

Alteraciones hepáticas en la sepsis

Dres. Jorge Cola, Homero Bagnulo, Juan Nin,
Luis Falconi y Humberto Correa

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Italiano. Montevideo.

Se analizan retrospectivamente los pacientes sépticos internados en una U.C.I. polivalente, en un lapso de 5 años (93 pacientes), comprobándose que 37 (40%) presentaron alteración hepato-biliar. Nueve tenían patología canalicular biliar obstructiva, causal o concomitante, con el cuadro de septicemia, y 2 eran portadores de hepatopatía crónica previa. Sin embargo, 26 presentaron alteración hepática no vinculada a obstrucción de la vía biliar, hepatopatía pre-existente, supuración hepática o hemólisis. Se concluye que la sepsis por mecanismos no determinados aún —y sin colonización bacteriana del hígado— es causante de esta hepatopatía.

Caracterizan a este cuadro la presencia de hepatomegalia dolorosa, ictericia (con hiperbilirrubinemia a predominio de directa) y aumento de la gama - glutamyl - transpeptidasa.

La histopatología mostró colestasis centrolobulillar, edema pericanalicular e infiltración periportal, con escasos elementos de lesión celular hepática.

La hepatopatía "de sepsis" es considerada por los autores de gran valor por su frecuencia, precocidad y paralelismo evolutivo con la sepsis, siendo testigo de la gravedad de la misma, pero no causa en sí de desenlace fatal.

La hipoalbuminemia fue constante e intensa en el grupo. Los que presentaron albuminemia menor de 2.6 gr./% tuvieron mortalidad doble que sus opuestos.

Palabras clave (Key words, Most clés) MEDLARS:
Septicemia / Liver diseases.

La presencia de alteración hepática en el paciente séptico, manifestada clínicamente por ictericia y hepatomegalia es un hecho conocido y señalado por diferentes autores (8, 9, 12, 18).

Su significación no siempre es bien interpretada y puede llevar a una intervención quirúrgica inútil sobre la vía biliar o bien al diagnóstico erróneo de hepatitis o hemólisis en evolución.

Residentes de la UCI, Anatómo Patólogo y Director de la UCI del Hospital Italiano.

Trabajo presentado como Tema Libre al XXVIII Congreso Uruguayo de Cirugía. Diciembre, 1977.

Dirección. Hospital Italiano, UCI, Montevideo (Dr. Cola).

En el curso de 5 años de trabajo en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente, en 93 pacientes sépticos ingresados, 37 presentaron ictericia. De ellos, 11 tenían una causa canalicular clara (obstrucción subhepática o colangitis) y 26 no presentaban patología biliar actual ni lesión parenquimatosa hepática previa.

El análisis de estos 26 pacientes, el estudio de la participación hepática en el cuadro séptico y las consideraciones sobre el significado de la misma motivan esta comunicación.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 93 pacientes sépticos internados en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente (U.C.I. - Hospital Italiano) entre octubre 1972 y octubre 1977.

El diagnóstico de sepsis se apoyó en la constatación de hemocultivos positivos (septicemia bacteriológica) y/o infección severa con repercusión multisistémica (sepsis clínica) (2, 3).

Se incluyen en esta serie 26 pacientes que representaron alteraciones hepáticas, descartándose 11 más que presentaban patología canicular demostrada (Cuadro I).

En los pacientes incluidos, se descartó la posibilidad de otras causas concomitantes de ictericia como ser: hemólisis intravascular masiva, enfermedad hepática pre-existente, patología obstructiva de la vía biliar extra hepática, colonización bacteriana y abscesación local o multifocal hepática.

CUADRO I

Hígado y sepsis	● Pacientes con alteración hepática: 37 (40%)
Total de sépticos 93	Sepsis biliar: 11 (12%) Sepsis no biliar: 26 (28%)

Todos los pacientes fueron estudiados con controles humorales completos y seriados, practicándose estudio de la funcionalidad hepática por métodos colorimétricos en 24 pacientes, estudio enzimológico por método cinético ultravioleta en 11 pacientes y examen anatómopatológico postmortem inmediato en 10 pacientes.

GENERALIDADES

De los 26 pacientes, 11 correspondieron al sexo femenino (42 %) y 15 al masculino (58 %) con edades que oscilaron respectivamente entre 34 y 67 años (media aritmética - m - 51 años), y entre 24 y 74 años (m 58 años) (Cuadro II).

