

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio anatomopatológico del hígado en 200 fallecidos con sepsis grave y grave de alto riesgo

MSc. Dr. Juan Miguel Rodríguez Rueda¹, Dra.C. Teresita de Jesús Montero González², Dr.C. Ignacio Paulino Ygualada Correa¹, MSc. Dra. Ada Nersys Consuegra Carvajal¹

¹Hospital Militar "Comandante Manuel Fajardo Rivero", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: La sepsis es una respuesta sistémica del huésped a la infección que puede conducir a sepsis grave y choque séptico. El hígado es un órgano diana del daño por la sepsis. **Objetivo:** determinar las características anatomopatológicas del hígado en los fallecidos con sepsis grave y grave de alto riesgo y relacionarlas con la localización del sitio de la infección y la presencia de íctero. **Método:** estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en 200 fallecidos por sepsis. Se determinaron los patrones histológicos del hígado y se relacionaron con la localización del sitio de la infección y el íctero y se aplicó la prueba Chi cuadrado. **Resultados:** la infiltración por mononucleares se apreció en un 79%, seguida de un 78.5% por la necrosis aislada, la dilatación sinusoidal en un 74% y con un 72.5% la hiperplasia de las células de Kupffer. El íctero se asoció con esteatosis macrovesicular ($p < 0.01$) y con migración de neutrófilos a sinusoides ($p < 0.05$) y la sepsis abdominal con la apoptosis del hepatocito y con la esteatosis microvesicular y macrovesicular. **Discusión:** la sepsis afecta directamente a las estructuras y las funciones del hígado. La sepsis intraabdominal se asoció con la apoptosis, mientras que el íctero se asoció con la esteatosis macrovesicular y con la migración de neutrófilos a sinusoides.

Palabras clave: hígado, sepsis, mortalidad

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a systemic response of host to infection that can lead to severe sepsis and septic shock. The liver is a target organ damage from sepsis. **Objective:** To determine the histopathological characteristics of the liver in those who died with severe and severe sepsis at high risk and relate them to the location of the site of infection and the presence of icterus. **Methods:** A retrospective, observational, descriptive study in 200 deaths from sepsis. Liver histological patterns were determined and related to the location of the site of infection and icterus and Chi square test was applied. **Results:** Infiltration by mononuclear was observed in 79%, followed by 78.5% isolated necrosis, sinusoidal dilatation in 74% and 72.5% with hyperplasia of Kupffer cells. The icterus was associated with macrovesicular steatosis ($p < 0.01$) and with migration of neutrophil to sinusoids ($p < 0.05$) and abdominal sepsis with apoptosis of hepatocyte and with the microvesicular and macrovesicular steatosis. **Discussion:** sepsis affects directly the structures and functions of the liver. Intra-abdominal sepsis was associated with apoptosis, while the icterus was associated with macrovesicular steatosis and with migration of neutrophil to sinusoids.

Key words: liver, sepsis, mortality

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta sistémica y deletérea del huésped a la infección que puede conducir a sepsis grave (disfunción orgánica aguda secundaria a la infección documentada o sospechada) y choque séptico (sepsis severa más hipotensión no reversible a la reanimación con fluidos).¹⁻⁴ La sepsis severa y el choque séptico son importantes problemas de salud pública que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y matan a una de cada cuatro personas, con un sostenido aumento en su incidencia.¹⁻⁷

La sepsis, por todos los eventos que desencadena afecta, de forma directa o indirecta, a la totalidad de los órganos. El hígado es un órgano diana al daño de la sepsis grave que cumple importantes funciones metabólicas, inmunológicas y depurativas de sustancias tóxicas endógenas y exógenas, que puede convertirse en un órgano causante y perpetuador de fracaso multiorgánico y que puede empeorar el pronóstico de los enfermos y aumentar la mortalidad.⁸

Al revisar los protocolos de necropsia se observa que, de forma general, el Especialista en Anatomía Patológica informa las alteraciones que desarrolla el hígado en la sepsis como 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) sin detallar otros elementos histológicos que pueden ser de gran utilidad para determinar la severidad del daño hepático. El presente trabajo surge por la necesidad de conocer las alteraciones estructurales que ocurren en el hígado de los pacientes que desarrollan sepsis grave y grave de alto riesgo. Este conocimiento dotaría al Especialista en Medicina Intensiva de una herramienta útil al tener presente que los pacientes en estos estadios de la sepsis desarrollan alteraciones hepáticas que, de no tomarse medidas energéticas en su tratamiento, pudieran llevar al paciente a la muerte. Esta premisa se sustenta en el hecho de que las alteraciones estructurales aparecen precozmente, antes de desarrollarse la manifestación funcional de la disfunción.⁸

