



Respuesta hepática en la sepsis. Revisión bibliográfica.

Autora: Dayvi García Campaña.

Especialista de 1er Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.

Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Rio. Cuba.

orcid <https://orcid.org/0000-0003-2108-9342>

Email: dayni@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción. La sepsis grave afecta a la totalidad de los órganos. El hígado es un órgano que desde los inicios de la afección se daña su estructura y función.

Objetivo: determinar las características de la afectación hepática durante la sepsis.

Método: se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed. Se incluyeron reportes y series de casos, estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas en pacientes con afectación hepática en el curso de la sepsis. Se usaron los filtros para recuperar artículos por título, resumen y texto completo.

Conclusiones: La sepsis grave afecta a la totalidad de los órganos. El hígado es un órgano que desde los inicios de la afección se daña su estructura y función. Los pacientes que desarrollan una disfunción hepática en el contexto de una enfermedad crítica se pueden clasificar en dos grandes categorías a partir de la presentación clínica y de parámetros analíticos: los que presentan hepatitis isquémica o hipóxica y aquellos con disfunción hepática colestásica.

Palabras claves. Sepsis, hígado

Introducción

La sepsis grave afecta a la totalidad de los órganos. El hígado es un órgano que desde los inicios de la afección se daña su estructura y función convirtiéndose en un órgano perpetuador de la disfunción y el fracaso múltiple de órganos.¹

Desde un punto de vista clínico la relación entre las infecciones bacterianas y el hígado puede ser considerada desde tres perspectivas:



- Efectos de la infección sistémica sobre el hígado sano o enfermo.
- Infecciones bacterianas que complican el curso de pacientes portadores de enfermedad hepática aguda o crónica.
- Infecciones bacterianas que pueden comprometer específicamente al hígado (tuberculosis, sífilis, leptospirosis, brucelosis, etc.).

Debido a su estratégica posición en el organismo el hígado se expone a los efectos asociados a la presencia de lipopolisacárido (LPS) en el torrente sanguíneo. El LPS es el principal componente lipídico de la pared celular de bacterias y ha sido sindicado como el responsable de la mayor parte de las manifestaciones sistémicas observadas en pacientes con sepsis incluyendo las alteraciones hemodinámicas y el desarrollo de falla multiorgánica. Ello ocurre en el contexto de la generación de una cascada inflamatoria asociada a la liberación de citocinas por parte de células del sistema reticuloendotelial y de los fenómenos hemodinámicos derivados de la inducción de enzimas tales como la óxido nítrico sintetasa del endotelio vascular.^{1,2}

Objetivo: determinar las características de la afectación hepática durante la sepsis.

Método: se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed. Se incluyeron reportes y series de casos, estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas en pacientes con afectación hepática en el curso de la sepsis. Se usaron los filtros para recuperar artículos por título, resumen y texto completo.

Desarrollo

En el hígado en particular, los macrófagos residentes o células de Kupffer, producen específicamente, ante la estimulación con LPS, citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). Tanto el FNT como las ILs se unen a receptores específicos en los hepatocitos activando una compleja cascada de traducción de señales que determina alteraciones en la transcripción de múltiples genes. Este estrés del hepatocito se manifiesta con un aumento en la producción de proteínas de fase aguda y en una disminución en la expresión proteínas transportadoras que son claves para la secreción de bilis. Ello se traduce clínicamente en colestasis. En los últimos años se han producido significativos avances en la comprensión de los mecanismos celulares de la



secreción biliar. De este modo, ha sido posible establecer la identidad molecular de las proteínas que participan tanto en la captación de compuestos desde la sangre sinusoidal como las que contribuyen a los procesos de excreción en el polo canalicular del hepatocito. Estudios experimentales recientes han demostrado que la administración de LPS se asocia a una rápida y significativa reducción en la expresión y función de proteínas transportadoras de ácidos biliares a nivel de la membrana sinusoidal y canalicular del hepatocito. Además, se ha establecido que el sistema de transporte de compuestos aniónicos conjugados con ácido glucurónico, incluyendo la bilirrubina, y un gran número de drogas y xenobióticos metabolizados por el hígado, se altera significativamente luego de una dosis única de LPS. Ello ha permitido establecer las bases moleculares de un fenómeno clínico frecuente como es la colestasia asociada a la sepsis.^{2,3}

