

## TRABAJOS CIENTÍFICOS

# Sepsis de origen biliar. ¿Alternativa diagnóstica en pacientes con colangitis aguda de origen litiásico?

Drs. HÉCTOR LOSADA M, CARLOS MANTEROLA D, MANUEL VIAL G, VIVIANA PINEDA N

Departamento de Cirugía y Traumatología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Min Cir Metodología e Investigación en Cirugía. CIGES. Capacitación, Investigación y Gestión para Salud Basada en La Evidencia

### RESUMEN

*Introducción:* Las múltiples definiciones para la colangitis aguda de origen litiásico (CA) no cuentan con estudios de validación y reproducibilidad. El objetivo de este estudio es proponer y validar metodológicamente una nueva definición de CA: sepsis de origen biliar (SB). *Material y método:* Estudio de pruebas diagnósticas, utilizando como prueba de referencia la triada de Charcot. Se incluyeron pacientes con coledocolitiasis, con y sin colangitis; y pacientes con sospecha de coledocolitiasis intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Regional de Temuco en el período noviembre de 2001 a noviembre de 2002. La definición SB fue basada en el consenso de estados inflamatorios agudos, realizándole la adición de una variable que pudiera sugerir el origen biliar del cuadro. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con base en una sensibilidad de la triada de Charcot de 75% y especificidad de 80%, con un nivel de confianza de 95%. El tamaño de muestra fue de 97 pacientes. *Resultados:* Se estudiaron 120 pacientes, 84 con diagnóstico de CA y 36 pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis, sin signos de sepsis. Las propiedades diagnósticas de la definición SB fueron: sensibilidad 96%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo 92%. *Conclusiones:* La definición SB tiene una buena evaluación en cuanto a las propiedades de una prueba diagnóstica en comparación con la triada de Charcot para el diagnóstico de colangitis aguda. En la práctica clínica diaria la definición SB podría incorporar al concepto colangitis aguda.

**PALABRAS CLAVES:** *Colangitis aguda, sepsis, triada de Charcot, prueba diagnóstica*

### SUMMARY

*Introduction:* The numerous definitions for acute cholangitis of lithiasic origin (AC) do not take into account studies of validation and reproducibility. The objective of this study is to propose and to validate methodologically a new definition of AC: sepsis of biliary origin (SB). *Material and Method:* A study of diagnostic tests, using Charcot's triad cholangitis, and patients with choledocolitiasis who had been operated on at the Temuco Regional Hospital in the period between november 2001 and november 2002. The SB definition was based on the consensus of acute inflammatory states, adding a variable that might suggest a biliary origin of the manifestation. The calculation of the size of the sample was based on a 75% sensitivity to Charcot's triad and an 80% specificity, with a 95% level of confidence. The size of the sample was 97 patients. *Results:* 120 patients were studied, 84 with a AC diagnosis and 36 with a choledocolitiasis diagnosis, with no signs of sepsis. The diagnostic properties of the SB definition were: sensitivity 96%, specificity 100%, positive predictive value 100% and negative predictive value 92%. *Conclusions:* The SB

definition has assessed well as regards the properties of a diagnostic test when compared with Charcot's triad for the diagnosis of acute cholangitis. In daily clinical practice, the SB definition could include the concept of acute cholangitis.

KEY WORDS: **Acute cholangitis, sepsis, Charcot's triad, diagnostic test**

## INTRODUCCIÓN

La colangitis aguda de origen litiásico (CA) es una entidad frecuente en los servicios de cirugía de Chile. En un estudio de corte transversal realizado en el Hospital Regional de Temuco en el año 2001, se encontró que el 9,2% del total de las cirugías de urgencia en adultos fueron por esta patología.<sup>1</sup>

La definición de esta entidad no se ha logrado precisar en forma adecuada. Históricamente se han utilizado varios criterios diagnósticos entre los cuales están: la macroscopia de bilis coledociana, la microbiología de bilis coledociana, la histopatología hepática y la clínica. En esta última categoría se encuentra la tríada sindrómica descrita por Charcot en 1877, y que sigue vigente hasta hoy (sensibilidad y especificidad estimada de 40% a 80% y de 50%, y 60% respectivamente).<sup>2-5</sup>

Sin embargo, ninguno de los criterios antes enumerados cuenta con estudios de validación y se desconoce su reproducibilidad. Por otra parte, no existe una prueba de referencia universalmente aceptada con la cual efectuar estudios comparativos tendientes a generar nuevas instancias diagnósticas.

