, bandas)	Cuantitativa continua
Disfunción orgánica	Alteración de la funcionalidad de los órganos y/o sistemas en un paciente que no puede mantener la homeostasis sin tratamiento.	Presencia de disfunción hepática, renal, respiratoria, hematológica, neurológica, circulatoria. (Si, no)	Cualitativa nominal dicotómica
Disfunción hepática	Presencia de disfunción hepática manifestada por : la presencia de bilirrubina total igual o superior a 2 mg/dl a predominio de bilirrubina	INR mayor a 1.5 o TTP mayor a 60 (si, no)	Cualitativa nominal dicotómica

	directa, INR mayor a 1.5 o TTP mayor a 60		
Disfunción circulatoria	Disfunción circulatoria manifestada por el descenso de la presión arterial sistólica (PAS) de 30 mmHg a partir del valor basal previo y que requiere infusión de fármacos vasoactivos.	Descenso de la presión arterial sistólica (PAS) de 30 mmHg a partir del valor basal previo y que requiere infusión de fármacos vasoactivos. (Si, No)	Cualitativa nominal Dicotómica
Disfunción respiratoria	Relación PaO ₂ /FIO ₂ menor de 300, con imagen radiológica reticulonodular blanda en ausencia de insuficiencia ventricular izquierda.	Presencia de una relación PaO ₂ /FIO ₂ menor de 300, con imagen radiológica reticulonodular blanda en ausencia de insuficiencia ventricular izquierda. (Si, No)	Cualitativa nominal (Si, No)
Disfunción renal	Diuresis horaria <0.5 ml/hr o necesidad de terapia sustitutiva renal.	Diuresis horaria <0.5 ml/hr o necesidad de terapia sustitutiva renal. Aumento de la creatinina sérica más de 5mg/dl. Creatinina sérica mayor a 2mg/dl. (Si, No)	Cualitativa nominal Dicotómica
Disfunción hematológica	Hematocrito menor del 30% y/o plaquetopenia menor de 100.000.	Presencia de un hematocrito menor del 30% y/o plaquetopenia menor de 100.000. (Si, No)	Cualitativa nominal Dicotómica
Disfunción neurológica	Descenso del puntaje en la escala de Glasgow.	Descenso del puntaje en la escala de Glasgow. (si, no)	Cualitativa nominal Dicotómica
Foco séptico	Sitio anatómico afectado por un proceso infeccioso que condiciona manifestaciones sistémicas.	Sitio anatómico afectado por un proceso infeccioso que condiciona manifestaciones sistémicas. (ulcera péptica perforada,	Cualitativa nominal

		apendicitis, oclusión intestinal baja, enfermedad pélvica inflamatoria, dehiscencia post Qx. diverticulitis, otras)	
Mortalidad	Número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa	Número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa. Deceso. (Si/No)	Cualitativa nominal dicotómica

ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICION

Se utilizará una hoja de recolección de datos a lo largo de la duración del estudio.

Materiales:

- Expediente Electrónico del Hospital Civil de Culiacán.
- Hoja de recolección de datos (anexo 1)

ASPECTOS ÉTICOS

- Formato de consentimiento informado:

El presente protocolo se apega estrictamente a los lineamientos internacionales emitidos en la declaración de Helsinki de junio de 1964 y ratificada por la cuadragésimo primera Asamblea Medica Mundial de Hong Kong de 1989 así como a los lineamientos establecidos por el Comité de Bioética e Investigación clínica del CIDOCS.

Según la ley general de salud en materia de investigación para la salud, al tratarse de un estudio categoría II (investigación con riesgo mínimo), en base al artículo 17, capitulo primero, del título segundo, referente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, este protocolo de investigación no requiere de ningún tipo de consentimiento firmado por los pacientes, como es expresado en el artículo 23, ya que los exámenes de laboratorio necesarios para el diagnóstico de colestasis y de las distintas variables ya descritas, se solicitan de manera rutinaria en todo paciente con el diagnóstico de sepsis abdominal, solo será necesario el

consentimiento de hospitalización por parte del paciente o familiar cercano a este que autorice su tratamiento médico en la institución.

Los datos de los pacientes fueron manejados con la mayor discreción, respetando los derechos inalienables del ser humano a la privacidad, siguiendo los lineamientos del artículo 13.

FORMATO PARA CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizará a través del expediente electrónico y físico del Hospital Civil de Culiacán, utilizando también el formato de reporte de resultados de exámenes de laboratorio por parte del Laboratorio de Análisis Clínicos de la institución.

