

Artículo Original

Trastornos metabólicos hepáticos en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

Mireya Rodríguez Martínez, José Valerio González, Roldán Vences Alejandro

Medicina Interna, Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda", ISSSTE

Resumen

Numerosos estudios han reportado una declinación del flujo sanguíneo hepático durante la infección grave; el objetivo de esta investigación fue determinar los cambios en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) observadas durante el desarrollo de SIRS. Fue un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de enero 1994 a junio de 1995, sobre enfermos con dos criterios clínicos de SIRS, que desarrollaron finalmente choque séptico. Se excluyeron pacientes con diferentes formas de insuficiencia hepática previa y complicaciones. Fueron evaluadas diferentes variables clínicas y de laboratorio. Se analizó el estudio con la media aritmética, desviación estándar, riesgo relativo, T de students, chi cuadrada (χ^2) y prueba de probabilidad de Fisher para establecer diferencias estadísticas entre pacientes con y sin SIRS. El grupo con SIRS (9 mujeres y 6 hombres), con un promedio de edad de 66.4 años, tuvieron un promedio de estancia hospitalaria de 12 ± 9.38 días y mortalidad del 73.33%. Se elevaron las bilirrubinas totales ($P < 0.0005$), la fosfatasa alcalina ($P < 0.05$) tiempo de protrombina (TP) ($P < 0.02$), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) ($P < 0.01$) y colesterol ($P < 0.05$). Posteriormente se agregaron la transaminasa glutámica-oxaloacética (TGO) o (AST) ($P < 0.05$) y albúmina ($P < 0.01$). El promedio de dos parámetros de las PFH alteradas se relacionó con la presencia de SIRS ($P < 0.001$). Por lo anterior, sugerimos que estos parámetros sean monitorizados en pacientes con riesgo de desarrollar SIRS.

Abstract

Many studies have evidenced a decline in liver blood flow during severe infection. The present research was aimed at determining the changes in liver function tests observed during the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The study was retrospective, observational and longitudinal covering the period from January 1994 to June 1995 in patients with two clinical SIRS criteria, and who eventually developed septic shock. We excluded patients with previous liver failure or complications. We analyzed diverse clinical and laboratory variables. Arithmetic me-

dian, standard deviation, relative risk, Student's test, chi square and Fisher's probability test were used to analyze and establish the statistical differences among patients with and without SIRS. The SIRS group (9 women and 6 men), average age of 66.4 years, had an average hospital stay of 12 ± 9.38 days, and a mortality rate of 73.33%. Increased were: total bilirubin ($P < 0.0005$), alkaline phosphatase ($P < 0.05$), prothrombine time ($P < 0.02$), partial thromboplastine time ($P < 0.01$) and cholesterol ($P < 0.05$). Later on glutamic oxaloacetic transaminase ($P < 0.05$) and albumin ($P < 0.01$) also increased. The average of two altered liver function parameters correlated with SIRS ($P < 0.001$). Therefore, we suggest that these parameters must be monitored in patients at risk for SIRS.

Introducción

El concepto de sepsis como la respuesta sistémica a la infección ha dado origen a interpretaciones diversas;¹⁻³ sin embargo el Colegio Americano de Médicos de Tórax y de la sociedad Médica de Cuidados Intensivos proponen el término de "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" (SIRS) para describir un proceso inflamatorio sistémico secundario tanto a procesos infecciosos como a otros padecimientos que incluyen pancreatitis, isquemia, choque hemorrágico, etcétera.

Durante años se pensó que hablar de sepsis, era hablar de bacteremia o endotoxemia por agentes gramnegativos;² sin embargo, en la actualidad, frecuentemente no se localizan los sitios infecciosos primarios que ocasionan el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica, denominada entonces como "enfermedad oculta",¹⁻⁴ sino que se trata de otras condiciones patológicas no infecciosas que desencadenan la respuesta y no se logra demostrar agentes infecciosos.

Se sabe que la capacidad del organismo para responder a agresiones, depende principalmente de la respuesta inmunológica del individuo, que existen factores diversos que comprometen esta función y que en casos graves puede afectar la vida del paciente. Por ejemplo, Bone⁴⁻⁶ asegura que es sumamente frecuente el desarrollo de SIRS en pacientes

ancianos, en aquellos con enfermedades preexistentes como cirrosis, esplenectomizados, diabéticos, insuficientes renales y cardiopatas, entre otras causas.

