



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DISFUNCION HEPATICA EN EL NIÑO, EN EL SINDROME DE
DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE SECUNDARIO A SEPSIS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA LA :
DRA. SANDRA SPINOLA SESEÑA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
**ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIATRICO EN ESTADO CRITICO**



ISSSTE

ASESORES DE TESIS: DR. JORGE ROBLES ALARCON
DR. ERICK CORTES MENDOZA

NUMERO DE REGISTRO: 146-2006

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: por el amor y el apoyo que siempre he tenido a su lado, por ser mi inspiración y mi ejemplo para seguir adelante.

A Enrique, por su amor, su confianza y por estar siempre a mi lado.

A todos los médicos de la U.T.I.P., mis maestros: todo mi cariño y respeto por su apoyo, su comprensión y su amistad. A todos gracias por sus conocimientos y enseñanza, por hacer posible esta meta.

A mis asesores: Dr. Jorge Robles Alarcón, Dr. Erik Cortès Mendoza, por su apoyo, su consejo y su dedicación para lograr este trabajo.

Al personal de enfermería: mi admiración y mi gratitud por su experiencia, su paciencia y sus enseñanzas, pero principalmente por su amistad.

A mis compañeros Yadi, Nelson, Xico, David y Alfonso por la convivencia, su apoyo y una gran amistad,

A toda mi familia en la U.T.I.P.

INDICE

- Introducción.....
- Marco teòrico
 - Antecedentes.....
 - Fisiopatologia.....
 - Disfunciòn Hepàtica en el SRIS.....
 - Anatomía Patològica.....
 - Cuadro Clínico y Diagnòstico.....
 - Tratamiento.....
- Objetivos.....
- Hipòtesis.....
- justificaciòn.....
- Material y mètodos.....
- Diseño del estudio.....
- Resultados.....
- Discusiòn.....
- Anexos.....
- Bibliografía.....

INTRODUCCION

Uno de los objetivos de las Unidades de Cuidados Intensivos en Pediatría, es el estudio y normalización de las diversas insuficiencias orgánicas secundarias a otros padecimientos, entre ellos a la Sepsis. La presencia del Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (S.D.O.M.) es un evento grave y frecuentemente mortal si no se detecta y trata en forma temprana.

La infección es uno de los diagnósticos más comunes en el enfermo en estado crítico y una complicación no deseable en la cirugía y en el trauma. La persistencia del foco infeccioso junto con una fase de flujo insuficiente, son las causas primarias de la Falla Orgánica Múltiple (F.O.M.), ahora llamada Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.

DISFUNCION HEPATICA EN EL NIÑO, EN EL SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE SECUNDARIO A SEPSIS.

Spìnola S. Sandra, Cortès M. Erik, Robles A. Jorge

Resumen.

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (S.R.I.S.) es un proceso inflamatorio sistémico secundario a Sepsis, o bien a otros procesos no infecciosos como pancreatitis, isquemia, choque hemorrágico, etc. El Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple se define como la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico. El término disfunción implica un proceso continuo y dinámico en la pérdida de la función de un órgano, que va de menos a más, siendo la etapa final en la claudicación de la función de dicho órgano lo que denominamos disfunción. El S.D.O.M. ha persistido como causa final de muerte para la mayoría de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos, particularmente en aquellos con Sepsis.

Palabras claves: Sepsis, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Disfunción Orgánica Múltiple, Falla Hepática, Fisiopatología.

Abstract.

Systemic Inflammatory Response Syndrome (S.I.R.S.) is a generalized inflammatory process secondary to sepsis or other non-infectious conditions such as pancreatitis, haemorrhagic shock, ischemia or others. The multiple organ dysfunction syndrome is defined as a potentially reversible diminishing in the function of one or more organs which are not capable of keeping the homeostasis without a therapeutic backup. The term dysfunction implies a continuous and dynamic process in the loss of the function of one organ that goes from less to more being the last stage in the end of the function of that organ and that we call it dysfunction. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (M.O.D.S.) has persisted as the most common cause of death among critically ill and severely injured patients, in the Intensive care Unit setting, specially those with sepsis.

Keywords: Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Multiple Organ Dysfunction, Liver Failure, Physiopathology.