El formato se encuentra en el Anexo 1, al final de este documento.

PRESUPUESTO Y PERSONAL

El costo del estudio será absorbido por el paciente que incluye:

- Estudios paraclínicos
- Tratamiento quirúrgico
- Tratamiento médico
- Medicamentos
- Sistemas de Drenaje y recolección de secreciones.

Personal que participará en el estudio:

Cirujanos, Médicos Residentes y Médicos Internos del Hospital Civil de Culiacán.

RESULTADOS

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo y analítico en pacientes que ingresaron al servicio de urgencias, cirugía general y la unidad de cuidados intensivos del Hospital Civil de Culiacán con diagnóstico de sepsis abdominal en un periodo comprendido de septiembre de 2015 a septiembre de 2016.

Características sociodemográficas

En el presente estudio se incluyeron y analizaron los datos de 82 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Dentro de la población de estudio se encontró que la frecuencia de mujeres y hombres que presentaron sepsis abdominal fue similar con un 46.3% (38/82) y 53.7% (44/82) respectivamente. Los rangos de edad de los pacientes de estudio oscilaron desde los 15 años hasta los 102 años de edad con promedio de 51.5 ± 21 .

Co-morbilidades

Se evaluó la presencia las co-morbilidades que presentaban los pacientes del estudio, en donde se encontró que las más frecuentes fueron las crónico-degenerativas, principalmente mellitus tipo II (DM2) e hipertensión arterial (HAS) en un 3.6% (3/82) y 14.5% (12/82) respectivamente, el 7.2% (6/82) presentó ambas patologías, mientras que el 68.3% (56/82) no presentó ninguna co-morbilidad. Otras de las patologías reportadas incluyen: síndrome de Down (1/82), neurofibromatosis tipo 1 (1/82) y antecedente de cáncer esofágico (1/82), derivado del MALT (1/82) y cáncer ovárico (1/82) (Tabla 1).

Frecuencia de etiologías

Se determinó la frecuencia de las diferentes etiologías asociadas a sepsis abdominal y se encontró que la apendicitis aguda fue la causa más frecuente, la cual se presentó en el 40% (32/82) de los pacientes de estudio (6 fase II, 3 fase III

y 23 fase IV). El 7.3% (6/82) de los pacientes presentaron ulcera perforada, 3.7% (3/82) enfermedad pélvica inflamatoria con peritonitis, 17.1% (14/82) enfermedad litiasica vesicular con empiema, el 9.8% (8/82) diverticulitis de colon (3 con Hinchey II, 5 con Hinchey III), el 3.7% (3/82) hernia de pared abdominal complicada y el 2.4% (2/82) pertenecieron al grupo de dehiscencias postquirúrgicas dentro de las que se encuentran la fuga de gastrostomía y fuga de íleo transversal anastomosis.

Además se encontró que el 11% (9/82) de las pacientes presentaron oclusión intestinal baja: 3 por presencia de vólvulo, 3 por presencia de bridas y adherencias, 3 con tumoraciones.

En menor frecuencia (6.1%) se encontraron pacientes que presentaron perforación de íleon terminal de etiología indeterminada (1/82), necrosis intestinal por posible trombosis mesentérica (1/82), ileitis inespecífica (1/82), quiste intrabdominal abscedado sin determinar su origen (1/82) y tricobozoar en íleon terminal (1/82). No se realizó la correlación entre la etiología presentada y el resto de las variables de los sujetos de estudio.

Frecuencias de colestasis y falla orgánica asociadas a sepsis abdominal

Se detectó la presencia de colestasis asociada a sepsis abdominal en el 14.6% (12/82) de las pacientes (tabla 1). Se identificó la presencia de sepsis severa en 33 de 82 pacientes, definiéndose así por la presencia sepsis abdominal asociada a disfunción orgánica, en donde la falla renal se encontró con mayor frecuencia (25.6%), seguida de falla hemodinámica en el 24.4% (80/82), neurológica en el 6.1% (5/82), hematológica en el 17% (14/82), hepática en el 6.1% (5/82) de los pacientes y respiratoria en el 11% (9/82). La frecuencia de mortalidad en esta población fue del 33%, correspondiente a 12/33 pacientes. 18 pacientes desarrollaron falla multiorgánica.

Frecuencia de mortalidad en pacientes con sepsis abdominal y su asociación con colestasis

La mortalidad general fue del 14.6% que corresponde a 12 de los 82 pacientes de estudio.