La definición clínica de una entidad, permite objetivar el diagnóstico, mejorar la evaluación de nuevas terapias y generar entre otros, scores de predicción de riesgo de morbilidad y/o mortalidad.

El objetivo de este estudio es proponer y validar metodológicamente una nueva definición de CA, con puntos de corte precisos, que permita además de homogenizar la definición clínica, hacer comparables las experiencias del tratamiento de esta entidad en diferentes centros y aplicar los diferentes avances terapéuticos que se van desarrollando. Esta se ha denominado sepsis de origen biliar (SB). Para esto se determinarán las propiedades diagnósticas de SB para CA.

## MATERIAL Y MÉTODO

1. *Diseño*: El diseño de investigación utilizado fue el de prueba diagnóstica. Para ello se utilizó como estándar de referencia a la tríada de Charcot.<sup>2</sup>

2. *Población*: Se incluyeron sujetos mayores de 15 años con coledocolitiasis (documentada por ultrasonido), con y sin colangitis (definida ésta por tríada de Charcot presente al ingreso al servicio de

urgencias), intervenidos quirúrgicamente en los servicios de cirugía y urgencias del Hospital Regional de Temuco en el período noviembre de 2001 a noviembre de 2002, y que aceptaron participar de éste protocolo mediante la firma del consentimiento informado.

Además, se incorporaron al estudio pacientes con sospecha de coledocolitiasis dada por: ictericia obstructiva sin tríada de Charcot ni signos de sepsis, con documentación ultrasonográfica de dilatación de vía biliar extrahepática y/o intrahepática; y, sujetos con colecistolitiasis y documentación ultrasonográfica de dilatación de vía biliar extrahepática y/o intrahepática.

3. *Criterios de exclusión*: Se excluyeron aquellos pacientes en los que no se realizó exploración quirúrgica de la vía biliar y se encontró sospecha de neoplasia vesicular, de la vía biliar o periampular. Además, en el grupo de pacientes catalogados al ingreso como CA, se excluyeron sujetos con documentación de patología no biliar del cuadro abdominal y deterioro neurológico no atribuible al cuadro séptico de origen biliar; y en el grupo de pacientes sin CA, individuos en los que se objetivó ausencia de coledocolitiasis durante la exploración quirúrgica.

### 4. Definiciones.

4.1 Tríada de Charcot. Coexistencia de los siguientes signos y síntomas: Temperatura axilar o rectal mayor a 38 °C, dolor a la palpación superficial en hipocondrio derecho, ictericia en piel o escleras.<sup>2</sup>

4.2. Sepsis de origen biliar. Presencia de 2 o más de los siguientes signos: Temperatura axilar de 38 °C, frecuencia cardíaca  $\geq 90$  latidos/min, frecuencia respiratoria  $\geq 20$  respiraciones/min o PaCO<sub>2</sub> de 32; recuento de leucocitos  $\geq 12.000$  células/mm<sup>3</sup>,  $\geq 4000$  células/mm<sup>3</sup>, o  $\geq 10\%$  de formas inmaduras. Esto asociado siempre a la evidencia ultrasonográfica de dilatación de la vía biliar intrahepática o extrahepática, ésta última considerada como colédoco mayor o igual de 7 mm en cualquier proyección.<sup>6-8</sup>

5. *Cálculo del tamaño de la muestra*. Con base en la escueta información existente en la literatura<sup>3,9-13</sup> y en la opinión de diferentes expertos. En el programa Epi-Info versión 6.0, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, utilizando para sensibilidad una frecuencia esperada en la población de 75%, un resultado esperado de nuestra prueba de

85%, y un nivel de confianza de 95%, lo que dio una muestra mínima para estudio de sensibilidad de 36 sujetos. Por otra parte, para el cálculo de especificidad, se consideró una frecuencia esperada en la población de 80%, un resultado esperado de nuestra prueba de 90%, y un intervalo de confianza de 95%, lo que dio una muestra mínima para estudio de especificidad de 61 pacientes. Por lo anteriormente expuesto, el tamaño de muestra necesario para el desarrollo apropiado de ésta investigación, es de 97 sujetos. En estos, debe estar representado todo el espectro clínico de la enfermedad obstructiva litiasica de la vía biliar, desde pacientes con coledocolitiasis sin colangitis hasta aquellos con CA.