CUADRO II
HIGADO Y SEPSIS

26 pacientes: alteración hepática de sepsis (28 %)

♀ 11 (42 %)	Mínimo 34	Máximo 67	Promedio 50.8
♂ 15 (58 %)	24	74	57.2

Fallecidos 16 (61.5 %) Vivos 10 (38.5 %)

El foco del origen de la sepsis fue peritoneal en 12 pacientes, urológico en 7, genital en 2, pleuropulmonar en 2, de muñón de amputación en 2 y no determinado en 1 paciente.

La encuesta bacteriológica general (hemocultivo y/o foco) reveló una franca predominancia de Gram negativos: Coli 9, Pseudomonas 3; Klebsiella, Proteus, Alcaligenes Fecalis, 2 de cada uno.

Siguiendo los Gram positivos, Streptococos en 5, Estafilococo Dorado patógeno en 4 oportunidades. Se aislaron Monilias en 2 pacientes.

RESULTADOS

Alteración Hepática

En el grupo estudiado el 92 % (24 pacientes) presentaron *ictericia*.

En 5 pacientes (21 %) se comprobó al inicio de la sepsis; en 6 pacientes (25 %) dentro de las primeras 72 horas y en 11 pacientes (45 %) apareció luego de las 72 horas.

La comprobación clínica de Hepatomegalia se realizó en 12 pacientes (46 %): en 7 desde el ingreso y en 5 en su evolución.

CUADRO III

HIGADO Y SEPSIS CLINICA

Ictericia: 24 pacientes (92 %)

De inicio ..	5 pac. (20.8 %)	< 72 hrs. 11 pac.
< 72 horas	6 pac. (25 %)	
> 72 horas	11 pac. (45.8 %)	> 72 hrs. 11 pac.
De inicio no determinado	2 pac. (8.4 %)	

Hepatomegalia: 12 pacientes (46 %)

- Ingres ● 7 pacientes
- Evolución 5 pacientes

Con mayor frecuencia se constató dolor y resistencia a la palpación del hipocondrio derecho (Cuadro III).

La bilirrubinemia total (BT) estuvo elevada en la totalidad de los pacientes con un valor máximo de 16.8 mg./% y una m de 6.4 mg./%.

La bilirrubinemia conjugada (BD) tuvo un máximo de 12 mg./% y una m de 4.2 mg./%.

La bilirrubinemia no conjugada (BI) presentó un máximo de 7.3 mg./% y una m de 2.2 mg./%.

Los valores promediales de BT y BD en los pacientes con y sin shock fueron: 6 mg./% de BT y 4 mg./% de BD en los con shock; y 6.7 mg./% y 4.3 mg./%, respectivamente, en los sin shock (Cuadro IV).

CUADRO IV

Valores de Bilirubinas en distintos grupos: con/sin shock, vivos/muertos

	BT	BD	BI
Con shock	4.8	4	0.8
Sin shock	6.8	4.3	2.5
Vivos	5	3.5	1.5
Muertos	7.4	6.5	0.9

Se dosificó albuminemia en 21 pacientes. La concentración máxima encontrada fue de 3.5 gr./% y la mínima de 1.6 gr./% (m 2.6 gr./%).

La colesteroemia se encontró entre 0.6 gr./% y 3 gr./% (m 1.6 gr./%).

La fosfatasa alcalina mostró una media de 5.8 unidades Bodanski con un mínimo de 2 y un máximo de 11.

Se practicó *enzimograma hepático* en 11 pacientes de esta serie. El mayor movimiento

CUADRO V
HIGADO Y SEPSIS
ENZIMOGRAMA HEPATICO *
(11 pacientes)

Enzimas	Valores máximos normales *	Mx.	Promed.	Mn.	Promedio vivos	Promedio fallecidos
T.G.O.	18 mU/cc.	66	32.3	10	23	39.8
T.G.P.	18 mU/cc.	36	15.2	3	9.8	19.7
L.D.H. 150 e. hepatic.	240 mU/cc.	340	159	70	152	164
G.L.D.H.	4 mU/cc.	17	8.8	5	7.3	10.1
γ G.T.	28 mU/cc.	520	107	22	52.6	161.5

* Método cinético ultravioleta.

enzimático se registró a nivel de la glutamyl transpeptidasa (GT) que con un valor normal máximo de 28 mU/ml. para nuestro laboratorio llegó a un máximo de 520 (m 107 mU/ml.).