La glándula hepática es capaz de destruir a los agentes infecciosos provenientes de la circulación sistémica, mediante la actividad de las células de Kúpffer, fagocíticas por excelencia, pero cualquier trastorno de perfusión de las mismas puede ocasionar daños serios y funcionamiento metabólico inadecuado, local y sistémico,^{4,5} con graves alteraciones bioquímicas. Con respecto al metabolismo hepático, numerosos estudios han reportado un aumento en el flujo sanguíneo que va en proporción a las fases iniciales de la sepsis, para declinar después en fases avanzadas.⁷⁻⁹ Las alteraciones van desde cambios isquémicos hasta necrosis centrolobulillar,⁹ lo que explica los cambios en las pruebas de funcionamiento hepático que pueden servir para monitorear el riesgo de cualquier padecimiento capaz de evolucionar al SIRS.

Los objetivos del presente estudio, fueron detectar los cambios en las PFH (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol y tiempos de coagulación), en pacientes diagnosticados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y que desarrollaron o no choque séptico.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, longitudinal y retrospectivo, en el Hospital General "Dr. Ignacio Castañeda", ISSSTE, revisándose expedientes de pacientes que ingresaron de enero de 1994 a junio de 1995. Se incluyeron pacientes mayores de 50 años de ambos sexos, portadores de enfermedad crónica (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etcétera) con o sin procesos infecciosos localizados, que cumplieran con dos de los criterios clínicos del SIRS, propuestos por el Colegio Americano de Médicos de Tórax y de la Sociedad Médica de Cuidados Intensivos en 1992:

1. Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$;
2. Frecuencia cardíaca $>90\text{x}'$;
3. Frecuencia respiratoria $>20\text{x}'$ o hipocapnia menor de 32 torr;
4. Leucocitos $>12,000$ o $<4,000$; o bien, presencia de bandas $>10\%$.

Se formaron dos grupos para establecer diferencias estadísticas; el grupo A con SIRS y el grupo B o control, ambos con características similares.

Se excluyeron aquellos pacientes con hepatopatía crónica del tipo de la cirrosis y/o sus complicaciones (hiperten-

sión portosistémica); antecedente de hepatitis viral o presencia de positividad para anticuerpos contra virus de hepatitis, etilismo moderado o intenso, mujeres embarazadas, pacientes con SIDA, enfermedades inmunológicas de la colágena; ingesta de esteroides e inmunosupresores, anticoagulantes orales y pacientes portadores de cardiopatías valvulares. Se eliminaron aquellos pacientes con reportes de laboratorio incompletos al momento de la recolección de datos.

Todos los pacientes seleccionados contaban con historia clínica que consignaba la edad, sexo, estancia hospitalaria, registro diario de signos vitales, (frecuencia cardíaca respiratoria, tensión arterial y temperatura); infecciones detectadas y exámenes de laboratorio: PaCO₂, leucocitos, plaquetas, bandas y PFH (bilirrubinas totales, AST, ALT, deshidrogenasa láctica (DHC), fosfatasa alcalina, colesterol, albúmina, TP y TTP). A todos los parámetros de laboratorio se les calculó media y desviación estándar (SD), y análisis estadístico mediante la T de students para variables cuantitativas, χ^2 (chi cuadrada) y prueba de probabilidad de Fisher para variables cualitativas, considerándose como significancia estadística una $P < 0.05$. Todos los pacientes recibieron tratamiento específico para su patología de base y las complicaciones según se presentaron.

Resultados

Se formaron dos grupos de 15 pacientes cada uno: El grupo A con SIRS (9 hombres y 6 mujeres) con un rango de 50 a 88 años y promedio de 66.4 años. El grupo B o control (10 hombre y 5 mujeres) con rango de edad de 50 a 86 años y media de 63.6 años. El promedio de estancia hospitalaria para el grupo con SIRS fué de 12 ± 9.38 vs. 9.73 ± 6.67 días. Once pacientes egresaron por defunción (73.33%) del grupo con SIRS, mientras que en el grupo B, los 15 pacientes egresaron por mejoría clínica. Diez pacientes del primer grupo (66.66%) y 9 (60%) del grupo B tuvieron historia de etilismo leve u ocasional, siendo negativo en el resto de los pacientes de ambos grupos (33.33% vs. 40%, respectivamente). No se encontró relación entre el etilismo ocasional y el desarrollo de SIRS ($P > 0.70$).