Se determinó que la frecuencia de mortalidad en los pacientes que presentaron CAS con foco abdominal es de un 25% (3/12). El resto de los pacientes que fallecieron no presentaron CAS (75%). Se determinó que la exposición a colestasis representa un riesgo relativo de mortalidad de 1.944 (IC 95% .613-6.167) y que este cambia a .861 (IC 95% .613- 1.208) cuando no se presenta colestasis; sin embargo de acuerdo con los resultados obtenidos, la presencia de CAS no representó un aumento significativo del riesgo de mortalidad ($P > 0.05$) en los pacientes de estudio. (Tabla 3).

Análisis comparativo en pacientes con y sin presencia de CAS

Se realizó un análisis comparativo entre las características socio-demográficas, co-morbilidades y etiología entre los pacientes con y sin CAS. La mediana de edad en el grupo de pacientes sin CAS fue de 48 años, con una desviación estándar de ± 21.9 , mientras que para el grupo con colestasis fue de 60 años con una desviación estándar de ± 18 años. La relación entre el sexo y la presencia de CAS evidencia una tendencia predominante en los masculinos (75%) en donde 9 de 12 de los pacientes que presentaron CAS corresponden a este género (tabla 4). El análisis de RR mostró un aumento de 2.46 (IC del 95% .719-8.457) en el desarrollo de colestasis en hombres con sepsis abdominal, a diferencia del género femenino en donde se observó un RR de .386 para el desarrollo de colestasis (IC del 95% .113-1.324), sin embargo ningún valor de RR es significativo ($P > 0.05$).

Los comórbidos asociados a CAS se observan en la tabla 4, donde se describen 9 (75%) pacientes con ausencia de estos, y un paciente (8.3%) en cada uno los grupos con DM, HAS, y DM+HAS.

La presencia de CAS en la población de estudio está asociada de forma más frecuente a apendicitis aguda (33.3%) y se encontró en 4 de 12 pacientes con colestasis. Sin embargo, también se encontró CAS en pacientes con úlcera péptica complicada con perforación, representando el 16.7%, siendo la misma proporción en pacientes con empiema vesicular. Se presentó colestasis solo en el 8.3% de los pacientes con algún tipo de fuga o dehiscencia postquirúrgica tras evento abdominal, oclusión intestinal baja, hernia de pared complicada, y enfermedad diverticular, sin encontrar relación en el grupo nombrado como "otros" el cual se describe al inicio del análisis (tabla 4).

Se determinó la correlación entre los 33 pacientes que presentaron disfunción orgánica y los 12 que presentaron CAS, observando que solo 6 (18.2%) pacientes con presencia de CAS fueron asociados a la presencia de disfunción orgánica, presentando un RR de 1.593 con IC del 95% (.446-5.447) con una p de .456 (tabla 4).

Con el objetivo de determinar si la presencia de alguna co-morbilidad o los factores etiológicos de la sepsis aumentaban el riesgo de desarrollo de CAS, se realizó el cálculo de OR (Tabla 5). Sin embargo ninguno de estos aumentos resultó significativo ($P > 0.05$)

DISCUSIÓN

La ictericia y disfunción hepática frecuentemente son acompañadas de una gran variedad de infecciones bacterianas. La relación entre sepsis e ictericia se ha reportado desde 1837, especialmente en la población pediátrica. La ictericia puede ser resultado directo de productos bacterianos así como consecuencia de la respuesta del huésped a la infección.¹⁶

Al analizar los resultados obtenidos en este estudio observamos datos concordantes con la literatura consultada. Si bien la prevalencia de la CAS es poco conocida en la población adulta, se han observado reportes de más del 20% de los casos de ictericia en todas las edades en la comunidad hospitalaria.¹⁷ Sin

embargo no hay datos a gran escala de estudios prospectivos de la prevalencia de la hiperbilirrubinemia en pacientes adultos con sepsis.¹⁸ Algunos estudios pequeños y retrospectivos reportan amplia variabilidad numérica, refiriéndola del .6 hasta el 54%. Esta variabilidad refleja la población de sujetos estudiados y la presentación de informes sesgados.^{19,20} En nuestro estudio se observó una prevalencia del 14.6%, correspondiente a la mencionada en la bibliografía.

