

Monografía

Posible patogenia de falla hepática en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SIRS

Celia Mireya Rodríguez Martínez¹¹Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda" ISSSTE

Resumen

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es un proceso inflamatorio sistémico secundario a una infección confirmada (sepsis), o bien a otros procesos no infecciosos como pancreatitis, isquemia, choque hemorrágico, etc. Depende de la capacidad del organismo para responder a estas agresiones, derivado de la respuesta inmunológica y otros factores que confieren protección.

Existen estudios en ratas y perros donde se encontró una disminución del flujo sanguíneo hepático, desconociéndose aún los mecanismos desencadenantes de alteraciones en la función hepática, pero quizá secundarios a hipoxia e hipoperfusión tisulares.

La presente revisión trata de establecer los posibles mecanismos patogénicos de disfunción hepática en el SIRS, y con ello entender la importancia que tiene en el desarrollo de este síndrome.

Palabras clave: *Choque séptico, falla orgánica múltiple.*

Summary

The systemic inflammatory response syndrome is a generalized inflammatory process secondary to sepsis or other non-infectious conditions such as pancreatitis, haemorrhagic shock, ischemia or others. It is related with the body's capacity to react to those aggressions, the immunologic response and other protective factors.

Studies on rats and dogs have found a diminished hepatic blood flow, although the exact trigger mechanisms are not known yet, but could involve hypoperfusion and hypoxia. In the present paper all possible pathogenic paths to liver dysfunction in SIRS are reviewed.

Key words: *Septic shock, multiple organic failure.*

Introducción

Sepsis es un término muy antiguo, derivado del griego "Sepsin" que significa "hecho podrido", y se refiere a una respues-

ta sistémica a la infección, un conjunto de signos clínicos tales como fiebre, taquicardia y taquipnea, derivados de un aumento del metabolismo celular con incremento de los requerimientos de insulina y de O₂; asociado también a leucocitosis y signos biológicos de inflamación.¹

En 1992 se propone el término "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, (SIRS)"¹⁻³ para describir cambios inflamatorios que pueden ocurrir en pacientes con diversos desórdenes aparte de la infección como son: pancreatitis, isquemia, trauma múltiple, choque hemorrágico y daño orgánico mediado inmunológicamente.

Hasta hace 30 años, el SIRS, choque séptico y falla orgánica múltiple, fueron raramente descritos, posiblemente por subregistro de casos, falta de diagnóstico por escaso desarrollo de la tecnología médica, ya que era difícil mantener con vida a pacientes con enfermedad o daño orgánico severo.^{2,4}

El choque séptico es una etapa evolutiva del SIRS y se reconoce por hipotensión persistente secundaria a daño endotelial sistémico, a pesar de una adecuada reposición de líquidos parenterales, pero con prolongada hipoperfusión y disfunción orgánica.³ El síndrome de falla orgánica múltiple (MODS) es una insuficiencia extrema de varios órganos en pacientes con SIRS, que indica la severidad y naturaleza de esta entidad.^{2,3}

Fisiopatología

El SIRS usualmente se inicia con una infección o daño localizado, al producirse, *in situ*, endotoxinas y enterotoxinas; mientras que los macrófagos liberan citoquinas, factor activador plaquetario (PAF), eicosanoides y se altera la función de los linfocitos T y B.

Además de las endotoxinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y probablemente otros mediadores, son también capaces de iniciar la cascada del SIRS. Coincidentemente, la prostaglandina E₂ (PGE₂) favorece la capacidad de los macrófagos para liberar citoquinas y otros mediadores y se altera la actividad de las células T para restaurar la homeostasis. El endotelio tiene un elaborado sistema de defensa, los macrófagos y células T que son capaces de secretar factor de

necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas 1 y 6 (IL-1 y 6), factor activador plaquetario (PAF), metabolitos del ácido araquidónico, factor relajante derivado del endotelio (EDRF) y endotelina 1. Los efectos iniciales de los mediadores pueden ser benéficos, el daño endotelial se repara y los pacientes se recuperan. La causa de la hipotensión no es clara, pero puede estar ocasionada por los efectos de muchos de estos mediadores en el corazón, especialmente el TNF- α , y la sustancia depresora del miocardio que aumenta la liberación de ERDF, bradiquinina o ambas. Cuando persiste la hipotensión, se denomina choque séptico. En algunos lugares endoteliales, la inflamación puede estar inhibida y la homeostasis restaurada; en otros sitios, la destrucción endotelial puede continuar ocasionando la falla orgánica.⁴