Las enfermedades crónico-degenerativas fueron similares para ambos grupos: En el grupo A, siete pacientes tuvieron diabetes mellitus; en ocho pacientes se encontró hipertensión arterial; en cuatro más, cardiopatía mixta (hipertensiva) aterosclerosa y/o isquémica sin insuficiencia cardíaca); y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artritis reumatoide no activa en dos pacientes. Para el grupo B, siete pacientes presentaron diabetes mellitus e hipertensión arterial, seis más EPOC y el resto cardiopatía mixta, gota, etcétera. No se demostró la relación de estas enfermedades con el desarrollo del SIRS ($P > 0.70$). En el grupo

Cuadro 1 Infecciones detectadas en la población de estudio

Infecciones detectadas	Grupo A SIRS		Grupo B control	
	No. Pts.	%	No. Pts.	%
Infección vías urinarias	11	73.33	10	66.66
Infección vías respiratorias	7	46.66	6	40
Infección Gastrointestinal	7	46.66	0	0
Otras Infecciones	3	20	3	20
Sin Infecciones	1	6.66	0	0

de estudio, seis pacientes tuvieron sólo enfermedad crónico-degenerativa; en cuatro, dos enfermedades crónicas; tres en 2 pacientes y cuatro en 2 pacientes.

Los procesos infecciosos frecuentemente se localizaron en el tracto urinario (11 vs. 10 pacientes) y vías digestivas (Cuadro No. 1)

De las PFH realizadas al ingreso, se encontró que las bilirrubinas totales se reportaron en el grupo A de 1.59 ± 0.82 mg/dl vs 0.65 ± 0.24 mg/dl del grupo B ($P < 0.05$); el TP de 15.66 ± 4.40 seg vs 13 ± 0.95 seg ($P < 0.02$); el TTP de 50.53 ± 23.45 seg vs 32.62 ± 3.349 seg ($P < 0.01$); colesterol 169.87 ± 62.51 mg/dl vs 206 ± 55.45 mg/dl ($P < 0.05$) para los grupos A y B respectivamente (Cuadro No. 2). Durante la evolución de los pacientes permanecieron prácticamente las mismas alteraciones, agregándose la TGO con valor de 84.73 ± 10.9 mg/dl vs 29.33 ± 17.57 mg/dl ($P < 0.05$) la albúmina 3.50 ± 0.91 gr/dl ($P < 0.01$), para los grupos A y B respectivamente.

Se demostró que la alteración de por lo menos dos parámetros se relaciona estrechamente con el desarrollo de SIRS ($P < 0.001$); existiendo además, una relación entre la mortalidad presentada en el grupo A en comparación con el grupo B y el número de PFH alteradas ($P < 0.05$).

Discusión

En el presente estudio se ve que la edad y la presencia de más de una enfermedad crónica, no fueron por sí solos factores de riesgo para desarrollar SIRS, por lo que pensamos, existen bases para establecer que éste síndrome es la consecuencia de una o más alteraciones orgánica agudas o crónicas que nos indican no sólo la agresión a la que está sometido el organismo, sino una respuesta particular de cada paciente que se relaciona con la capacidad y efectividad de su respuesta celular leucocitaria y endotelial ante situacio-

nes inespecíficas de stress donde participan no sólo factores exógenos (físicos, químicos y biológicos) sino también endógenos (citoquinas) que desencadenan y mantienen esa respuesta sistémica.

Se excluyeron a pacientes con exposición a factores tóxicos hepáticos como el etilismo crónico que pudieran haber producido algún grado de hepatopatía crónica; o bien, la exposición a antígenos virales del tipo de la hepatitis viral By C, que alteran las PFH observadas en este estudio, aun cuando en los pacientes estudiados no parecen haber influido en el grupo con SIRS para desarrollar ésta patología, comparado con el grupo control ($P < 0.70$),