La transaminasa glutámico oxaloacética (T.G.O.) que le siguió en grado de alteración, no llegó a duplicar en el valor promedio de la serie su valor máximo normal, siendo de 32.3 mU/ml.

La glutanato dehidrogenasa (G.L.D.H.) tuvo un valor medio de 8.8 mU/ml. (para un normal de 4 mU/ml.) con un máximo de 17 mU/ml.

La transaminasa glutámico pirúvica (T.G.P.) y la láctico dehidrogenasa (L.D.H.) (iso enzima hepática) presentaron movimientos de escasa entidad pero participaron de la elevación global de los niveles enzimáticos en los pacientes fallecidos, fundamentalmente la T.G.P. (Cuadro V).

Anatomía Patológica

De los 16 pacientes fallecidos, en 10 se realizó estudio anatomopatológico hepático, post mortem inmediato.

En ellos, la vía biliar extra hepática estaba indemne y no se encontraron evidencias de colonización bacteriana intrahepática.

De los 10 pacientes que sobrevivieron, en 5 de ellos, que fueron laparotomizados cursando con sepsis e ictericia, se comprobó indemnidad del árbol biliar extrahepático.

Las lesiones observadas en la microscopía hepática son de por sí poco específicas del punto de vista histopatológico, pero comunes a todas las muestras. Consisten en colestasis, fundamentalmente centrolobulillar, con trombos biliares en los canaliculos biliares y vacuolas con pigmento biliar en los hepatocitos, que aunque escasas predominan también en el contorno de la vena centrolobulillar.

En 2 casos la necrosis hepatocelular fue aparente.

En la mitad de los casos hay tumefacción turbia y escasa esteatosis y en todos fue constante la pérdida casi total del glucógeno hepatocelular.

Es constante el edema intersticial, intertrabecular y portal.

La exudación inflamatoria intersticial es poco prominente, a predominio leucocitario y localización portal.

Las células de Kuppfer son hipertróficas, en la mitad de los casos.

Los canales biliares portales no presentan alteraciones y no se observa desarrollo de colangitis ni pericolangitis, tampoco se observa trombosis de las ramas portales.

CUADRO VI

Pacientes con albuminemia mayor y menor de la media del grupo

	No. vivos	No. +	% —
Mayor de 2.6 grs.	7	5	42
Menor de 2.6 grs.	2	7	78
Total	9	12	57

Mortalidad

La mortalidad total de la serie fue del 62 %. La causa de muerte fue en 8 pacientes la insuficiencia pulmonar progresiva, el shock séptico reiterado en 3 y 4 *prosiguieron con la evolución de su foco séptico peritoneal no dominado.*

Los pacientes con BD mayor de 3 mg./% (11) fallecieron 8 (73 %) y los con menos de 3 mg./% (13) fallecieron 6 (46 %).

Los pacientes con albuminemia por encima del valor promedio (2.6 gr./%) fueron 12, falleciendo 5 (45 %) y con albuminemia menor fueron 9, falleciendo 7 (78 %).

Los pacientes que tuvieron colesterol por debajo de 1.1 gr./% (4) fallecieron en su totalidad. El promedio de los fallecidos (13) fue de 1.6 gr./% y el de los vivos (10) de 1.8 gr./%.

COMENTARIOS

La alteración hepática en la sepsis, manifestada fundamentalmente por ictericia, es un hecho clásico destacado desde antaño (11). Sin embargo, la interpretación de la misma es más reciente (8, 9, 18). En nuestra serie de 93 sépticos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Italiano, en el lapso de 5 años, 37 cursaron con alteración hepatobiliar, la cual correspondió en un tercio de los casos a obstrucción biliar extrahepática comprobada por la cirugía o necropsia. Sin embargo, el resto de los pacientes, es decir 26, no evidenciaron obstrucción canalicular de ningún tipo, ni hemolisis ni destrucción celular hepatocítica.

Este subgrupo, reúne una serie de caracteres propios que permiten individualizarlo en la clínica, en el laboratorio y en la histopatología. La alteración hepática es atribuible a la acción de la sepsis en evolución sobre el hígado, que modifica en forma severa el metabolismo pigmentario y otras funciones sin que pueda demostrarse colonización bacteriana parenquimatosa (Fig. 1).