Objetivo: Analizar cómo interviene la Falla Hepática en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (S.D.O.M.) secundario a Sepsis:

Métodos: Estudio retrospectivo transversal descriptivo realizado en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", I.S.S.S.T.E, de enero-2004 a agosto-2006. Se incluyen pacientes con edad de 1 mes a 17 años 11 meses, con diagnóstico de Sepsis a su ingreso o durante su estancia intrahospitalaria

en el servicio de U.T.I.P. (Unidad de Terapia Intensiva Pediàtrica), en quienes se identificaron niveles sèricos de alanino transaminasa (TGP) 2 veces mäs del rango normal para la edad o incremento del 20% con respecto al basal, y/o bilirrubina total (BT) > 4 mg/dl, para confirmar el diagnòstico de Disfunciòn Hepàtica secundaria a Sepsis.

Resultados: 56 pacientes (50% sexo femenino, 50% masculino), de 1 mes a 17 años de edad, fueron admitidos en los criterios de inclusiòn. La mayoría de los pacientes (44.6%) (n=25) estuvieron en el grupo de edad lactante menor (<1 año). Durante el mismo periodo de estudio se identificaron 16 pacientes con Disfunciòn Hepàtica secundaria, la distribución por sexo fue de 6 mujeres y 10 hombres, para una relaciòn M:H 1:1.6.

La mortalidad por Sepsis fue del 43% y por Síndrome de Disfunciòn Orgànica Múltiple secundario a Sepsis (ncluyendo Disfunciòn Hepàtica) fue del 75%.

Discusiòn: Nuestros datos indican que los procedimientos diagnòsticos para esta entidad deben incluir inicialmente la sospecha clínica y el análisis de los factores de riesgo por el antecedente de Sepsis como patología de base, tomando en cuenta la evoluciòn hacia el Síndrome de Disfunciòn Orgànica Múltiple; ademàs, esta alteraciòn puede detectarse mediante parámetros sanguíneos como son Pruebas de Funciòn Hepàtica, estudio de laboratorio accesible que debiera ser realizado en forma temprana

para contar con parámetros basales junto con otros estudios de laboratorio de rutina y poder tener un diagnóstico oportuno y abordaje terapéutico inmediato; ya que el hígado es el órgano al que hay que preservar su funcionalidad para disminuir la mortalidad del individuo durante el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica secundario a Sepsis.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

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.

El concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) fue propuesto por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine en 1992, y describe el proceso inflamatorio sistémico secundario a una infección confirmada (Sepsis), o bien a otros procesos no infecciosos como Pancreatitis, Isquemia, Choque Hipovolémico, etc. Depende de la capacidad del organismo para responder a estas agresiones, derivado de la respuesta inmunológica y otros factores que confieren protección.^{1,3,13}

Si la infección es extensa, la respuesta inflamatoria es sistémica y acarrea un estado de alteración en el equilibrio corporal en sus diversas funciones y en la composición y comportamiento químico de líquidos y tejidos (la dishomeostasis), que progresa al síndrome que en la actualidad se denomina Disfunción orgánica múltiple (D.O.M.).

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. El síndrome de disfunción orgánica múltiple es una insuficiencia extrema de varios órganos en pacientes con SRIS, que indica la severidad y naturaleza de esta entidad. 7,9,13.

FISIOPATOLOGIA

El SRIS 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 por sus siglas en inglés), eicosanoides y se altera la función de los linfocitos T y B. ³

Además de las endotoxinas, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), y probablemente otros mediadores, son también capaces de iniciar la cascada del SRIS. 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 (FNT-a), interleucinas 1 y 6 (IL-1 y 6), factor activador plaquetario (PAF), metabolitos del ácido araquidónico, factor relajante derivado del endotelio (EDRF por sus siglas en inglés) y endotelina ^{1, 2,5}. Los efectos iniciales de los mediadores pueden ser benéficos, el daño endotelial se repara y los pacientes se recobran. 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 FNT-a, 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. 2,8,14

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. 3,4

Para garantizar la función vital orgánica normalmente ofrecida por la absorción dietética es necesario disponer de un sustrato energético adecuado para mantener la homeostasis. Cuando los ingresos dietéticos no son adecuados, el organismo acude a fuentes alternativas de obtención de energía dadas por la gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis. A la interrupción de estas fuentes provisionales de sustratos de energía se asocia la sepsis.

