

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Daño hepático, relación con el daño múltiple de órganos en 1 143 fallecidos con sepsis

Dr. Juan Miguel Rodríguez Rueda<sup>1</sup>, Dr.C. Ygnacio Paulino Ygualada Correa<sup>1</sup>, Dra.C. Teresita de Jesús Montero González<sup>2</sup>, Dra. Ada Nersys Consuegra Carvajal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo Rivero", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, La Habana, Cuba

## RESUMEN

Las alteraciones de la regulación inmunitaria en el hígado y el aparato digestivo predisponen al daño múltiple de órganos y dificultan su resolución. La aparición clínica de la disfunción hepática puede ser tardía con respecto al inicio de la sepsis, empeorar la evolución clínica del enfermo y favorecer la aparición del daño múltiple de órganos. Se analizaron 1 143 autopsias de fallecidos con sepsis - se utilizó el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica- y se enfatizó en el diagnóstico histológico del hígado, en el que las alteraciones estructurales más evidentes fueron la hepatitis reactiva, la esteatosis hepática y la colestasis hepática, siempre relacionadas con la sepsis. Se revisó la relación de estos patrones estructurales del hígado del paciente con sepsis grave y daño múltiple de órganos. Todos los que desarrollaron daño múltiple de órganos presentaron hepatitis reactiva, el 39.62% de los pacientes con esteatosis hepática y el 33.33% de los pacientes con colestasis hepática desarrollaron daño múltiple de órganos.

**Palabras clave:** sepsis, insuficiencia multiorgánica, fallo hepático

## ABSTRACT

Alterations in immune regulation in the liver and digestive tract predispose to multiple damage of organs and hinder its resolution. The clinical appearance of hepatic dysfunction may be delayed with respect to the beginning of sepsis, worsen the clinical course of the patient and promoting the emergence of multiple damage of organs. 1143 autopsies of deceased were analyzed with sepsis -the Automated System for Registration and Control of pathologically Anatomy was used- and it is emphasized in the histological diagnosis of the liver, in which the most obvious structural alterations were reactive hepatitis, hepatic steatosis and hepatic cholestasis, always related to sepsis. The relationship of these structural patterns of the liver of patients with severe sepsis and multiple damage of organs were checked. All who developed multiple damage of organs presented reactive hepatitis, 39.62% of patients with hepatic steatosis and 33.33% of patients with hepatic cholestasis developed multiple damage of organs.

**Key words:** sepsis, multiple organ failure, liver failure

## INTRODUCCIÓN

La investigación de los mecanismos de la respuesta inflamatoria sistémica ante una infección ha experimentado un desarrollo evidente durante los últimos años. Gracias a los avances tecnológicos se permite incursionar en el conocimiento sobre la sepsis, se ha logrado profundizar en el saber de su fisiopatología y se han evidenciado, de este modo, los daños reversibles o no que puede producir en el organismo la presencia de sepsis y de disfunción multiorgánica, las que en no pocas ocasiones se observan en las Unidades de Cuidados Intensivos y cuestan la vida a muchos pacientes.<sup>1-5</sup>

Es necesaria la vigilancia estricta en cuanto a la valoración del perfil infeccioso, las alteraciones de la homeostasis y el grado de disfunción orgánica relacionada con la sepsis para así tomar conductas más acertadas y mejorar la supervivencia de los pacientes con sepsis severa y choque séptico.<sup>1-7</sup>

Las alteraciones de la regulación inmunitaria en el hígado y el aparato digestivo predisponen al daño múltiple de órganos (DMO) y dificultan su resolución.<sup>8,9</sup>

La aparición clínica de la disfunción hepática puede ser tardía con respecto al inicio de la sepsis, empeorar la evolución clínica del enfermo y favorecer la aparición de DMO. La presente investigación se realizó con el objetivo de demostrar la relación entre el daño hepático por sepsis y la aparición de DMO.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Como población de estudio se tomaron los 1 143 fallecidos en los que en los hallazgos anatomopatológicos estuvo presente algún elemento de sepsis en el período de enero de 1991 hasta septiembre de 2013 en el Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo Rivero" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara.