La presente investigación se realizó con el objetivo de determinar las características anatomopatológicas del hígado en los fallecidos con sepsis grave y grave de alto riesgo y relacionarlas con la localización del sitio de la infección y la presencia de ictero.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo a 1 143 fallecidos en los que, entre los hallazgos anatomopatológicos, estuvo presente algún elemento relacionado con la sepsis en el período de enero de 1991 hasta septiembre de 2013 en el Hospital Militar Clínico Quirúrgico Docente "Comandante Manuel Fajardo Rivero" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara. La muestra quedó constituida por 200 fallecidos que cumplieron con los criterios de inclusión:

- fallecidos como consecuencia de sepsis grave o grave de alto riesgo
- no tener diagnóstico clínico o anatomopatológico de tumor hepático, cirrosis hepática, alcoholismo o hepatopatía infecciosa.

Se revisaron las láminas histológicas del tejido hepático que permanecían conservadas en el Departamento de Anatomía Patológica del hospital, coloreadas con la técnica de hematoxilina y eosina, pero esta vez se realizó un informe descriptivo y se utilizaron los patrones histológicos relacionados con el daño del hígado por la sepsis, seleccionados de la revisión bibliográfica revisada previamente, con los que se confeccionó un modelo de observación. Después del análisis histológico del tejido hepático se realizó la revisión de los expedientes clínicos de los fallecidos de los que se recopilaron variables clínicas de interés para el estudio (localización del sitio de la infección y el íctero).

Las variables categóricas como la presencia de íctero y la localización del sitio de la infección fueron contrastadas con cada variable anatomopatológica encontrada en el hígado por medio de la prueba no paramétrica Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se observa en la tabla 1 la distribución de las características anatomopatológicas del hígado de los pacientes en estudio. La infiltración por mononucleares se presentó en un 79% de los pacientes, seguida de muy cerca, con un 78.5%, por la necrosis aislada, luego por la dilatación sinusoidal en un 74% y con un 72.5% la hiperplasia de las células de Kupffer entre las cuatro características anatomopatológicas más frecuentes. Dentro de las de menor frecuencia están la colangitis en (1%) y la migración de neutrófilos al espacio pericelular (2.5%).

Tabla 1. Características anatomopatológicas del hígado de los pacientes

Características anatomopatológicas	No.	%
Colangitis	2	1
Migración de neutrófilos hacia el espacio pericelular	5	2.5
Inflamación portal	15	7.5
Inflamación centrolobular	17	8.5
Necrosis centrolobulillar	23	11.5
Apoptosis del hepatocito	81	40.5
Hemorragia	89	44.5
Esteatosis macrovesicular	91	45.5
Migración de neutrófilos a sinusoides	107	53.5
Esteatosis microvesicular	118	59
Colestasis canalicular	120	60
Hiperplasia de las células de Kupffer	145	72.5
Dilatación sinusoidal	148	74
Necrosis aislada	157	78.5
Infiltración portal por mononucleares	158	79

Fuente: guía de observación

En la tabla 2 se relacionó el íctero con cada una de las variables anatomopatológicas descritas y, en este caso, se asoció de manera muy significativa con esteatosis macrovesicular ($p < 0.01$) y de manera significativa con migración de neutrófilos a sinusoides ($p < 0.05$). Se observa que en el caso de la esteatosis macrovesicular y la migración de neutrófilos a sinusoides los siete pacientes que presentaron íctero mostraron también estas características

anatomopatológicas del hígado. Otro detalle importante de esta tabla es que de los 118 pacientes con esteatosis microvesicular ninguno presentó íctero.