Se ha reportado que el aumento de los niveles de calcio intracelular activa vías enzimáticas potencialmente destructivas, las cuales disminuyen más la función celular y logran provocar la muerte a este nivel; por lo que la acumulación de calcio intracelular se reporta como un importante rol en el progreso de la sepsis temprana a una disfunción múltiple de órganos, la causa más frecuente de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. 19

DISFUNCION HEPATICA EN SEPSIS

La disfunción metabólica hepática comienza a ser involucrada en la patogénesis del SDOM, por la amplia interrelación entre el hígado y el músculo esquelético a través del catabolismo proteico ocasionado por degradación de proteínas musculares que son tomadas por el hígado para la síntesis de proteínas, originando un incremento de la ureagénesis hepática. 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 SDOM. ^{3,7}

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 SRIS, asociado a hipoxia tisular, debida a la disminución del flujo sanguíneo hepático reportado previamente explicaría la secuencia de pasos. ^{9,11,18,19} En 1990, Dahn y col, informaron que en pacientes con SRIS, 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. Dos años después, en 1992 Wann y col, induciendo SRIS 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 SRIS.

Desde 1985, West y col, habían demostrado que los productos bacterianos que circulan durante el SRIS podían desencadenar 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. 3,8

Por otra parte, Goya y col, demostraron posteriormente un gran acúmulo de neutrófilos en los sinusoides del hígado durante el SRIS, 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 sinusoide; 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. 4,18

El consumo de O₂ dependiente del flujo, ha sido identificado como un hallazgo común en pacientes con SRIS y Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SIRPA) ahora llamado Síndrome de Distrès Respiratorio Agudo (SDRA), 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 SRIS, 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 SRIS. 9,20

El SRIS, 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 compite 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; 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. 3,17

La asociación de hiperbilirrubinemia e infección bacteriana no hepática ha sido descrita inicialmente en infantes con septicemia de bacterias gramnegativas. En estudios recientes, se han documentado alteraciones en los mecanismos de excreción hepática, síntesis y funciones microsomales, y colestasis, 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 conejos 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 hrs. de bacteremia; pero en ese mismo estudio, en una muestra de 36 pacientes con SRIS, 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.

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; sin embargo, Doi y col., en 1993 demostraron una transaminasemia mayor de hasta seis veces por arriba del grupo control.

Se ha mencionado que los pacientes con SRIS, 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., lo que sugiere una patogénesis metabólica similar a la encefalopatía hepática común; sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes con SRIS 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.

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. 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 SRIS con pronóstico fatal en un número importante de pacientes

En condiciones normales es muy difícil que un germen del intestino delgado pase a la circulación sistémica. El aparato digestivo tiene un sistema antibacteriano muy eficaz (fig.1): diversas enzimas, la inmunoglobulina que se adhiere a los gérmenes que ingerimos e impide que se fijen a la pared intestinal, el ácido clorhídrico es un extraordinario depurador de gérmenes, la motilidad intestinal, la flora saprófita adherida al endotelio intestinal y que impide la adhesión de gérmenes patógenos, la íntima unión de los enterocitos y la gran contribución de las vellosidades a la inmunidad celular. (9)