La frecuencia de esta condición es difícil de establecer pero se ha considerado que entre el 5 y 55% de las infecciones se asocian a cierto grado de disfunción hepática. Como la secreción de ácidos biliares es clave en la generación del flujo biliar la alteración en los mecanismos de transporte hepático de estos compuestos explica la colestasia observada en infecciones sistémicas. Esta condición puede observarse en el contexto de una falla multiorgánica con alteraciones de laboratorio que se caracterizan por elevación marcada de la bilirrubinemia, los niveles de fosfatas alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa con escasos cambios en la actividad de las aminotransferasas. En otros casos sin embargo, se observan alteraciones del laboratorio hepático en infecciones de menor envergadura como la pielonefritis aguda o neumonías no complicadas. En este escenario clínico, no es infrecuente observar desproporcionadas elevaciones de la bilirrubinemia con normalidad de otros exámenes («bilirrubinostasia»)³ Muy probablemente, ello obedece a una mayor sensibilidad del transportador canalicular de conjugados de ácido glucurónico, respecto a la de los sistemas de transporte de ácidos biliares, a los efectos de LPS lo que podría estar determinado genéticamente.⁴

Las enfermedades críticas, en particular la sepsis grave, inducen cambios profundos en la función normal del hígado. El equilibrio de la actividad metabólica hepática puede variar rápidamente en respuesta a la inflamación sistémica, con una «reacción de fase aguda» (RFA). Esto conduce a una serie de fenómenos que incluyen cambios complejos en las concentraciones circulantes y funcionales de proteínas inmunológicas, transportadoras y de la coagulación. Además, aparecen cambios complejos en procesos hepatocelulares específicos, en concreto en relación



con las vías de transporte hepatobiliar, con consecuencias prácticas sobre la valoración del pronóstico y las intervenciones terapéuticas.^{4,5}

El hígado tiene un papel fundamental en la respuesta sistémica a la enfermedad crítica, a través del aclaramiento de microorganismos patógenos y toxinas de la circulación, de la RFA y la liberación de citocinas hepáticas, que son mediadores de la inflamación y componentes de la cascada de la coagulación. Estos mediadores y sustancias bacterianas o endotoxinas derivadas del aclaramiento hepático alterado pueden tener efectos sistémicos importantes y contribuir a la patogenia del fallo multiorgánico.

La evolución de la disfunción hepática de novo en el contexto de una enfermedad crítica es de gran importancia para el pronóstico. Poco después de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, se observa ictericia en aproximadamente un 10 % de los pacientes en estado crítico, siendo un factor de riesgo de muerte específico e independiente. En este contexto, diversos factores pueden contribuir al desarrollo de la disfunción hepática (DH), actuando de forma aislada o conjunta. Los pacientes que desarrollan una disfunción hepática en el contexto de una enfermedad crítica se pueden clasificar en dos grandes categorías a partir de la presentación clínica y de parámetros analíticos: los que presentan hepatitis isquémica o hipóxica (HH) y aquellos con disfunción hepática colestásica (DHC).^{1,5}

El inicio de la (DHC) suele ser más insidioso que el de la (HH). Se manifiesta en pacientes en estado crítico, habitualmente días después de su ingreso en una UCI, con elevación progresiva de bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa. La ausencia de unos criterios diagnósticos universales suele obstaculizar la investigación, pero, en la práctica clínica, se aceptan concentraciones de bilirrubina superiores a 2 a 3 mg/dL y concentraciones de fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa de dos a tres veces superiores al límite de la normalidad. La obstrucción mecánica evidente de los conductos biliares en raras ocasiones es la causa, aunque en las pruebas de imagen hepáticas se pueda observar «barro» biliar. Se cree que la DHC es el resultado de una alteración del transporte hepatobiliar inducida por la enfermedad crítica. Los factores de riesgo clínicos del desarrollo de DHC incluyen sepsis, a través de la endotoxemia y la respuesta de citocinas inflamatorias evocadas, la nutrición parenteral, la hiperglucemia, y la colestasis sobreañadida inducida por fármacos. Una compleja serie de proteínas transportadoras hepatobiliares conducen componentes biliares de la sangre a través de los hepatocitos y los secretan en los conductos biliares. Este