Cuando ocurre suficiente daño endotelial, las bacterias penetran a la corriente sanguínea, por ejemplo en el tracto gastrointestinal; la migración bacteriana puede favorecer la liberación de mediadores adicionales que llegarán a la glándula hepática a través de la vena porta y afectarán el sistema retículo- endotelial.⁵

Falla hepática en el SIRS

La falla metabólica hepática comienza a ser involucrada en la patogénesis del MODS, por la amplia interrelación entre el hígado y el músculo esquelético a través del catabolismo proteico⁶ ocasionado por degradación de proteínas musculares que son tomadas por el hígado para la síntesis de proteínas, originando un incremento de la ureagénesis hepática.⁷ Es así como el hígado es considerado el órgano central de la regulación sistémica metabólica y que el deterioro de su metabolismo energético es muy acentuado en pacientes susceptibles a MODS.^{8,9}

Numerosos investigadores mencionan que la insuficiencia hepática puede ser secundaria a sepsis severa: el incremento en el metabolismo hepático que se observa en pacientes con SIRS, asociado a hipoxia tisular^{5,10} debida a la disminución del flujo sanguíneo hepático reportado previamente explicaría la secuencia de pasos. En 1990, Dahn y col, informaron que en pacientes con SIRS, observaron un aumento en el gradiente sanguíneo hepático y una disminución en el lecho esplácnico, mediante la administración intravenosa de verde de indocianina y galactosa fenómeno que no ocurrió en un grupo control.¹⁰ Dos años después, 1992 Wann y col, induciendo SIRS en un grupo de ratones machos por ligadura y punción del ciego, demostraron que el flujo sanguíneo hepático aumentó en un 19% y 24% en un término de cinco horas con depresión de la función hepatocelular que no pudo corregirse con soluciones cristaloides, confirmando que esto ocurre durante la fase temprana e hiperdinámica del SIRS.¹²

Desde 1985, West y col, habían demostrado que los productos bacterianos que circulan durante el SIRS podían des-

encadenar profundas alteraciones en la función hepática mediadas por macrófagos, ya que al cultivar hepatocitos con células de Kupffer sin productos bacterianos se elevó la síntesis de proteínas hepatocelulares, pero ésta se bloqueó al adicionar endotoxinas de *E. coli* inactivada por gentamicina; y dado que las células de Kupffer forman parte del sistema retículo- endotelial, y por lo tanto son responsables de la depuración de bacterias y endotoxinas contenidas en la sangre, su estudio demuestra que la respuesta de estas células a los productos microbianos circulantes puede afectar también la función de los hepatocitos contiguos y a las células endoteliales.^{5,13,14}

Por otra parte, Goya y col, demostraron posteriormente un gran acúmulo de neutrófilos en los sinusoides del hígado durante el SIRS, con liberación de posibles mediadores químicos (radicales libres del O₂, enzimas lisosomales y metabolitos del ácido araquidónico), que contribuyen al daño hepático, como se demostró más tarde en 1993 con un grupo de ratas a las que se provocó la condición experimentalmente y presentaron 24 h después, acúmulo de neutrófilos en el espacio sinusoidal; esto coincidió con elevación de las transaminasas y de la concentración de LTB-4 y TNF en el sobrenadante de macrófagos hepáticos. Esto confirma que las células de Kupffer contribuyen al daño hepático por producción de mediadores químicos con atracción de neutrófilos al hígado (quimiotaxis) a través del LT-B4, y éstos a su vez liberan enzimas lisosomales (elastasa y mieloperoxidasa) que producen más daño hepatocelular.¹³