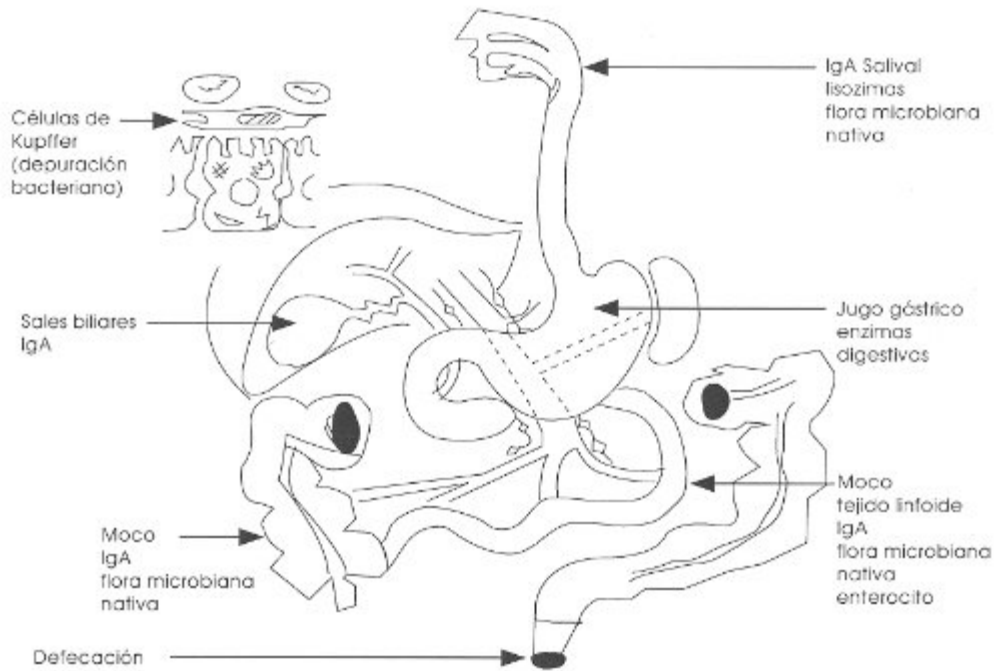


Figura 1. Motilidad

Si un germen lograra penetrar el endotelio va a encontrar todo el sistema linfático del mesenterio. Si se va por la vena porta, al llegar al hígado va a ser regresado al duodeno por la vesícula mediante inmunoglobulina A de las células biliares y por último se encuentran todos los macrófagos de las células de Kupffer.

La sepsis de origen intestinal se debe a los cambios del sistema digestivo antibacteriano y a la atrofia de la mucosa intestinal. Los primeros son frecuentes en el enfermo grave; la disminución de inmunoglobulinas y de secreciones digestivas; la inhibición del ácido clorhídrico por el uso y abuso de bloqueadores H2; el cambio de la ecología en la flora intestinal por uso y abuso de antibióticos; la de presión de la inmunidad celular, la menor motilidad del intestino y de la vesícula biliar.

La atrofia de la mucosa intestinal es debida a la falta de ingesta oral y de glutamina que es el nutriente específico del enterocito. La traslocación bacteriana con introducción de bacterias y endotoxinas va a activar el complemento y los mediadores de la respuesta inflamatoria con persistencia o recurrencia de la sepsis.

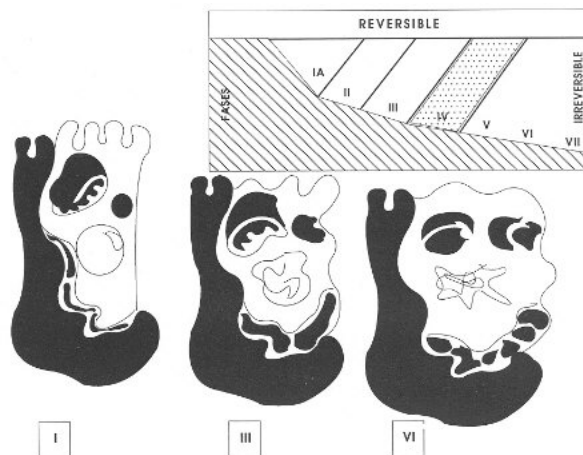


Figura 2. Alteraciones celulares.

Mediante observaciones de microscopía electrónica, se han descrito las alteraciones celulares progresivas (Fig. 2) que se producen cuando cae la tensión del oxígeno y disminuye la fosforilación oxidativa. En la figura, la célula de la izquierda representa la estructura y relación de los organelos normales. La célula de en medio muestra la desaparición de los microtúbulos dependientes de ATP, hay edema celular y alteración de microfilamentos, apertura de poros y aumento de la permeabilidad de la membrana celular y de la nuclear, paso de agua, iones, moléculas y neutrófilos activados. Esta célula enferma mantiene cierta capacidad de fosforilación y puede recuperarse si se logra expandir la mitocondria y se contrae el retículo endoplásmico. En la célula de la derecha se observan las alteraciones estructurales irreversibles: edema masivo, aumento de la permeabilidad de la membrana, pérdida de proteínas y enzimas, digestión de los constituyentes intracelulares y calcificación distrófica final. Estos cambios son producidos por los radicales libres de oxígeno.⁹

Por otra parte 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 (FNTa). 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.

ANATOMIA PATOLOGICA

Se produce necrosis hepática masiva, la cual se caracteriza por desaparición casi total de hepatocitos por necrosis, sustituidos por infiltrado inflamatorio, macrófagos cargados de pigmento y células de Kupffer con detritos celulares en su interior. En el examen histológico es imposible diferenciar la necrosis hepática producida por virus que por tóxicos. En los pacientes que sobreviven, se han documentado signos de regeneración como mitosis y nódulos regenerativos. 7,14

En general en la Hepatopatía séptica se reportan los siguientes hallazgos histopatológicos:

1. Edema en células de Kupffer
2. Reducción en la circulación hepática
3. Colestasis
4. Aumento de actividad enzimática
5. Alteración en la síntesis de proteínas
6. Infiltración de neutrófilos en sinusoides
7. Agregación de plaquetas y formación de trombos de fibrina
8. Degeneración y necrosis de los hepatocitos

CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

Las manifestaciones clínicas se presentan habitualmente después de la segunda semana de evolución, con elevación discreta de las aminotransferasas, fosfatasas alcalinas y de la gamaglutamiltranspeptidasa, algunos autores refieren que lo más característico es la elevación de la bilirrubina incluso hasta sobre 10 mg/dl lo cual se asocia a un mal pronóstico. 2

Generalmente los valores de protrombina se encuentran conservados, incluso en la etapa tardía de la sepsis. Sin embargo, la disfunción hepática en SRIS se presenta como una alteración global de la función hepática donde la capacidad detoxificadora de toxinas y bacterias está disminuida, y una gran carga de endotoxinas proveniente de la circulación esplácnica perpetúa la cadena inflamatoria que caracteriza al SRIS y a la FOM. 2

La trascendencia clínica del daño hepático en sí no es muy evidente, ya que la repercusión cerebral, cardiovascular, pulmonar e incluso renal suelen ser más llamativas, pero puede haber hepatomegalia y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

Existen publicaciones que muestran 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, entre ellos:

- Bilirrubina Total 2.0 - 6.0 mg/dl
- TGO y TGP dos veces su valor normal o incremento del 20% con respecto a la basal.
- Albúmina <2.0 g/100 ml.
- Amonio sèrico >100 µg/ml y/o Encefalopatìa

En base a las definiciones del Consenso Internacional de Sepsis y Disfunciòn Orgànica Múltiple en Pediatria, la Disfunciòn Hepàtica se establece segùn los siguientes criterios de laboratorio: 1

- Bilirrubina total > 4 mg/dl (no aplicable a recién nacido) o
- Alanina transaminasa dos veces mayor del límite normal para la edad.

En general las alteraciones de laboratorio se normalizan aunque pueden persistir elevadas durante semanas así como la hepatomegalia; en algunos casos la necrosis hepática puede ser extensa y provocar un cuadro de falla hepática fulminante.

TRATAMIENTO

No existe una terapia específica para disfunción hepática en sepsis, sin embargo son importantes la etapa de reanimación inicial, la terapia antibiótica, el soporte hemodinámico, así como también la iniciación precoz de la nutrición enteral para evitar el sobrecrecimiento bacteriano y disminuir la oferta de endotoxinas.

Terapias como la proteína C activada recombinante, óxido nítrico, monóxido de carbono, surgen como promisorias, pero deben realizarse estudios controlados para establecer su verdadero lugar como terapia validada en sepsis grave. 2,21

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cómo se desarrolla la Falla Hepática en el niño con Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (S.D.O.M.) secundario a Sepsis.

Tratar de establecer la evolución de esta disfunción y entender su importancia en el desarrollo del S.D.O.M.

OBJETIVOS

- **General**

Analizar cómo interviene la Falla Hepática en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (S.D.O.M.) secundario a Sepsis.

- **Específicos**

- Analizar las características clínicas y de laboratorio de la Disfunción Hepática secundaria a Sepsis, de pacientes ingresados a la U.T.I.P. desde enero de 2004 a agosto de 2006.
- Formular una vía diagnóstica y terapéutica de la Disfunción Hepática secundaria a Sepsis, en los pacientes que ingresen al servicio de U.T.I.P. de este hospital; para así realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

HIPOTESIS

General

La Disfunción Hepática es un componente básico en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (S.D.O.M.) secundario a Sepsis y es una de las principales causas de la mortalidad, ya sea como causa o consecuencia del S.D.O.M.

Alterna

El tratamiento adecuado y la limitación en la progresión de la evolución de la Disfunción Hepática en los pacientes con Sepsis, dependen del diagnóstico oportuno.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

- | | |
|-------------------------|---------------|
| • Tipo de Investigación | Observacional |
| • Método de observación | Longitudinal |
| • Tipo de análisis | Descriptivo |
| • Temporalidad | Retrospectivo |

JUSTIFICACION

En nuestro hospital la Sepsis representa el primer lugar de los ingresos a la Unidad de Terapia Intensiva Pediàtrica (U.T.I.P.), siendo el Síndrome de Disfunciòn Orgànica Múltiple (S.D.O.M.) un punto clave en la mortalidad; y es el hígado disfuncional uno de los òrganos afectados que puede llegar a pasar inadvertido en forma inicial, por no tener una trascendencia clínica muy evidente con respecto a otros òrganos, pero no por eso menos importante.

Consideramos necesaria una revisiòn del comportamiento de esta patologìa, para intensificar la terapèutica y así evitar que la disfunciòn hepàtica progrese a la falla de este òrgano en una fase irreversible.