6. *Herramientas estadísticas.* Se utilizó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central, dispersión y tendencia extrema. Además, se utilizó t-test para comparación de variables continuas y Chi<sup>2</sup> de Pearson para comparación variables dicotómicas. Se calcularon también, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba diagnóstica en evaluación.

7. *Aspectos éticos.* Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de La Frontera. Se confeccionó un formulario de consentimiento informado para pacientes con CA y otro formulario para pacientes con coledocolitiasis.

8. *Financiamiento:* Este estudio fue financiado por el Departamento de Cirugía y Traumatología de la Universidad de La Frontera y por el proyecto DID-UFRO 10207 de la Dirección de Investigación y Desarrollo de la Universidad de La Frontera

## RESULTADOS

Se estudió un total de 120 pacientes, 84 con diagnóstico de CA realizado por tríada de Charcot presente al ingreso; y 36 pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis, sin signos de sepsis, que fueron llevados de manera electiva a exploración de vía biliar. No se verificó diferencias al comparar las variables edad y sexo entre ambos grupos. La comparación de estos parámetros se detalla en la Tabla 1.

Por otra parte, al comparar las variables de laboratorio, se constató que el recuento de leucocitos fue mayor en el grupo de CA (13748 células/mm<sup>3</sup> vs 6944 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de coledocolitiasis). La comparación de estos parámetros se detalla en las Tablas 2 y 3.

Al momento de evaluar las propiedades diagnósticas de la definición sepsis de origen biliar en comparación con la tríada de Charcot obtuvimos: sensibilidad de 96%, especificidad de 100%, valor

**Tabla 1**  
**COMPARACIÓN VARIABLES BIODEMOGRÁFICAS SEGÚN LOS GRUPOS EN ESTUDIO**

Variables	Coledocolitiasis (n= 36) (Promedio ± DE)	Colangitis aguda (n= 84) (Promedio ± DE)	p
Edad (años)	52,0±18,0	56,3±18,7	0,245
Sexo (%)			
Masculino	25	24	0,9068
Femenino	75	76	0,9068

predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 92%, valores que se derivan de la Tabla 4.

El promedio del escore APACHE II para el grupo de coledocolitiasis fue 2,52, para el grupo de pacientes con colangitis aguda definida con tríada de Charcot fue 7,7, para el grupo de pacientes con colangitis aguda definida con sepsis de origen biliar fue 7,54; para el grupo de pacientes que ingresaron con pentada de Reynold's fue 11,33.

La mortalidad en el grupo de colangitis aguda fue de 4% y la mortalidad en el grupo de coledocolitiasis 3%.

El promedio de APACHE II en el grupo de pacientes fallecidos con colangitis aguda fue de 17,33 y de los pacientes no fallecidos 7,44.

## DISCUSIÓN

La enfermedad obstructiva por litiasis de la vía biliar comprende un amplio espectro clínico: desde pacientes con coledocolitiasis sin signos de sepsis hasta pacientes con colangitis aguda. Clásicamente el diagnóstico de colangitis aguda se ha basado

**Tabla 2**  
**COMPARACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS SEGÚN LOS GRUPOS EN ESTUDIO**

Variables	Coledocolitiasis (n= 36) (Promedio ± DE)	Colangitis aguda (n= 84) (Promedio ± DE)	p
Frec. cardíaca (lat/min)	77,4±11,4	90,9±19,0	0,0000
T° axilar (°C)	36,5±0,32	37,1±4,2	0,1969
T° rectal (°C)	36,0±4,70	37,1±7,47	0,3328
Frec. resp. (resp/min)	16,0±2,60	16,7±8,0	0,4741
PAS	128,0±15,0	121,0±28,9	0,0846
PAD	81,0±10,0	73,2±17,0	0,0023

p: valor de p (t-test).