El consumo de O₂ dependiente del flujo, ha sido identificado como un hallazgo común en pacientes con SIRS y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SIRPA), probablemente secundario a un defecto en el metabolismo celular, microembolización capilar o perfusión microcirculatoria alterada, aunque ninguno explica adecuadamente la fisiopatología. Se conoce además que el sistema esplácnico exhibe un perfil hipermetabólico y es más susceptible de isquemia. Steffes y col, observaron en pacientes con SIRS, que la concentración de O₂ hepático venoso fue aproximadamente 15 a 20% menor que la venosa esplácnica, especialmente en pacientes con concentraciones séricas elevadas de lactato lo que revela que tanto el hígado como el lecho esplácnico sufren de isquemia o disfunción durante el SIRS.¹⁵

El SIRS, como ya se mencionó antes, ocasiona un catabolismo muscular y liberación de aminoácidos que sobrecarga la síntesis proteica y la producción de lactato con incremento en la gluconeogénesis y ureagénesis. Todo esto compete en la utilización de la energía del ATP y de la energía intermedia, del aspartato y el glutamato, por lo que la alteración en el metabolismo de los carbohidratos son caracterizados por un incremento en la gluconeogénesis refractaria a glucosa exógena, incremento en la producción de lactato a piruvato, hiperglucemia, reducción en la oxidación de glucosa, incremento en las concentraciones de insulina y glucagón y elevación en

la relación glucagón/insulina;^{5,7} proceso, a su vez seguido de una alteración del metabolismo de los lípidos con cambios específicos en el perfil hepático de fosfolípidos y lípidos neutrales, para después manifestarse en una disminución en la concentración de lípidos séricos, principalmente colesterol.^{11,16}

La asociación de hiperbilirrubinemia e infección bacteriana no hepática ha sido descrita inicialmente en infantes con septicemia de bacterias gramnegativas.¹⁷ En estudios recientes, se han documentado alteraciones en los mecanismos de excreción hepática, síntesis y funciones microsomales, y colestasis,¹⁷ que se desarrolla pocos días después de la bacteremia, con hepatomegalia en el 50% de los pacientes e ictericia de patrón mixto en el 65% de los mismos.

Quale y col, en 1988 reportó en conejos¹⁷ la presencia de hepatitis reactiva con infiltración histiocítica y linfocítica en espacios porta sin incremento de las bilirrubinas, transaminasas o fosfatasa alcalina, después de 24 h de bacteremia; pero en ese mismo estudio, en una muestra de 36 pacientes con SIRS, el 80% presentó hiperbilirrubinemia con trombocitopenia, comparado con el 21% del grupo control; concluyéndose que la hiperbilirrubinemia se podría deber a colestasis intrahepática, que afectaría la fluidez y permeabilidad de membranas canaliculares e inhibición de la bomba Na-K ATPasa.^{5,17}

Dado que existen trastornos en la circulación y función hepatocelular dependientes de O₂, las concentraciones de transaminasas pueden elevarse discretamente, pero usualmente sus valores no van más allá de dos a tres veces lo normal;⁵ sin embargo, Doi y col, en 1993 demostraron una transaminasemia mayor de hasta seis veces por arriba del grupo control.¹³

Aparte se ha mencionado que los pacientes con SIRS, pueden manifestar síntomas de encefalopatía, incluyendo agitación, irritabilidad, somnolencia, confusión, obnubilación, estupor y coma, hasta en el 23% de los pacientes y que ello se acompaña de un 40% de mortalidad, según Sprung y col,¹⁸ lo que sugiere una patogénesis metabólica similar a la encefalopatía hepática común; sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes con SIRS existe un incremento importante de las concentraciones de feniletilamina, que es una amina producida por la descarboxilación endógena de la fenilalanina en el tejido muscular o a nivel intestinal por la flora bacteriana, pero este metabolito no se ha encontrado en pacientes con encefalopatía hepática.¹⁹

La síntesis defectuosa de proteínas hepáticas ocasiona una formación insuficiente de factores de la coagulación y fibrinolíticos lo que se expresa clínicamente en alteración en el tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina.⁵ Esta disminución en proteínas específicas, o alteradas en su estructura química, puede combinarse con deficiencia de la antitrombina III (AT III) y resistencia a la proteína C activa (RPCa), que podrían inducir el cuadro de coagulación intravascular diseminada, una complicación frecuente del SIRS con pronóstico fatal en un número importante de pacientes.^{18,19}

Discusión

La glándula hepática es capaz de destruir agentes infecciosos provenientes de la circulación sistémica, mediante la actividad de las células de Kupffer, una gran defensa inmunológica, por lo que puede considerarse como el órgano central de la regulación metabólica sistémica.