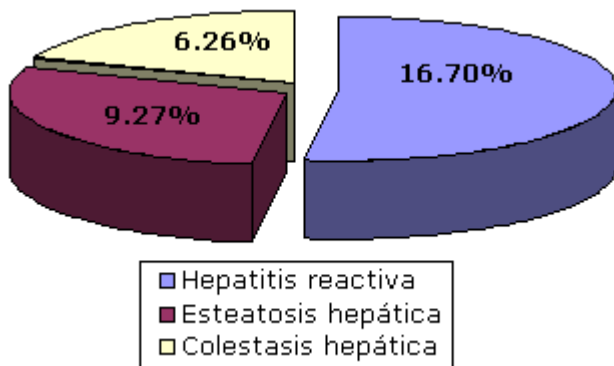
Se revisaron los protocolos de necropsias -se utilizó el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP)- y se enfatizó en el diagnóstico histológico del hígado: las alteraciones estructurales más evidentes fueron la hepatitis reactiva (alteraciones de células de Kupffer en los sinusoides hepáticos con algún foco de infiltrado de células mononucleares y polimorfonucleares en los casos de hepatitis reactiva inespecífica intensa), la esteatosis hepática y la colestasis hepática, siempre relacionadas con la sepsis. Se revisó la relación de estos patrones estructurales del hígado del paciente con sepsis grave y el daño múltiple de órganos.

Para el procesamiento de datos se utilizó el Paquete Estadístico SPSS-PC para Windows (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 15.0 y el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP).

A las variables utilizadas se les aplicó la prueba de asociación estadística Ji-cuadrado ( $X^2$ ), con un nivel de confianza de 95.0 por ciento. Se consideró asociación significativa si  $p < 0.05$  y muy significativa si  $p < 0.01$ .

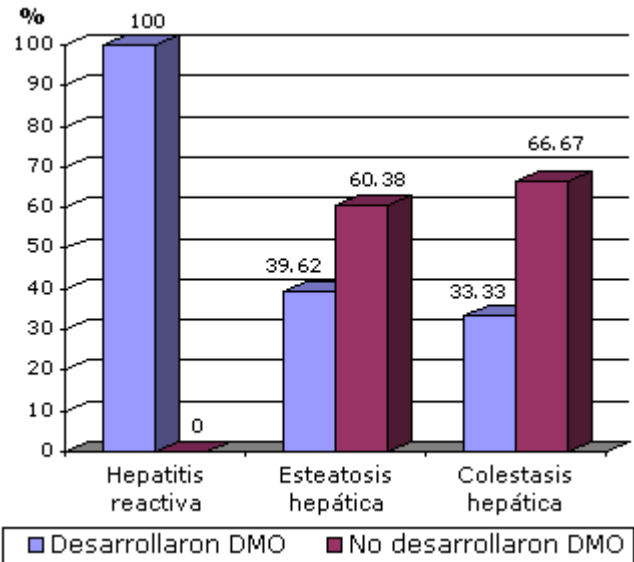
## RESULTADOS

La figura 1 representa la distribución del patrón histológico hepático en los fallecidos con sepsis y daño hepático inducido por ella en el período de 1991 a 2013. En la muestra analizada se puede observar que la hepatitis reactiva (191) ocupa el 16.70%, seguido de la esteatosis hepática macrovacuolar (106), que representa el 9.27%; el patrón que se observa con menor frecuencia es la colestasis hepática (3), con solo 6.26%. El por ciento se determinó en relación a la muestra (1 143 fallecidos con sepsis).



**Figura 1.** Distribución del patrón histológico hepático en los fallecidos con sepsis y daño hepático inducido por sepsis (%\*) en relación a la muestra (1 143) fallecidos por sepsis

Fuente: Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP)



**Figura 2.** Relación del patrón histológico hepático y el DMO en los fallecidos con sepsis (%\*) en relación al patrón histológico hepático

Fuente: Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP)

En la tabla 1 y en la figura 2 se analiza la relación que existe entre el patrón histológico hepático inducido por sepsis y el desarrollo de daño múltiple de órganos: el 100% de los fallecidos que tenían hepatitis reactiva desarrollaron daño múltiple de órganos con un  $X^2$  de Pearson de 1047.89 y una asociación estadística entre las variables muy significativa ( $p=0.00$ ) y representaron un 16.71% del total de los fallecidos que se analizaron. Los fallecidos con esteatosis hepática y colestasis hepática presentaron daño múltiple de órganos en el 39.62% y 33.33% respectivamente, con asociación estadística entre las variables muy significativa para la esteatosis, no así para la colestasis.