Ictericia: la alteración pigmentaria se detectó clínicamente en el 92 % de la serie, apareciendo en la mitad de los mismos en las primeras 72 horas de evolución. Se trata de un signo de gran valor por su frecuencia, su precocidad y su paralelismo evolutivo con la sepsis.

HIGADO DE SEPSIS

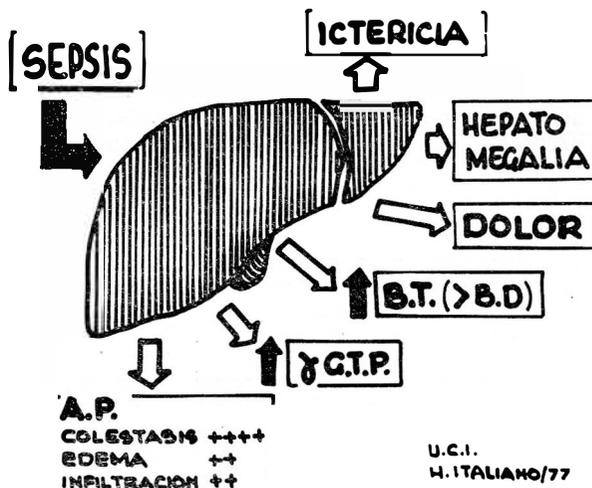


FIG. 1.—Consecuencias fisiopatológicas de la sepsis en el hígado.

Frente al riesgo de sepsis, constituye un útil signo de alarma, siendo a veces el primer elemento que acompaña la fiebre. Su intensidad es factor de mal pronóstico, no por la afectación hepática en sí, sino por su relación con la gravedad de la sepsis. En los pacientes fallecidos los valores promediales de BT y BD estuvieron más elevados que en los que vivieron.

Hepatomegalia: fue comprobada clínicamente en el 46 % de la serie. Presumimos que fue más frecuente pues en varias oportunidades la palpación estuvo dificultada por la presencia de herida operatoria, colostomía, drenajes, etc. Fue mucho más frecuente el dolor selectivo acompañado de resistencia a la depresión manual del hipocondrio derecho. Se trata de una hepatomegalia dolorosa, de gran tamaño, de rápido crecimiento, y de consistencia algo aumentada.

Parámetros Humorales: la hiperbilirrubinemia, a predominio de la BD, es constante. Aparentemente no existe un trastorno importante en la conjugación de la bilirrubina libre como se ve en las lesiones hepatocelulares pero sí una alteración funcional en el transporte y la excreción de la bilirrubina conjugada con producción de ictericia.

La colestasis de presencia constante, podría ser explicada como lo hace Caroli (1) por la existencia de infiltrado inflamatorio pericanalicular y portal, que engloba y comprime los canaliculos biliares.

En cuanto a la dificultad en la excreción de bilirrubina conjugada en el polo biliar Fahrlander (9) encontró con microscopía electrónica dilataciones en los canaliculos biliares con edema localizado y aplastamiento de las microvellosidades.

Otros factores que para algunos autores (12, 13, 16, 17, 21) tienen importancia como causante de ictericia, la politransfusión y el shock, no tienen jerarquía en nuestra serie.

El supuesto aumento de la carga pigmentaria en pacientes masivamente transfundidos no se corrobora en nuestra serie en la que no hay diferencias entre los niveles promediales de bilirrubina de los politransfundidos (más de 10 volúmenes) en relación a los restantes.

En los pacientes con shock la elevación de la bilirrubina es incluso contrariamente a lo que podía suponerse, algo menor, tal vez por una evolución más prolongada en los sépticos no chocados, que dio tiempo a la instalación de ictericia más intensa.

Ello se opone a lo que señala Faubert (10) que la caída del gasto hepático, disminuye el clearance de bilirrubina y puede aumentar el nivel plasmático de la bilirrubina indirecta, pero concuerda con lo señalado con Shoemaker (19) que estudiando la repercusión hepática en el shock, encontró que ésta depende más de la caída del gasto venoso portal, que de un descenso de la perfusión arterial sistémica hepática, en general conservada.

Cuando esto sucede las alteraciones estructurales hepáticas se caracterizan por necrosis centrolobulillar, que no se comprueba en nuestra serie.