DE: Desviación estándar.

**Tabla 3**  
**COMPARACIÓN DE VARIABLES DE LABORATORIO SEGÚN LOS GRUPOS EN ESTUDIO**

Variables	Coledocolitiasis	Colangitis aguda	p
	(n= 36)	(n= 84)	
	(Promedio ± DE)	(Promedio ± DE)	
Gases arteriales	7,4±0,0	7,4±0,1	1
pH	-4,0±1,0	-2,7±3,9	0,0053
HCO <sub>3</sub>	20,6±1,3	20,5±3,4	0,8163
PO <sub>2</sub>	88,0±24,0	84,3±31,9	0,4872
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,5±0,7	30,1±9,1	0,0010
Hemoglobina	13,0±1,6	13,5±1,9	0,1696
Leucocitos	6944±2417	13740±6523	0,0000
Plaquetas	327704±108382	236786±91182	0,0000
Fosfatasas alcalinas	726±584	764±370	0,7200
Bilirrubina total	2,8±4,8	6,4±3,4	0,002
Bilirrubina directa	2,0±4,0	5,4±3,4	0,0000
ASAT	110,9±118,3	231,7±251,5	0,0005
ALAT	127,0±105,5	302,0±324,0	0,0000
Creatinina	0,8±0,2	0,9±0,2	0,0134
Glicemia	113,2±40,7	128,3±50,4	0,1149
Na	138±2,0	135,6±5,1	0,003
K	4,0±0,0	4,0±0,5	1

p= Valor de p (t-test).

DE: Desviación estándar.

en definiciones como la tríada de Charcot y la péntada de Reynold's que han tenido críticas por la baja sensibilidad al no incluir algunos signos clínicos que se pueden ver en pacientes inmunodeprimidos como la población anciana: hipotermia y leucopenia entre otros.<sup>13</sup>

En la práctica diaria el definir claramente al grupo de pacientes con colangitis sería útil para ayudar a la toma de decisiones como drenaje urgente de la vía biliar, inicio de tratamiento antibiótico y vigilancia en unidades de paciente crítico.

Uno de los cuestionamientos iniciales a la nueva definición es la medición de la vía biliar en pacientes con foco séptico no biliar. Se realizó durante el contexto de éste estudio, un estudio de corte transversal, donde se midió la vía biliar intrahepática y extrahepática a 92 pacientes con sepsis de origen no biliar (65% origen pulmonar y 35% origen urinario) sin encontrarse evidencia de dilatación de la vía biliar en los pacientes estudiados.

Este trabajo de investigación permite realizar una nueva definición clínica para la entidad clínica conocida como colangitis aguda, la cual fue basada en el consenso de estados inflamatorios agudos, realizándole la adición de una variable que pudiera sugerir el origen biliar del cuadro. Después de revisar la literatura y de acuerdo a un consenso de

**Tabla 4**  
**PROPIEDADES DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA SB**

	Charcot	
	(+)	(-)
SB	81	0
	(-)	36

expertos se adoptó la dilatación de la vía biliar intrahepática o extrahepática para este fin.<sup>6-8</sup>

En la búsqueda de la prueba de referencia para la colangitis aguda, luego de revisar la literatura encontramos varias propuestas de definición, sin una adecuada validación. Escogimos la tríada de Charcot por ser esta la única definición con algún grado de validación (validación histórica) al usarse desde 1877.

Al resumir algunas de las ventajas de nuestra nueva definición tenemos:

1. Basada en criterios clínicos sencillos, con límites claros.
2. Criterios clínicos que se manifiestan en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.
3. Se puede realizar completamente en el período preoperatorio.
4. Fácilmente repetible durante la evolución clínica del paciente.

Al evaluar nuestra definición contra la tríada de Charcot tuvimos sensibilidad de 96%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 92%. Estos resultados sumados a la precisión en la categorización de cada variable involucrada y la fácil implementación en la práctica quirúrgica diaria hacen que nuestra definición sepsis de origen biliar pueda convertirse en una herramienta útil para la categorización de pacientes con enfermedad obstructiva de la vía biliar por litiasis.