Los resultados encontrados indican que las co-morbilidades que presentaron las pacientes no tienen asociación con el desarrollo de CAS. Sin embargo es importante resaltar que la mayoría de los pacientes que presentaron CAS no tuvieron co-morbilidad. Se encontró una tendencia predominante en el sexo masculino para el desarrollo de CAS, presentándose en 9 de 12 pacientes (75%), obteniendo un RR de 2.46 con IC del 95% (.719-8.457). La literatura analizada menciona que en la población adulta no se ha visto predilección de género para la presentación de CAS,¹⁹ sin embargo la correlación entre nuestros resultados y la bibliografía no puede mantenerse o rechazarse, debido a que esta evidencia no fue significativa ($P>0.05$).

De igual manera se observó la relación entre lo reportado por Bernstein, J. y colaboradores, asociandola peritonitis, apendicitis, diverticulitis, como etiologías más frecuentemente responsables de ictericiaintrahepática⁸ relacionándose con nuestra muestra ante los factores etiológicos de la sepsis abdominal y el desarrollo de CAS, siendo frecuente la presencia de apendicitis aguda en un 33.3% correspondiendo a 4 de 12 pacientes con colestasis; estando además presente en pacientes con ulcera péptica complicada con perforación, representando un 16.7% de los pacientes con CAS y obteniendo la misma proporción en el empiema vesicular. Cabe destacar que en el grupo de enfermedad ulcerosa complicada con perforación se encontraban menos de la mitad de pacientes que los relacionados con empiema vesicular, obteniendo la misma proporción de CAS, sin encontrar en la literatura una referencia que documente esta tendencia y sin el tamaño de muestra suficiente para obtener un OR significativo.

En los resultados obtenidos, observamos 33 pacientes con presencia de sepsis severa, esta se define por presentar disfunción de al menos 1 órgano, o con desarrollo de choque séptico al existir falla hemodinámica, de estos, 12 (33.3%) fallecieron. La disfunción orgánica más frecuente en nuestro estudio fue la renal con 21 (25.6%) pacientes, seguida de la hemodinámica en 20 (24.4%) pacientes. La mortalidad asociada a sepsis severa concuerda con lo reportado en la literatura internacional, estos hallazgos resaltan la importancia de este tema en el cuidado de la salud pública debido a su alta tasa de mortalidad, reportada entre 30% y el 50%.^{21,22}

Si bien, la literatura sustenta que la presencia de colestasis ha sido asociada a disfunción orgánica múltiple, refiriendo además estar relacionada con un pobre pronóstico,²³ en nuestro trabajo, al estudiar la correlación del desarrollo de CAS en 6 pacientes con disfunción orgánica, se obtuvo un RR de 1.593 con un IC del 95% (.446-5.447), sin resultar significativo, imposibilitando una aseveración de riesgo como el reportado en la bibliografía. Observamos también 6 casos de CAS aislada sin evidencia clínica o laboratorial de falla orgánica. Lo anterior coincide con la publicación de la revista JAMA del 2007, en donde se hace mención a que la CAS puede ocurrir de forma aislada en los pacientes con septicemia.²⁴

No podemos concretar que la elevación o persistencia de hiperbilirrubinemia indica infección activa y confiere mal pronóstico, como se afirma en la literatura.²⁵ Puesto a que durante el análisis de nuestros resultados encontramos una mortalidad del 25% en los pacientes que presentaron CAS, representando un RR del 1.944 (IC del 95% .613-6.167); contrario a riesgo de mortalidad asociada en la población sin colestasis, representando un RR .861 (IC 95% .613- 1.208), sin embargo estos no representan una relevancia estadística ($P>0.05$), debido a que nuestro modelo de estudio y tamaño de muestra no permite establecer estas evidencias.

La principal debilidad de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra, calculado solo para la determinación de prevalencia de CAS en nuestro centro, por lo que no fue posible establecer medidas de asociación y riesgo estadísticamente

significativas en las variables. Sin embargo la frecuencia observada y la tendencia en estas comparaciones, pueden renacer en hipótesis para nuevas investigaciones a mayor escala y adecuado diseño metodológico en este campo.

CONCLUSIONES

La CAS es una entidad clínica muy frecuentemente obviada en el escenario clínico de la sepsis, debido a que la presencia de colestasis es un factor utilizado además como marcador para falla hepatocelular, además de encontrarse en un número importante de patologías obstructivas de la vía biliar, hepáticas, y estar existente ante la administración de toxinas o fármacos. Por este motivo resulta difícil definir el diagnóstico de la CAS en presencia de entidades patológicas que condicionen o se asocien frecuentemente a colestasis con un marcador tan sensible como es la bilirrubina sérica. En el presente trabajo fueron excluidos los pacientes que se relacionaban con estas otras formas de colestasis, que, si bien muchas de estas también están asociadas a sepsis abdominal, es frecuente que presenten hiperbilirrubinemia con una fisiopatología distinta a la CAS.