Tabla 2. Características anatomopatológicas según presencia de íctero

Características anatomopatológicas	Presencia de Íctero No. (%)		p
	No (n=193)	Si (n=7)	
Inflamación portal	15 (7.8)	0 (0)	1
Infiltración portal por mononucleares	154 (79.8)	4 (57.1)	0.162
Migración de neutrófilos hacia el espacio pericelular	5 (2.6)	0 (0)	1
Hiperplasia de las células de Kupffer	140 (72.5)	5 (71.4)	1
Apoptosis del hepatocito	79 (40.9)	2 (28.6)	0.703
Esteatosis microvesicular	118 (61.1)	0 (0)	0.002
Esteatosis macrovesicular	84 (43.5)	7 (100)	0.004
Necrosis centrolobulillar	23 (11.9)	0 (0)	1
Colangitis	2 (1)	0 (0)	1
Colestasis canalicular	118 (61.1)	2 (28.6)	0.118
Inflamación centrolobular	17 (8.8)	0 (0)	1
Hemorragia	86 (44.6)	3 (42.9)	1
Necrosis aislada	152 (78.8)	5 (71.4)	0.644
Dilatación sinusoidal	143 (74.1)	5 (71.4)	1
Migración de neutrófilos a sinusoides	100 (51.8)	7 (100)	0.016

Fuente: guía de observación

En este trabajo el foco séptico más frecuente presentado fue el abdominal. Al relacionar cada variable anatomopatológica con sepsis abdominal se observa que se relacionaron, de manera significativa, la apoptosis del hepatocito y, de manera muy significativa, con la esteatosis microvesicular y la esteatosis macrovesicular. En la tabla 3 también se evidencia que la esteatosis microvesicular fue más frecuente en los pacientes que no presentaban la característica estudiada, en este caso, la sepsis abdominal: 69.2% contra un 40%. Para el resto de las variables

Tabla 3. Características anatomopatológicas según la localización del sitio de la infección

Características anatomopatológicas	Sepsis abdominal No. (%)		p
	No (n=134)	Si (n=66)	
Inflamación portal	11 (8.2)	4 (6.1)	0.582
Infiltración portal por mononucleares	99 (76.2)	59 (84.3)	0.206
Migración de neutrófilos hacia el espacio pericelular	2 (1.5)	3 (4.5)	0.346
Hiperplasia de las células de Kupffer	90 (69.2)	55 (78.6)	0.186
Apoptosis del hepatocito	44 (33.8)	37 (52.9)	0.01
Esteatosis microvesicular	90 (69.2)	28 (40)	0.00
Esteatosis macrovesicular	50 (38.5)	41 (58.6)	0.008
Necrosis centrolobulillar	12 (9)	11 (16.7)	0.244
Colangitis	2 (1.5)	0 (0)	0.543
Colestasis canalicular	81 (62.3)	39 (55.7)	0.369
Inflamación centrolobular	7 (5.2)	10 (15.2)	0.059
Hemorragia	62 (47.7)	27 (38.6)	0.235
Necrosis aislada	102 (78.5)	55 (78.6)	1
Dilatación sinusoidal	91 (70)	57 (81.4)	0.092
Migración de neutrófilos a sinusoides	74 (56.9)	33 (47.1)	0.234

Fuente: guía de observación

que se asociaron de manera significativa con la sepsis abdominal el por ciento de casos fue mayor para los que tenían la característica que para los que no la tenían.

DISCUSIÓN

La biopsia hepática constituye un excelente método diagnóstico en el espectro de la enfermedad hepática. Para algunos autores la biopsia hepática no es considerada como el método más indicado debido al error de muestreo y a las variaciones interobservador; sin embargo, es considerada por muchos el método de elección.⁹

En los estudios de Casado y Payo se describe que el sistema hepático durante la sepsis es afectado entre el 6% y el 90% de aparición y se observan movimientos de transaminasas, aumento de bilirrubinas y, en algunos casos, la disminución de albúmina sérica y se asocia también a la disminución de factores de coagulación, además de considerarse como el mejor predictor de la función hepática a los valores de bilirrubinas asociada a la disminución del sistema hepático en excretar su metabolismo.^{10,11} Estos datos son concordantes con lo encontrado en la serie revisada para la realización de esta investigación. Es preocupante que en el actuar diario del médico no se tenga una visión más amplia del problema y solo se haga énfasis en el estudio de la función hepática cuando ya son evidentes en la clínica los signos de disfunción.