Las alteraciones del enzimograma, muestran un perfil de colestasis. Las mayores modificaciones se encuentran a nivel de la gamma-glutamyl-transpeptidasa, enzima representativa de colestasis (4), de la que se destaca sus diferentes valores promediales entre los pacientes vivos (52.5 mU/ml.) y fallecidos (161.5 mU/ml.). Esta enzima revela con gran sensibilidad la afectación hepática en el curso de la sepsis y guarda paralelismo con la gravedad evolutiva del paciente.

La T.G.O. que le siguió en grado de afectación, no llegó a duplicar su valor máximo normal, y si bien cuando se eleva a más de 10 veces el mismo, puede indicar lesión hepatocelular, los valores que presentó en nuestra serie, son también compatibles con colestasis (4).

La G.L.D.H., enzima intramitocondrial que se eleva en forma marcada cuando hay agresión hepatocelular, con compromiso de dichos orgánulos, tuvo en la serie un valor promedio que duplicó al normal, tal como sucede cuando sólo hay dificultad en su pasaje a los canaliculos biliares (4).

Nuestros pacientes al igual que los de Dey-sine (7), cursaron todos menos 1, con hipoalbuminemia, con un promedio de 2.6 gr./%, y dentro de ellos, aquellos con albuminemia menor de 2.6 gr./% fallecieron en un 76 %, mientras que los que estuvieron por encima de ese valor, fallecieron en un 45 %.

La relación entre hipoalbuminemia y mortalidad en los pacientes sépticos, no frecuentemente jerarquizada hasta el presente, es un hallazgo destacable en esta serie.

Dicha hipoalbuminemia, más que secundaria a una insuficiencia hepatocelular, puede atribuirse a causas diversas como son: el déficit de biosíntesis por carencia de aminoácidos

en pacientes con ayuno prolongado, hiperca-tabólicos; el exceso de pérdidas de seroalbúmina a nivel del foco séptico, área inflamatoria con alteración de la permeabilidad vascular; la hemodilución secundaria a la reposición con soluciones hidroelectrolíticas, no siempre balanceadas con el aporte oncótico.

La alteración hepática en la sepsis, está entonces caracterizada por ictericia y hepatomegalia dolorosa, sin injuria hepatocelular importante y con colestasis intrahepática, edema e infiltración pericanalicular, así como las alteraciones humorales ya analizadas, siendo un elemento clínico importante de diagnóstico, de valoración de severidad y evolutividad y de pronóstico de las sepsis.

RESUME

Alterations hepatiques dans les septicémies

On analyse rétrospectivement les malades septiques traités dans une unité de soins intensifs pendant une période de 5 ans (93 cas), on vérifie que 37 malades (40 %) ont présenté des altérations hépato-biliaires.

Neuf d'entre eux avaient une pathologie canaliculaire biliaire obstructive, déterminante ou simultanée avec la septicémie, et 2 étaient porteurs de hépatopathie chronique préalable.

Vingt-six malades ont présenté altération hépatique qui n'avait aucun lien avec l'obstruction de la voie biliaire, hépatopathie pré-existante, suppuration hépatique ou hémolyse.

On pense que l'infection par de mécanismes pas encore déterminés, et sans colonisation bactérienne du foie, c'est la cause de cette hépatopathie.

La présence de hépatomégalie douloureuse, jaunisse (avec hyperbilirubinémie directe) et l'augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase, caractérisent ce cadre.

L'histologie a montré cholestase centrolobulaire, oedème péricanalulaire et infiltration periportal, avec des éléments insuffisants de lésion hépatocytique.

L'hépatopathie septique est considérée par les auteurs très importante à cause de sa fréquence, précocité et parallélisme évolutif avec la septicémie, étant le témoin de sa gravité, mais pas la cause du dénouement fatal.

L'hypoalbuminémie a été constante et intense dans le groupe. Ceux qui ont présenté moins de 2,6 gr. d'albuminémie ont eu une mortalité double que le reste des cas.