En el análisis de las variables de laboratorio entre pacientes con colangitis y sin colangitis tuvimos diferencia en: frecuencia cardíaca, presión arterial diastólica, leucocitos, plaquetas, bilirrubinas, transaminasas y creatinina.

Dos de estas variables (frecuencia cardíaca y leucocitos) están presentes en nuestra definición y los otros parámetros hacen parte de la evaluación de disfunción orgánica múltiple.

En la temperatura, que es tal vez la única variable objetiva tenida en cuenta por la tríada de Charcot, no hubo diferencias entre los grupos evaluados.

Llama la atención la no diferencia entre los grupos de los niveles de fosfatasa alcalina que

tradicionalmente se ha asociado a la obstrucción de la vía biliar.

Llama la atención la baja mortalidad en el grupo de pacientes con colangitis aguda (4%) en comparación con cifras históricas de mortalidad hasta de un 30%. Esto puede ser debido a la optimización en la reanimación de los pacientes sépticos, la disponibilidad de unidades de cuidado especial y la oportuna descompresión de la vía biliar.

Esta cifra de mortalidad fue similar a la mortalidad del grupo con coledocolitiasis. Esto probablemente explicado por un descenso en la mortalidad del grupo de colangitis aguda. Sin embargo, aunque 3% de mortalidad para una intervención electiva de la vía biliar parece alto, para poder obtener una conclusión más adecuada haría falta un mayor número de pacientes y seguimiento de los pacientes de ambos grupos.

Creemos que esta nueva definición puede introducirse en la práctica clínica diaria priorizándose en estos pacientes cualquier procedimiento para drenar la vía biliar; el inicio precoz de antibióticos de espectro adecuado y la vigilancia de estos pacientes en unidades de cuidado especial hasta la estabilización del paciente y el drenaje de la vía biliar.

Según nuestros resultados el score de APACHE II podría categorizar los pacientes con mayor riesgo de mortalidad. El score fue superior a 10 en el grupo de pacientes más enfermos (péntada de Reynold's) y en los pacientes que fallecieron.

### CONCLUSIÓN

La definición SB planteada en el presente trabajo tiene una buena evaluación en cuanto a las propiedades de una prueba diagnóstica en comparación con la tríada de Charcot para el diagnóstico de colangitis aguda. En la práctica clínica diaria la definición SB podría incorporar al concepto colangitis aguda.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Losada H, Manterola C, Vial M, Mir S: De la colangitis aguda a la sepsis de origen biliar. Universidad de La Frontera, 2003.
2. Charcot JM: Lecons sur les du fore des voices filares et des vans, thesis. Paris, 1877.
3. Echavarría R, Ferrada R, Kestenberg A: Urgencia quirúrgica. Aspromédica, editor. 2ª ed. Colombia: Aspromédica 2002; 72-84.
4. Lipsett PA, Pitt H: Acute cholangitis. Surg Clin North Am 1990; 70: 1297-1312.
5. Patherson MJ, Crawford JM: Acute cholangitis. A review. Mayor Clin Proc
6. About PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR *et al*: Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 1996; 44: 450-55.
7. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
8. Kell MR, Aherne NJ, Coffey C, Power CP, Kirwan WO, Redmond HP: Emergency surgeon-performed hepatobiliary ultrasonography. Br J Surg 2002; 89: 1402-04.
9. Boey JM, Way LW: Acute cholangitis. Ann Surg 1980; 191: 264-78.
10. Bongard F, Sue D: Current critical care. Diagnosis and treatment. New York: Appleton & Lange 1991; 585.
11. Csendes A, Sepúlveda A, Burdiles P, Braghetto I, Bastias J, Schutte H *et al*: Common bile duct pressure in patients with common duct stones with or without acute suppurative cholangitis. Arch Surg 1988; 123: 697-99.
12. Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E: Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. Br J Surg 1992; 79: 655-8.
13. Wei-Zhong Zhang, Yi-Shao Chen, Jin-Wei Wang, Xue-Rong Chen: Early diagnosis and treatment of severe acute cholangitis. World J Gastroenterol 2002; 8: 150-52.