La prevalencia de CAS en nuestro hospital fue del 14.6%, esta cifra concuerda con la literatura, al igual que la tasa de mortalidad reportada en presencia de sepsis severa y choque séptico.

Se midieron y compararon las variables CAS y la mortalidad, observándose una tendencia al aumento de mortalidad en los pacientes con CAS, sin embargo esto no presenta validez ni relevancia estadística por el tamaño tan pequeño de la muestra, observando un 25% de fallecimientos en los pacientes con colestasis.

Dado a que el aumento de la bilirrubina sérica se asocia con un fenómeno de FOM. Es indispensable la rápida identificación y la erradicación del foco infeccioso por medio de tratamiento médico o quirúrgico apropiado, así como el descarte de otras patologías que pueden presentar patrón colestásico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Astrid Kusters, PhD and Saul J. Karpen, MD. The role of inflammation in cholestasis – clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2):186-194.
- 2.- Gilroy RK, Maillar ME, Gollan JL: Gastrointestinal disorders of the critically ill. Cholestasis of sepsis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17 (3):357-367
- 3.- Traun M, Fickert P, Stauber RE: Inflammation - induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(10) 946-959
- 4.- Kullak-Ublick GA, Meier PJ: Mechanism of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2000;4(2): 357-385
- 5.- Moseley RH: Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8 (1): 83-94
- 6.- Geier A, Fickert P, Trauner M: Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implication of cholestasis in sepsis. *NA Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(10):574-585.
- 7.- Trauner M, Boyer L: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83(2): 633-671.
- 8.- Bernstein, J, Brown AK: Sepsis and jaundice in early infancy. *Pediatrics* 1962;29:873-882
- 9.- Bolder U., Ton-Nu HT, Scheingart CD, Frick E, Hofmann AF.: Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997;112(1): 214-225.
- 10.- Roelofs H, Schoemaker B, Bakker C, Ottenhoff R, Jansen PL, Elfrink RP.: Impaired hepatocanalicular organic anion transport in endotoxemic rats. *Am J Physiol* 1995;269 (3 pt 1): G427-G434
- 11.- Kakyo M, Unno M, Tokui T, Nakagomi R, Nishio T, Iwasashi H, et al.: Molecular characterization and functional regulation of a novel rat liver specific organic anion transporter rlst-1. *Gastroenterology* 1999;117 (4): 770-775.
- 12.- Roelofs H, van der Veere CN, Ottenhoff R, Schoemaker B, Jansen PL, Oude Elfrink RP.: Decreased bilirubin transport in the perfused liver of endotoxemic rats. *Gastroenterology* 1994; 107(4): 1075-1084
- 13.- Han X, Fink MP, Uchiyama T, Yang R, Delude RL.: Increased iNOS activity is

essential for hepatic epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(1): G126-G136.

14.- Fuchs M, Sanyal AJ: Sepsis an cholestasis. *ClinLiverDis* 2008; 12 (1): 151-172

15.- Carrillo ER, Carrillo CJR. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009 julio-agosto; 77 (4):301-308

16.-Garvin IP. Remarks on pneumonia biliosa. *S Med Surg* 1837;1:536:544.

17.- Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* 2001;48:409-413.

18.- Hamilton JR, Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr* 1963;63:121-132.

19.-Vermillion SE, Gregg JA, Baggenstoss AH, Bartholomew LG. Jaundice associated with bacteremia. *Arch Intern Med* 1964;124:611-618.

20.-Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:165-181.

21.-Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V: Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008,12:R158.

22.-Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, 348:1546-1554.

23.-Bochud PY, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(11 suppl): p. S495-512.

24.-Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45:230-41.