Con respecto a las bilirrubinas totales (patrón mixto), fosfatasa alcalina TP, TTP y colesterol, los cambios encontrados en la muestra fueron estadísticamente significativos comparados con el grupo control. De acuerdo con otros autores, creemos que el metabolismo proteico alterado e insuficiente a nivel hepático se manifestó en nuestros pacientes en la prolongación del TP y TTP ($P < 0.02$), reportados como índice de sensibilidad de éste trastorno. Por su parte, la fosfatasa alcalina podríamos interpretarla como indicador de colestasis intrahepática secundaria al acúmulo de neutrófilos en los sinusoides del hígado, debido a la quimiotaxis y a la liberación de LT-B4, fenómeno que ha sido observado en las células de Küpfer 10-16, 24 horas después de la inducción de SIRS en ratas, con hiperbilirrubinemia de patrón mixto. Dada la alteración metabólica energética del hígado, debida al intenso catabolismo muscular con incremento de la gluconeogénesis y ureagénesis, ambas refractarias a carbohidratos exógenos, y la alteración en el metabolismo lipídico, se observó en los pacientes con SIRS una disminución en la síntesis del colesterol sérico. Todos estos trastornos probablemente son indicadores de una primera línea de afección hepática, que parecería responsable de la mortalidad de los pacientes con SIRS; sin embargo, las alteraciones metabólicas pueden cambiar y de ahí la no concordancia entre las PFH alteradas y la mortalidad y pues existieron otros factores que determinaron el deceso de los pacientes como son: insuficiencia renal aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o coagulación intravascular diseminada, entre otras ($P = 0.70$). Pero la presencia de dos o más parámetros de los anteriores sí parece relacionado estrechamente con el desarrollo de SIRS ($P < 0.001$). Todo lo anterior consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo esplácnico y elevación del flujo hepático, pero con liberación de citoquinas por parte de los neutrófilos en los sinusoides hepáticos; lo que al acentuarse se manifiesta con mayor trastorno metabólico hepático, como se observó en las PFH durante la evolución de los pacientes con SIRS, al agregarse a los anteriores, cambios en la TGO y albúmina; aunque no se explique porqué la ALT y DHL se mantuvieron sin cambios.

Cuadro No. 2. Reporte de las pruebas de funcionamiento hepático promedio al ingreso y durante se evolución de la muestra de estudio.

Parámetro de PFH		Grupo A SIRS		Grupo B Control		Valor de T de Studets	Valor de P
		MEDIA	SD	MEDIA	SD		
1. Bilirrubinas totales (mg/dl)	I	1.59	± 0.82	0.65	± 0.24	4.23	P < 0.0005
	E	1.88	± 1.88			2.55	P < 0.02
2. TGO o AST (UI/L)	I	70	± 21.28	29.33	± 17.57	1.28	P < 0.05
	E	84.73	± 10.9			1.94	P < 0.05
3. TGP o ALT (UI/L)	I	33.2	26	34.67	44.61	0.11	P > 0.1
	E	40.10	± 34			0.37	P > 0.1
4. DHL (UI/L)	I	269.43	± 26.9	206.37	± 49.0	0.86	P > 0.1
	E	291.67	± 16.2			0.20	P > 0.1
5. Fosfatasa alcalina	I	55.13	± 52.71	32.53	± 13.92	1.614	P < 0.05
	E	44.92	± 24.79			2.33	P < 0.02
6. Albúmina gr/L	I	3.73	± 3.78	4.25	± 0.60	1.608	P < 0.05
	E	3.50	± 0.91			2.66	P < 0.01
7. T.P.(seg.)	I	15.66	± 4.40	13	0.95	2.28	P < 0.02
	E	17.58	5.16			3.38	P < 0.001
8. T.T.P.(seg.)	I	50.13	± 23.45	32.62	3.49	2.92	P < 0.01
	E	54.62	14.30			5.78	P < 0.0005
9. Colesterol (mg%)	I	169.87	62.51	206.23	55.45	1.68	P < 0.05
	E	150.11	37.98			3.23	P < 0.001

* SD. Desviación estándar. I= Ingreso; E= Evolución

Por lo anterior, consideramos que las PFH deben ser monitorizadas en todo paciente que se encuentre en riesgo de desarrollar SIRS, ya que pueden ser más sensibles que la leucocitosis y bandemia, aunque no tan específicos. Parecen ser además los primeros indicadores de una etapa inicial de SIRS, y que la leucocitosis, la leucopenia y/o bandemia aparecen en una segunda fase, para finalizar como SIRS avanzado o choque séptico. Proponemos entonces que los criterios aceptados para SIRS sean monitorizados; si bien, en nuestros pacientes fueron específicos pero no sen-

sibles, se combinan con las PFH (mínimo dos parámetros) para dar una mejor visión de la gravedad renal del paciente con la finalidad de iniciar un tratamiento específico y agresivo para disminuir la morbimortalidad conocida y disminuir los altos costos hospitalarios descritos.