proceso estrechamente regulado está muy alterado en la enfermedad crítica, en la que los transportadores de captación de la superficie basolateral del hepatocito disminuyen y las proteínas de transporte exportadoras alternativas aumentan y las proteínas de transporte ubicadas en la superficie apical del conducto disminuyen.⁶

El efecto neto de estos cambios se ve reflejado en un aumento de las concentraciones circulantes de ácidos biliares conjugados y de bilirrubina. No está claro si esto representa una respuesta adaptativa o maladaptiva, pues las elevaciones moderadas de bilirrubina conjugada pueden tener efectos antioxidantes o citoprotectores beneficiosos, y los ácidos biliares pueden modular aspectos fundamentales de la actividad energética y metabólica y contribuir a la respuesta al estrés inhibiendo la degradación del cortisol. Por otro lado, los efectos nocivos comprenden la dismodulación de la flora intestinal, la mayor liberación de endotoxinas a la circulación sistémica y el deterioro de la excreción xenobiótica, que causan efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo y el manejo de fármacos. Aunque a menudo se administra N-acetilcisteína y ácido ursodesoxicólico, ninguna intervención específica ha probado ser beneficiosa para el tratamiento de la DHC. El tratamiento más bien trata de excluir la obstrucción mecánica y eliminar o mejorar las posibles agresiones responsables. Se debe tratar la sepsis de manera eficaz, minimizar las agresiones secundarias por fármacos y, si es posible, dar el soporte nutricional por vía enteral y no parenteral.^{1,2,5}

Conclusiones

La sepsis grave afecta a la totalidad de los órganos. El hígado es un órgano que desde los inicios de la afección se daña su estructura y función. Los pacientes que desarrollan una disfunción hepática en el contexto de una enfermedad crítica se pueden clasificar en dos grandes categorías a partir de la presentación clínica y de parámetros analíticos: los que presentan hepatitis isquémica o hipóxica y aquellos con disfunción hepática colestásica.



Referencias bibliográficas.

1. Rodríguez Rueda JM, Consuegra Carvajal AN, Montero González TJ, Ygualada Correa I P. Nueva escala de severidad del daño hepático por sepsis. Acta Médica del Centro. [Internet]. 2015. [20/01/2020]; 9(4). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/290>.
2. Bernal W. El hígado en la enfermedad sistémica: sepsis y enfermedad crítica. [Internet]. 2016 [20/01/2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cld.598>
3. Vera Carrasco Oscar. Sepsis y shock séptico. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2019 [2021/08/04]; 60(Especial): 61-71. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762019000300010&lng=pt.
4. Méndez-Domínguez Nina, Achach-Asaf Jorge Augusto, Basso-García Luis Manuel, Quiñones-Pacheco Yazmín Berenice, Gómez-Carro Salvador. Choque séptico secundario a fiebre por chikungunya no congénita en un lactante menor: caso clínico. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2016 Abr [citado 2021 Ago 04] ; 87(2): 143-147. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000200011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.007>.
5. López Panqueva Rocío del Pilar. Algoritmos útiles para el diagnóstico histopatológico de la enfermedad hepática con base en los patrones de daño hepático. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2016 Dec [cited 2021 Aug 04] ; 31(4): 443-457. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000400016&lng=en.
6. Infante Velázquez Mirtha. Insuficiencia hepática aguda. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2001 Dic [citado 2021 Ago 04] ; 30(Supl 5): 63-70. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500011&lng=es.