**Tabla 1.** Relación del patrón histológico hepático y el daño múltiple de órganos en los fallecidos con sepsis

Patrón histológico hepático	Daño múltiple de órganos				
	No.	$X^2$	p	%*	%**
Hepatitis reactiva	191	1047.89*	0.00	100	16.71
Esteatosis hepática	42	49.8678	0.00	39.62	3.67
Colestasis hepática	1	0.2812	0.59	33.33	0.08

\* $X^2$  de Pearson (%\*) en relación al patrón histológico hepático (%\*\*) en relación a la muestra (1143) fallecidos por sepsis

Fuente: Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP)

## DISCUSIÓN

El síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) se establece en la década de los años 70 con el desarrollo de las terapias intensivas y la prorrogación de la vida de los pacientes. Con posterioridad, algunos autores precisan el término y profundizan en su fisiopatología; su diagnóstico es cada vez más frecuente en los pacientes críticos.<sup>1-6</sup> La práctica sistemática de la autopsia ha permitido observar alteraciones morfológicas en fallecidos médico-legales, politraumatizados, quirúrgicos graves, sépticos y otros, que se integran en un conjunto definido como DMO.<sup>10,11</sup>

A pesar del elevado número de pacientes que fallecen con el SDMO no abundan en la literatura los trabajos relacionados con estudios de autopsias;<sup>10,11</sup> además, los que se han publicado reconocen los diagnósticos realizados con el SDMO y no establecen diferencias entre las alteraciones estructurales y las funcionales. Esto se explica por la importante disminución del número de autopsias clínicas y por un enfoque metodológico que no distingue estructura y función, que si bien están muy relacionadas, no constituyen las mismas categorías y su diferenciación y su precisión son premisas para profundizar en el objeto de estudio.<sup>10,11</sup>

Los autores Cabrera Rosell, Hurtado de Mendoza Amat, Montero González y Álvarez Santana, en una base de datos de 8 299 autopsias del Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto" del Municipio Habana del Este, de la Provincia La Habana, analizadas de forma retrospectiva de 1962 a 1985 y de forma prospectiva de 1986 a 1992, encontraron una frecuencia de 41.6% de DMO. En 1990 Montero realizó un estudio prospectivo con el criterio de un solo investigador en todos los casos y trató de evitar toda tendencia subjetiva a favor del DMO; la cifra fue 32.3% en todas las autopsias realizadas que incluyeron todas las edades y especialidades. En un trabajo prospectivo de 174 fallecidos en un semestre del año 2001 en el mismo hospital el diagnóstico del DMO estuvo presente en el 46.3% de los casos estudiados.<sup>10,11</sup>

Otros hospitales han publicado resultados investigativos sobre el tema: en el Militar "Mario Muñoz Monroy" de la Provincia de Matanzas se informó un 31.6% con DMO y en el "Comandante Manuel Fajardo" de Santa Clara, donde se realizó un control de calidad retrospectivo a 154 autopsias en un año, el por ciento de casos con DMO aumentó de 9% diagnosticados a 23.4%.<sup>11</sup>

Los datos obtenidos por el autor en este trabajo están en concordancia con lo que informa la bibliografía. La tendencia actual en el país es a mejorar la calidad en el diagnóstico de dichos trastornos estructurales. Las herramientas que se ofrecen por parte de los estudiosos del tema han servido para estandarizar el diagnóstico del DMO y mejorar en la calidad del diagnóstico post-mortem.<sup>10,11</sup>

Pudiera parecer alarmante que el 100% de los fallecidos, en quienes se encontró hepatitis reactiva, desarrollaran un DMO, pero es de esperar cuando se recuerda que esta alteración estructural de disreactividad inmunológica (hepatitis) está dentro de los pilares para el diagnóstico del DMO, además de otras como adenitis y esplenitis.<sup>10,11</sup>

Los requisitos seguidos para el diagnóstico del DMO son: la presencia de un factor causal (daño hístico severo, sepsis, choque, inmunodeficiencias, anoxia hística y

otros trastornos que puedan llevar a un paciente a un estado crítico), la disreactividad inmunológica y tres o más órganos afectados por las manifestaciones del DMO.<sup>10,11</sup> La mayoría de estos trastornos son clásicos y aparecen descritos en la revisión realizada por Montero.<sup>11</sup>

La sepsis como factor causal del DMO tiene gran implicación en el desarrollo del daño hepático. El artículo "Factores causales del daño múltiple de órganos en 11 307 autopsias realizadas en el Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", de Montero T, hace alusión a como el DMO se relaciona con los factores causales que lo desencadenan y comenta que evitar la acción de los factores causales contribuiría a prolongar la vida de los pacientes si se aplican medidas terapéuticas que atenúen la respuesta inflamatoria sistémica y el DMO, por lo que su prevención salva vidas.<sup>11</sup>