Esperamos que este estudio despierte el interés para la realización de investigaciones futuras; las cuales pueden ser prospectivas y con mayor número de pacientes para poder confirmar los resultados obtenidos.

Conclusiones

1. La alteración en los parámetros de las PFH detectadas en forma temprana, son útiles como indicadores reales de afección sistémica en pacientes que cursan con cualquier patología y que en ese momento de su evolución, no se consideren graves o complicados.
2. La detección oportuna en estas alteraciones es de vital importancia, pues resultan ser más sensibles que otros criterios propuestos como premonitorios del SIRS; sólo estudios posteriores con muestras más grandes permitirán corroborar o rectificar estos hallazgos.

Referencias

4. Hasselgren, PO; Jagenburg, R; Karlström, L; et al. Changes of Protein metabolism in liver and skeletal muscle following Trauma complicated by Sepsis. *J. Trauma*, 1984, Mar; 24 (3): 224-8
5. 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, Sep; 98 (3): 388-95
6. Quale, JM; Mendel, LJ; Bergasa, NV; et al. Clinical Significance and Pathogenesis of Hiperbillirrubinemia associated with *Staphylococcus aureus* Septicemia, *Am J Med.* 1988 Nov; 85(5): 615-8
7. Bone, RC; Sibbald, WJ and Sprung, ChL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure, *CHEST* 1992, 101 (6): 1481-2
8. Bone, RC. The Pathogenesis of Sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69
9. Bone, RC; Fisher, CJ Jr; Clemmer, TP; et al. Sepsis Syndrome; a valid clinical entity. *Crit Care Med.* 1989; 17:389-93
10. Harkema, JM; Gorman, MW; Bieber, LL; et al. Metabolic Interaction Between Skeletal Muscle and Liver during Bacteremia. *Arch Surg* 1988, Nov; 123 (11): 1415-9
11. Dahn, MS; Lange, MP; Wilson, RF; et al. Hepatic blood flow and Splanchnic oxygen consumption measurements in Clinical Sepsis. *Surgery* 1990, Mar 107 (3): 295-301
12. Kluchy, T; Yamaguchi, T; Takada, Y; et al. Hepatomuscular Failure in Septic Catabolism: Altered muscular response to Plasma Proteolytic Factor in decreased Hepatic Mitochondrial Redox Potential. *Surgery* 1991, Feb; 109 (2): 182-9
13. Ohtake, Y and Clemens, MG. Interrelationship Between Hepatic ureagenesis and Gluconeogenesis in Early Sepsis. *Am J Physiol* 1991, Mar; 260 (3 Pt 1): E 453-8
14. Wang, PBA; Ayala A; et al. Hepatocellular Dysfunction persists during early Sepsis despite increased volume of Crystalloid Resuscitation. *The Journal of Trauma* 1992, 32; 3: 389-97
15. Fourrier, F, Chopin, C; Goundemand, J; et al. Septic Shock, Multiple Organ Failure and Disseminated Intravascular Coagulation. Compared Patterns Antithrombin III, Protein C and Protein S Deficiencies. *CHEST* 1992; 101; 3; 816-23
16. Klinik, JM; Krakenhaus, HS. AT-III in Septicemia with DIC. *Intensive Care Med* 1993, 19: S16-8
17. Doi, F; Goya, T; and Torisu, M. Potential Role of Hepatic Macrophages in Neutrophil-Mediated Liver injury in rats with Sepsis *Hepatology* 1993, Jun 17 (6): 1086-94
18. Anderson, GL and Johnson, DJ. Splanchnic Resuscitation: A Strategy for Preventing Liver Failure in Sepsis. *New Horizons* 1993; Vol 1; 2: 353-9
19. Steffes, ChP; Dahn, MS and Lange, MP. Oxygen Transport-Dependent Splanchnic Metabolism in the Sepsis Syndrome. *Arch Surg* 1994; 129; 1: 46-52