De esta forma poder contar con una línea de investigación continua para analizar la evolución de este padecimiento y así conseguir su abordaje integral y oportuno y limitar en lo que sea posible, el daño, las complicaciones o secuelas e incluso la muerte del paciente; y en forma paralela disminuir los costos generados por tratamiento individual así como por día de estancia hospitalaria.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Sepsis, ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", de enero de 2004 a agosto de 2006.

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con edad de > 29 días de vida a 17 años 11 meses.
- Ambos sexos.
- Ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" en el periodo comprendido de enero de 2004 a agosto de 2006.
- Diagnóstico de Sepsis al ingreso al servicio y/o durante su estancia intrahospitalaria, previo al diagnóstico de Disfunción Hepática.
- *Existencia de uno de los siguientes criterios:
 - Bilirrubina sérica total > 4 mg/dl o
 - TGP dos veces su valor normal o incremento del 20% con respecto a la basal.

*Basados en el Consenso Internacional de Sepsis y Disfunción Orgánica Múltiple en Pediatría del 2005.

- **Criterios de Eliminación**

- Pacientes recién nacidos y/o mayores de 18 años, con diagnóstico de Disfunción o Falla Hepática secundaria a Sepsis.
- Pacientes con fecha de ingreso a U.T.I.P. fuera del periodo señalado.
- Pacientes con Disfunción o Falla Hepática secundarias a otra patología diferente a Sepsis.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico de Disfunción o Falla Hepática secundaria a Sepsis, mediante estudios de laboratorio.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de Investigación Observacional
- Método de observación Longitudinal
- Tipo de análisis Descriptivo
- Temporalidad Retrospectivo

RESULTADOS

Del total de pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva Pediàtrica (U.T.I.P.) del Hospital Regional "Lic. Adolfo Lòpez Mateos", en el perìodo de enero de 2004 a agosto 2006, se localizaron los expedientes de 56 pacientes con diagnòstico de Sepsis (fig. 1 y 2). La distribución por sexo fue de 28 mujeres y 28 hombres para una relación de M:H de 1:1 (fig. 3). La edad de presentación tanto para Sepsis como para Disfunción Hepàtica secundaria, fue de 102 ± 101 meses de edad (tomando en cuenta que los de mayor edad fueron de 17 años y el menor de 1 mes de edad) (fig. 10).

En relación a la Disfunción Hepàtica secundaria a Sepsis, se identificaron 16 pacientes en el mismo perìodo de estudio (fig. 4 y 5). La distribución por sexo fue de 10 hombres y 6 mujeres, para una relación M:H de 1:1.6 (fig. 6).

Mediante las notas del expediente mèdico se obtuvieron los datos de laboratorio presentes al momento del diagnòstico de Sepsis y de la instauración de la Disfunción Hepàtica secundaria, basàndose en el incremento de BT (bilirrubina total) $>4\text{mg/dl}$ o de TGP (alanino transferasa) 2 veces mäs del límite normal para la edad, segùn los criterios de inclusión para esta patologìa (Concenso Internacional para Sepsis y SDOM 2005). El 72% de los pacientes

cursò con >TGP (n=11) y 28% con >BT (n=4) (fig. 9); sin embargo cabe aclarar que este ùltimo parámetro de laboratorio estuvo presente tambièn en los pacientes con TGP elevada, por lo tanto en el 44% restante (n=7) se identificò el incremento del nivel sèrico de TGP en forma aislada, es decir sin asociaciòn con BT elevada.

La mortalidad anual por Sepsis fue de 6 casos en 2004 (67%), 5 casos en 2005 (20%) y actualmente a agosto de 2006 de 13 casos representando el 59% de los pacientes con Sepsis hasta el momento. En relaciòn a mortalidad por S.D.O.M. (incluyendo Disfunciòn Hepàtica durante la evoluciòn de la Sepsis) se reportaron 4 defunciones en 2004 (18%) y 4 en 2005 (16%) y 4 en 2006 (44%). La mortalidad por Sepsis en el periodo 2004-2006 fue de 43% y con Disfunciòn Hepàtica secundaria fue de 75% (fig. 14). En relaciòn a la disfunciòn de otros òrganos se encontrò Coagulaciòn Intravascular Diseminada (C.I.D.) 1.7%, para un 75% S.D.O.M. con Falla Hepàtica, y S.D.R.A. 7% (fig. 15).