SUMMARY

Hepatic alterations in sepsis

The paper analyzes retrospectively 93 septic patients interned in a polyvalent I.C.U. over a 5-year period. 37 of these patients (40 %) presented hepatobiliary alterations. 9 of these presented causative, or concomitant with septicemia, obstructive biliary canal pathology and 2 suffered from prior chronic hepatopathy. Nevertheless, 26 out of this series of patients presented hepatic alteration not connected with obstruction of the biliary tract, pre-existent hepatopathy, hepatic suppuration or hemolysis. The authors conclude that

the causing agent of this hepatopathy is sepsis resulting from as yet undetermined mechanisms without bacterial colonization of liver.

This picture is characterized by the presence of painful hepatomegalia, jaundice with predominance of direct bilirubin and increase in gamma-glutamyl-transpeptidase.

Histopathology indicated centro-lobular cholestasis, pericanalicular edema and periportal infiltration, with rare elements of hepatic cell lesion.

"Sepsis" hepatopathy is considered by the authors as of considerable value because of its frequency, precocity and evolutive paralelism with sepsis; it confirms the seriousness of this condition, but is not in itself the cause of the fatal outcome of the disease.

Hypoalbuminemia was constant and marked. The lowest was 2.6 grs./% and in this group mortality was double that of those with opposite figures.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- CAROLI J, LE MINOR L, ETEVE J, SEE P. L'hepatite infectieuse Icterigene. *Arch Mal Appar Dig*, 44: 342, 1955.
- CORREA RIVERO H, BAGNULO H, HIRIART J, BAGATTINI J. Sepsis. Analisis de 80 casos en un C.T.I. *El Torax*, 24: 168, 1975.
- CORREA RIVERO H, HIRIART J, BAGNULO H, BAGATTINI J. Sepsis. Manifestaciones sistémicas. *El Torax*, 24: 182, 1975.
- COODLEY E. Diagnóstico enzimológico. Bs. Aires. Ed. Médica Panamericana, 1972.
- CHAMPION H, JONES R, TRUMP B, DECKER R, WILSON S, STEGA M, NOLAN J. Posttraumatic Hepatic Dysfunction as a major Etiology in Posttraumatic Jaundice. *J Trauma*, 18: 650, 1976.
- CHAMPION H. A Clinico pathologic Study of Hepatic Dysfunction Following Shock. *Surg Gynecol Obstet*, 142: 657, 1976.
- DEYSINE M, LIEBLICH N, AUFSES A. Albumin Changes during clinical Septic Shock. *Surg Gynecol Obstet*, 137: 475, 1973.
- ELEY A, HARGREAVES T, LAMBERT H. Jaundice in severe infections. *Br Med J*, 2: 75, 1965.
- FAHRLANDER H, HUBER H, GLOOR F. Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections. *Gastroenterology*, 47: 590, 1964.
- FAUVERT R, BENHAMOU J. Etude statique et dynamique de la bilirrubine serique. *Ann Biol Clin*, 16: 127, 1958.
- GORTER E, LIGNAC G. On Pyelitis complicated by Jaundice. *Arch Dis Child*, 3: 232, 1928.
- KENTROWITZ P, JONES W, GREENBERGER N. Severe Postoperative Hyperbilirubinemia simulating obstructive jaundice. *N Eng J Med*, 276: 591, 1967.
- LAMONT J, ISSELBACHER K. Postoperative Jaundice. *N Eng J Med*, 288: 305, 1973.
- METREAU J. Les icteres des septicemias de l'adulte. *Med Chir Dig*, 1: 297, 1973.
- NUNES G, BLAISDELL F, MARGARETTEN W. Mechanisms of hepatic dysfunction following shock and trauma. *Arch Surg*, 100: 546, 1970.
- KOFF R. Postoperative Jaundice. *Med Clin North Am*, 59: 823, 1975.
- PRANDI D, ERLINGER S, ROCHE-SICOT J, HUDSON J, LORTAT J. Cholestase intrahepatique postoperatoire benigne. *Nouv Presse Med*, 4: 2165, 1975.
- RAPIN M, HIRSCH J, LEGALL J, BAROIS A, GOULON M. Les icteres au cours des septicemias. *Rev Franc Etudes Clin Biol*, 14: 472, 1969.
- SHOEMAKER W, JZARTO P, FITCH L. Hepatic physiologic and morphologic alterations in hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet*, 118: 828, 1964.
- SHERLOCK S. Diseases of the liver and Biliary System. Oxford. Blackwell, 1975.
- VAN THIEL D, LESTER R. Post operative Jaundice. *Surg Clin North Am*, 55: 409, 1975.