Es evidente que en la sepsis aparecen alteraciones de la estructura y de la función del hígado, esto ocurre desde los inicios del proceso séptico. El daño hepático perpetua la disfunción orgánica múltiple y, de no tomarse medidas enérgicas en la terapéutica del enfermo, puede llevarlo a la muerte.<sup>12-18</sup>

El daño hepático por sepsis es frecuente y se relaciona con el daño múltiple de órganos; todos los que presentaron hepatitis reactiva desarrollaron DMO.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López S, Doménech-Asensi P, Sansano-Sánchez TV, Acosta-Villegas F. Análisis de la insuficiencia de órganos y mortalidad en la sepsis por peritonitis secundaria. Med Intensiva [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2014];37(7):461-7. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/analisis-insuficiencia-organos-mortalidad-sepsis/articulo/S0210569112002501/>
2. Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. 2013 [citado 20 Abr 2014];43(10):273-277. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295608>
3. Kandil SB, Miksa M, Faustino EV. Control of serum glucose concentration in critical illness. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2013 [citado 29 May 2014];25(3):297-303. Disponible en: [http://journals.lww.com/copeditr/Abstract/2013/06000/Control\\_of\\_serum\\_glucose\\_concentration\\_in\\_critical.4.aspx?trendmd-shared=0](http://journals.lww.com/copeditr/Abstract/2013/06000/Control_of_serum_glucose_concentration_in_critical.4.aspx?trendmd-shared=0)
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2014];41(2):461-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>
5. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/*shock* séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. Med Intensiva [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2014];41(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912012000400003&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912012000400003&script=sci_arttext)
6. Aronsohn A, Jensen D. Hepatobiliary manifestations of critically ill and postoperative patients. Clin Liver Dis [Internet]. 2011 [citado 12 Jul 2014];15(1):183-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112000>
7. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and



- proADM in a single determination on ICU admission. Intensive Care Med [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2014]; 39(11):1945-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949703>
8. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med [Internet]. 2013 [citado 12 Jun 2014]; 369:840-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMar1208623>
  9. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012.
  10. Cabrera Rosell P, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Pérez Bomboust I, Cabrejas Acuña MO, McCook Noa L, et al. Utilidad de un sistema de puntuación para el diagnóstico del daño múltiple de órganos. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2003 [citado 12 Abr 2014]; 32(1):24-31. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v32n1/mil04103.pdf>
  11. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Iglesias Duquesne M, Walwyn Salas V, Cabrejas Acuña MO, Pérez Bomboust I. Factores causales del daño múltiple de órganos en 11 307 autopsias realizadas en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" Rev Cub Med Mil [Internet]. 2008 [citado 12 Abr 2014]; 37(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v37n1/mil07108.pdf>
  12. Vassiliadis T, Mpoumpoumaris A, Vakalopoulou S, Giouleme O, Gkissakis D, Grammatikos N, et al. Spur cells and spur cell anemia in hospitalized patients with advanced liver disease: incidence and correlation with disease severity and survival. Hepatol Res [Internet]. 2010 [citado 12 Abr 2014]; 40(2): 161-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070401>
  13. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. Br J Haematol [Internet]. 2010 [citado 21 Abr 2014]; 148(4):507-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995396>
  14. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood [Internet]. 2010 [citado 12 Abr 2014]; 116(6):878-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400681>
  15. Albayrak A, Uyanik MH, Odabasoglu F, Halici Z, Uyanik A, Bayir Y, et al. The effects of diabetes and/or polymicrobial sepsis on the status of antioxidant enzymes and pro-inflammatory cytokines on heart, liver, and lung of ovariectomized rats. J Surg Res [Internet]. 2011 [citado 12 Abr 2014]; 169(1):67-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080253>
  16. Stravitz RT, Kramer DJ. Acute liver failure. En: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012. p. 327-351.
  17. Strassburg CP, Manns MP. Liver biopsy (Quality and Use of Gun). En: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012. p. 173-183.
  18. Brunt EM. Liver biopsy interpretation. En: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012. p. 185-200.

Recibido: 21-8-2014    Aprobado: 17-7-2015

**Juan Miguel Rodríguez Rueda.** Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo Rivero". Complejo Cultural "Abel Santamaría Cuadrado". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: 206061 [juanmiguelrr@nauta.cu](mailto:juanmiguelrr@nauta.cu)