DISCUSION

La Falla Hepàtica como ya se mencionò establece una falla metabòlica con amplia interrelaciòn con el músculo esquelético, hay incremento en el metabolismo hepàtico, hipoxia tisular, incremento en el gradiente sanguìneo, alteraciòn por productos bacterianos que dañan hepatocitos y como consecuencia elevan enzimas y una gran liberaciòn de mediadores que producen daño hepatocelular, todo ello genera elevaciòn de lactato, isquemia y una disfunciòn del òrgano durante el S.R.I.S. Se ha establecido un cuadro clàsicamente descrito y que principalmente genera elevaciòn de transaminasas y bilirrubinas. En el grupo de pacientes estudiados podemos determinar que 29% de ellos presentaron disfunciòn hepàtica y de otros òrganos. En relaciòn a estos otros òrganos asociados se determinò Disfunciòn Pulmonar y C.I.D. asociada a esta falla hepàtica en poca proporciòn, 7% y 1.7% respectivamente, lo cual se determinò para descartar una asociaciòn de Síndrome Hepatopulmonar o asociaciòn de Falla Hepàtica con trastornos de la coagulaciòn, sin embargo no podemos declarar que èsto haya determinado la causa de muerte. Se ha determinado que el riñòn no es el ùnico òrgano blanco dañado secundario a Disfunciòn Hepàtica, sino tambièn el pulmòn que se conoce como Síndrome Hepatopulmonar, dando como teorìa una alteraciòn hipòxica y dilataciòn vascular pulmonar (perfusiòn sin ventilaciòn). El síndrome es progresivo y severo con una alta mortalidad y aunque la fisiopatogenia no es

muy clara todavía, se sabe que la sangre proveniente de las venas hepáticas del hígado enfermo parecen contener las señales mediadoras que generan los cambios pulmonares. Lo que sí queda claro es que la falla de un solo órgano precipita una falla orgánica a distancia, y lo mismo sucede con los trastornos de la coagulación, en donde es bien conocida la relación que existe con los factores de la misma y la falla hepática, aunque la C.I.D. puede establecerse sin estar asociada a una falla hepática.

En el grupo estudiado no podemos determinar que el hígado fue “el motor” de la falla orgánica o la causante de la muerte de los pacientes, ya que la muerte en ellos obedece a la evolución propia del S.D.O.M., que determina que entre mayor número de órganos fallando, la mortalidad aumentará y la falla hepática sólo se asocia a dicha disfunción aunque se puede inferir que es una asociación altamente crítica pues como ya mencionamos, en el grupo estudiado fue de 75% asociado al S.D.O.M. Todo esto nos obliga a monitorizar de inmediato al paciente séptico desde su inicio con pruebas de funcionamiento hepático, ya que es uno de los órganos en los que no nos es posible dar soporte vital, por lo tanto en la medida de lo posible debemos prevenir dicha disfunción con un manejo alternativo especialmente con modificaciones en la nutrición y mantener una perfusión y oxigenación adecuada.

ANEXOS

SEPSIS.
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

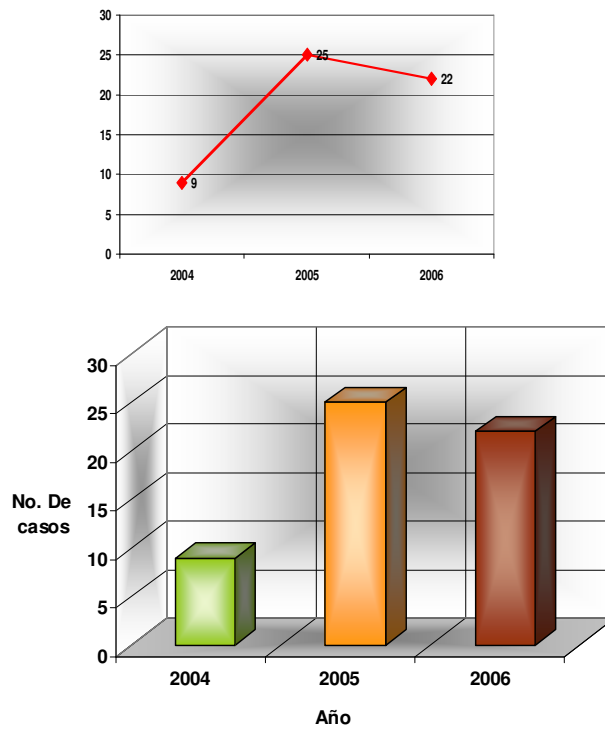


Fig.1 Morbilidad anual por Sepsis. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