Pocos artículos en el mundo hacen referencia a los hallazgos histológicos del hígado en los pacientes fallecidos por sepsis. Gómez Tello hace una descripción a nivel histológico en la que pueden observarse hiperplasia de las células de Kupffer, infiltrados portales por mononucleares y obstrucción de los sinusoides hepáticos por agregados celulares, disminución del flujo sanguíneo y del área vascular efectivos. La isquemia, y sobre todo la lesión celular por mediadores y neutrófilos, origina en el canalículo biliar desaparición de las vellosidades, afectación de su mecanismo contráctil y ocupación de su interior con material celular. Todos estos fenómenos conducen a hipoperfusión, exfoliación endotelial, migración de neutrófilos, finalmente, a la apoptosis de hepatocitos circundantes y esteatosis.⁸

Estos hallazgos coinciden con los resultados de la presente investigación, en la que ocuparon mayor frecuencia la infiltración mononuclear, la necrosis aislada, la dilatación sinusoidal y la hiperplasia de células de Kupffer.

Debe recordarse que además de la injuria hepática ocasionada por la sepsis también las drogas pueden causar cualquier tipo de lesión en el hígado: necrosis hepatocelular, hepatitis y colestasis. Estos son algunos de los patrones de injuria hepática que deben generar un grado importante de sospecha, especialmente si no se ha determinado ninguna otra explicación para las lesiones presentes en la biopsia.¹²

En la serie estudiada solo siete pacientes presentaron íctero durante su evolución en la Unidad de Cuidados Intensivos previo a su fallecimiento. Estos resultados se corresponden con lo descrito por Lovesio, que plantea que "la ocurrencia de lesión hepática varía marcadamente en los distintos estudios. Una razón sería que la

hiperbilirrubinemia de poca magnitud y el aumento de las enzimas hepáticas pueden pasar desapercibidos en pacientes sin ictericia clínica. Cuando se define por una hiperbilirrubinemia de bajo grado y un aumento moderado de las enzimas hepáticas, la lesión hepática es tan común como la falla pulmonar y la renal. La lesión hepática ha sido investigada en pacientes críticos, pero pocos estudios han incluido solo pacientes sépticos. Los criterios utilizados para definir la lesión hepática son la ictericia, la hiperbilirrubinemia, el aumento de la concentración plasmática de aminotransferasas, la fosfatasa alcalina o la lactodeshidrogenasa y la disminución de la concentración de albúmina sérica. Un aumento desproporcionado de la concentración plasmática de bilirrubina total, en comparación con el aumento de las aminotransferasas, es característico de los pacientes sépticos".¹³

En este trabajo la ictericia se asoció con la esteatosis hepática macrovesicular y con la migración de neutrófilos a sinusoides, pero al observar este patrón histológico en la totalidad de la muestra se observa que se presenta de manera frecuente (tabla 1). En una investigación realizada por Koskinas se informa que el 73.3% de la serie presentó esteatosis hepática.¹⁴ Estos resultados no coinciden con los del autor, pues en el presente estudio se aplicaron criterios que excluyeron causas conocidas de hígado graso.

Talwani informó que la esteatosis hepática fue el hallazgo más frecuente encontrado en su serie, con un 15.1%, que tenía una ligera preferencia por el sexo femenino entre los 31 y 50 años de edad.¹⁵

Al revisar la literatura científica frecuentemente se describe que el sitio, el tipo y la magnitud de la infección que origina la sepsis grave tiene importancia en el pronóstico. En adultos se observa mayor mortalidad en infecciones pulmonares, abdominales y del sistema nervioso central al compararla con las originadas en la piel, los tejidos blandos o el foco genitourinario.¹⁶ Estos resultados concuerdan con los encontrados en esta investigación.

Cuando un paciente desarrolla sepsis como resultado de una infección abdominal un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son cruciales para la adecuada evolución.¹⁷ La sepsis puede empeorar la función hepática mediante la liberación del lipopolisacárido bacteriano (LPS)^{18,19} y por la isquemia que surge con los distintos cambios hemodinámicas. El LPS es capaz de inducir la apoptosis hepatocitaria mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).²⁰ En la presente investigación los patrones histológicos del hígado de sepsis que más se relacionaron con el foco de sepsis abdominal fueron la esteatosis y la apoptosis, lo que coincide con lo que se informa en la literatura revisada.