Doi y col, sugieren que los macrófagos hepáticos inician la agregación de neutrófilos con la subsecuente producción de mediadores químicos como el LT-B4 y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα). Estos mediadores y otras citoquinas, son inicialmente benéficos pero, al continuar actuando, llevan seguramente a la disfunción del hígado y como éste es el órgano central del metabolismo durante el SIRS, llevará a la insuficiencia de todo el sistema del individuo.

En una publicación previa mostramos resultados que sugieren que la glándula hepática es la primera en afectarse aún antes de manifestarse daño endotelial sistémico y que esa alteración puede detectarse mediante la determinación de parámetros sanguíneos de la función hepática.²⁰ Se puede concluir pues que el órgano al que hay que preservar su funcionalidad para disminuir la mortalidad del individuo durante el SIRS, es sin duda, el hígado.

Referencias

1. Venceny JL, Bihari D. Sepsis severe or sepsis syndrome; Need for clarification. *Intensive Care Med* 1992; 18: 255-257.
2. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung ChL. The ACCP-SCCM. Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. *CHEST* 1992; 101: 06:1481-82.
3. Members of the American College of Chest Physician Society of Critical Care Medicin Consensus Conference Committee. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for de use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Med* 1992; 20(6): 864-73.
4. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
5. Anderson GL, Johnson DJ. Splanchnic resuscitation. A Strategy for preventing live failure in sepsis. *New horizons* 1993; 1(2): 353-59.
6. Kiuchi T, Yamaguchi T, Takada Y et al. Hepatomuscular Failure in septic catabolism: Altered muscular response to plasma proteolytic factors in decreased hepatic mitochondrial redox potential. *Surgery* 1991; 109(2): 182-9.
7. Ohtake Y and Clemens MG. Interrelationship between hepatic ureagenesis and gluconeogenesis in early sepsis. *Am J Physiol* 1991; 260(3 Pt 1): E453-58.
8. West MA, Keller GA, Hyland BJ, et al. Hepatocyte function in sepsis: Kupffer cells mediate a biphasic protein synthesis response in hepatocytes after exposure to endotoxin or Killed *Escherichia coli*. *Surgery* 1985; 983: 388-95.
9. Wang PBA, and Ayala A. Hepatocellular dysfunction persists during early sepsis despite increased volume of crystalloid resuscitation. *The journal of trauma* 1992; 32(3): 389-97.
10. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, et al. Hepatic bool flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis. *Surgery* 1990; 107(3): 295-301.

11. Hasselgren PO, Jagenburg R, Karlstrom L et al. Changes of protein metabolism in liver and skeletal muscle following trauma complicated by sepsis. *J Trauma* 1984; 24(3): 224-8.
12. Fourrier F, Chopin C, Gouandemand J et al. Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, Protein C and Protein S deficiencies. *CHEST* 1992; 101(3): 816-23.
13. Doi F, Goya T and Torisu M. Potential role of hepatic macrophages in neutrophil-mediated liver injury in rats with sepsis. *Hepatology* 1993; 17(6): 1086-94.
14. Klinik JM, Krakenhaus HS. AT-III in septicaemia with DIC. *Intensive Care Med* 1993; 19: S16-18.
15. Steffes CHP, Danh MS and Lange MP. Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. *Arch Surg* 1994; 129(1): 46-52.
16. Harkema JM, Gorman MW, Bieber LL et al. Metabolic interaction between skeletal muscle and liver during bacteremia. *Arch Surg* 1988; 123(11): 1415-19.
17. Quale JM, Mandel LJ, Bergasa NV et al. Clinical significance and pathogenesis of hyperbilirubinemia associated with *Staphylococcus aureus* septicaemia. *Am J Med* 1988; 85(5): 615-8.
18. Sprung ChL, Peducci PN, Shatney CH et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Critical Care Med* 1990; 18(08): 801-06.
19. Mizock BA, Sabelli HC, Dubin A et al. Encephalopathy septic. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 1990; 150(02): 443-9.
20. Rodríguez MM, Valero GJ, Roldán VA. Liver metabolic disorders in the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Rev Fac Med UNAM* 1996; 39(4): 134-8.