25.-Franson TR, et al. Serial bilirubin determinations as a prognostic marker in clinical infections. *Am J Med Sci*. 1989;297(3): p. 149-52.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos protocolo "COLESTASIS EN SEPSIS ABDOMINAL, INCIDENCIA EN EL HOSPITAL CIVIL DE CULIACAN"

No.	No. exd	Edad	Sexo	Comorbidos	Foco séptico	Hemodinamia TA/Aminas/	Neurológico Glasgow	Hematológico Hem/ Hto/ Pla	Leucocitos Neu/linfos/ bandas	PCR	PCT	Colestasis Bilis T/D	Alb	Renal Cr5/U	Hepática Tp/TTP	Respiratorio Índice de Kirby	Mortalidad

TABLAS

TABLA 1:

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	
VARIABLE	n (%)
EDAD (AÑOS)	51.5 ± 21.5
SEXO (M/F)	44(53.7%)/38(46.3%)
COMORBIDOS	
NINGUNO	56 (68.3%)
DM II	3 (3.6%)
HAS	12 (14.5%)
DM II + HAS	6 (7.2%)
OTROS	5(6%)
COLESTASIS	12 (14.6%)

TABLA 2:

FRECUENCIAS DE ETIOLOGIAS SEPTICAS ABDOMINALES	
ETIOLOGÍA	N (%)
UPP	6 (7.3%)
APENDICITIS	32 (39.0%)
DEHICENCIA POST QX	2 (2.4%)
OCLUSION INTESTINAL BAJA	9 (11.0%)
HERNIA DE PARED COMPLICADA	3 (3.7%)
ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA	3 (3.7%)
ENFERMEDAD DIVERTICULAR COMPLICADA	8 (9.8%)
OTRO	5 (6.1%)
EMPIEMA VESICULAR	14 (17.1%)
TOTAL	82 (100.0%)

TABLA 3

RIESGO RELATIVO DE MORTALIDAD EN LA POBLACION EXPUESTA Y NO EXPUESTA A CAS							
	CON CAS	RR	IC 95%	SIN CAS	RR	IC 95%	P
MORTALIDAD	3	1,944	(.613- 6.167)	9	.861	(.613- 1.208)	.242

TABLA 4

TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES EN PACIENTES CON Y SIN EXPOSICIÓN A CAS							
VARIABLE	SIN CAS	RR	IC 95%	CON CAS	RR	IC 95%	P
EDAD	50.6 ± 21.9			57.08± 18			.320
SEXO (M)	35	1.158	(.971-1.381)	3	.386	(.113-1.324)	.097
(H)	35	.871	(.731-1.037)	9	2.46	(.719-8.457)	.114
COMÓRBIDOS							.701
NINGUNO	47 (67.1%)			9 (75%)			
DM II	2 (2.9%)			1 (8.3%)			
HAS	11 (15.7%)			1 (8.3%)			
DM II + HAS	5 (7.1%)			1 (8.3%)			
OTROS	5 (7.1%)			0			
ETIOLOGÍA							.551
UPP	4 (5.7%)			2(16.7%)			
APENDICITIS	28 (40.0%)			4(33.3%)			
DEHICENCIA POST QX	1 (1.4%)			1 (8.3%)			
OCLUSION INTESTINAL BAJA	8 (11.4%)			1 (8.3%)			
HERNIA DE PARED COMPLICADA	2 (2.9%)			1 (8.3%)			
ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA	3 (4.3%)			0			
ENFERMEDAD DIVERTICULAR COMPLICADA	7 (10.0%)			1 (8.3%)			
OTRO	5 (7.1%)			0			
EMPIEMA VESICULAR	12 (17.1%)			2(16.7%)			
DISFUNCIÓN ORGÁNICA	27 (81.8%)	1.073	(.885-1.299)	6 (18.2%)	1.593	(.466- 5.447)	.456

TABLA 5

TABLA DE OR PARA EL DESARROLLO DE COLESTASIS POR VARIABLE			
VARIABLE	OR	IC 95%	P
COMÓRBIDOS			
NINGUNO	.718	(.212-2.434)	.431
DM II	.418	(.077-2.267)	.382
HAS	1.886	(.267-13.299)	.442
DM II + HAS	.868	(.134-5.639)	.626
OTROS	.844	(.767-.929)	.444
ETIOLOGÍA			
UPP	.395	(.111-1.406)	.211
APENDICITIS	1.280	(.420-3.904)	.460
DEHICENCIA POST QX	.418	(.077-2.267)	.382
OCLUSION INTESTINAL BAJA	1.189	(.176-8.053)	.668
HERNIA DE PARED COMPLICADA	.418	(.077-2.267)	.382
ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA	.848	(.773-.931)	.618
ENFERMEDAD DIVERTICULAR COMPLICADA	1.189	(.176-8.053)	.668
OTRO	.844	(.767-.929)	.444
EMPIEMA VESICULAR	1.029	(.253-4.195)	.666