La sepsis afecta directamente a las estructuras y a las funciones del hígado; es el foco séptico intraabdominal el más frecuente encontrado en esta serie; el íctero se asoció con la esteatosis macrovesicular con la migración de neutrófilos a sinusoides y la apoptosis del hepatocito se relacionó con la presencia del foco séptico abdominal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saez E, Araya I. Guías chilenas de manejo de la sepsis grave y el shock séptico [Internet]. 2013 [citado 4 Nov 2014]. Disponible en:

- http://www.medicina-intensiva.cl/web/docs/guias_manejo_sepsis_2013.pdf
2. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the surviving sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 [citado 5 Abr 2011]; 38(4): 1036-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154597>
 3. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* [Internet]. 2011 [citado 5 Abr 2014]; 127(6): e1585-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576304>
 4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 [citado 5 Abr 2014]; 38(2): 367-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035219>
 5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Djillali A, Gerlach H, Steven M O, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 [citado 5 Abr 2014]; 41(2): 580-637. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>
 6. Villagómez-Ortiz A, Medellín R, Trujillo N, Méndez R, Guzmán R, Rosas V, et al. Uso de proteína C activada en el tratamiento de sepsis grave o choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* [Internet]. 2013 [citado 5 Abr 2014]; 27(3): 153-171. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2013/ti133e.pdf>
 7. Vogel TR. Update and review of racial disparities in sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2012 [citado 5 Abr 2014]; 13(4): 203-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913281>
 8. Gómez Tello V. El hígado en la sepsis. *Rev Electrón Med Inten* [Internet]. 2004 [citado 12 Jun 2014]; 4(12): [aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2004/12/REMIC23.htm>
 9. Acosta M, Mejías L, Ruiz M. Espectro morfológico de la biopsia hepática. *Gen* [Internet]. 2013 [citado 7 May 2014]; 67(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0016-35032013000100003&script=sci_arttext
 10. Casado Flores J, Mora E. Fracaso y disfunción multiorgánica. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1996 [citado 7 May 2014]; 45: 563-569. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/45-6-2.pdf>
 11. Payo PR, Serrano A. Manejo inicial de la sepsis-shock séptico pediátrico. *Bol Pediatr* [Internet]. 2006 [citado 10 May 2014]; 46(supl.1): 107-112. Disponible en: https://www.sccalp.org/documents/0000/0184/BolPediatr2006_46_supl1_107-112.pdf
 12. Solís-Muñoz P. Fallo hepático agudo sobre crónico y factores pronósticos: momento de una nueva evaluación. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2011 [citado 7 May 2014]; 103(4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082011000400001&script=sci_arttext&tlng=es
 13. Lovesio C. El hígado en el paciente séptico [Internet]. 2011 [citado 29 May 2014] Disponible en: <http://listas.red.sld.cu/pipermail/gastro/2011-July/000081.html>
 14. Koskinas J, Gomas IP, Tiniakos DG, Memos N, Boutsikou M, Garatzioti A, et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: A clinico-pathological study. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 [citado 7 May 2014]; 14(9): 1389-1393. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693687/>

15. Talwani R, Gilliam BL, Howell C. Infectious diseases and the liver. Clin Liver Dis [Internet]. 2011 [citado 7 May 2014];15(1):111-130. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660095/>
16. Rodríguez Campos M, Juárez Salgado JI, García Camacho AS, Quintana Cuellar M, Albores Torres JM, Conde Mercado JM. Síndrome de disfunción orgánica múltiple [Internet]. [citado 12 Dic 2013]. Disponible en: <http://cort.as/bSFj>
17. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med [Internet]. 2010 [citado 7 May 2014]; 38(2): 367-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035219>
18. Roller J, Laschke MW, Scheuer C, Menger MD. Heme oxygenase (HO)-1 protects from lipopolysaccharide (LPS)- mediated liver injury by inhibition of hepatic leucocyte accumulation and improvement of microvascular perfusion. Langebecks Arch Surg [Internet]. 2010 [citado 7 May 2014];395(4):387-394. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237939>
19. Zhu JH, Lei XG. Lipopolysaccharide-induced hepatic oxidative injury is not potentiated by knockout of GPX1 and SOD1 in mice. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2011 [citado 7 May 2014];404(1):559-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145306>
20. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Lancet [Internet]. 2010 [citado 7 May 2014];376(9736):190-201. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638564>

Recibido: 21-8-14

Aprobado: 2-6-15

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