	Masculino	Femenino	Total
2004	6	3	9
2005	11	14	25
2006	11	11	22

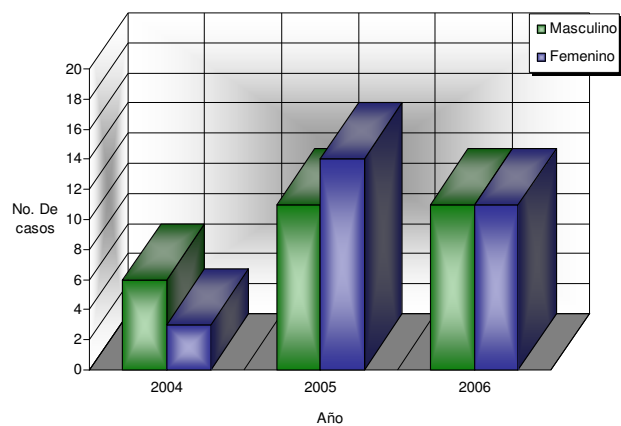


Fig.2 Sepsis, distribución anual por sexo. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

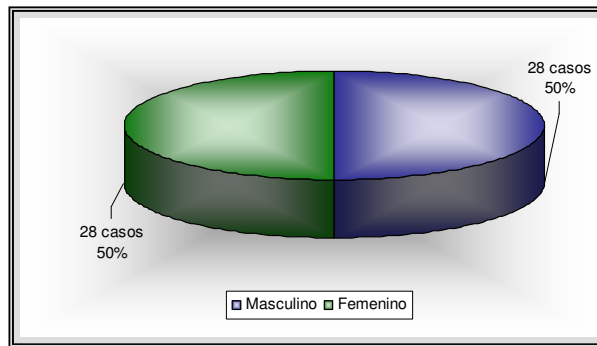


Fig.3 Sepsis, distribución total por sexo durante 2004-2006.. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

**DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006**

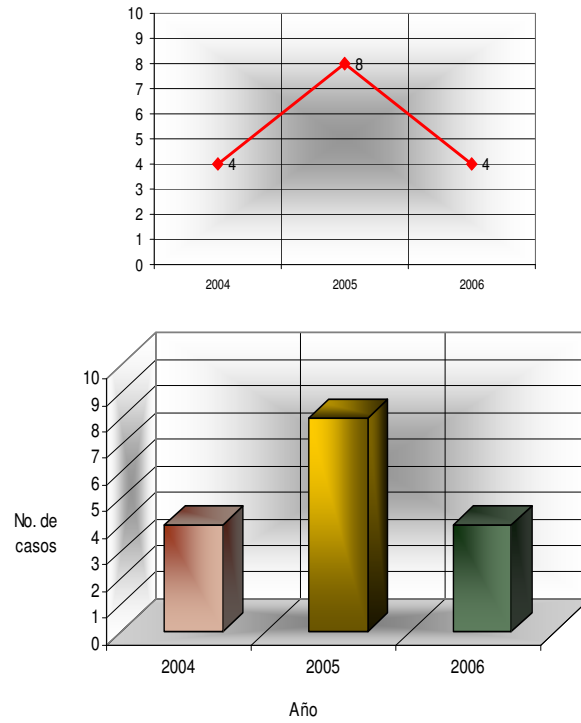


Fig.4 Morbilidad anual por Disfunción Hepática secundaria a Sepsis. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

	Masculino	Femenino	Total
2004	3	1	4
2005	4	4	8
2006	3	1	4

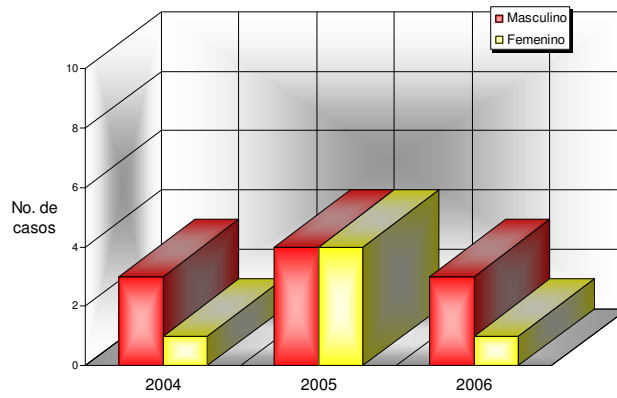


Fig. 5 Disfunción hepática secundaria a Sepsis, distribución anual por sexo. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

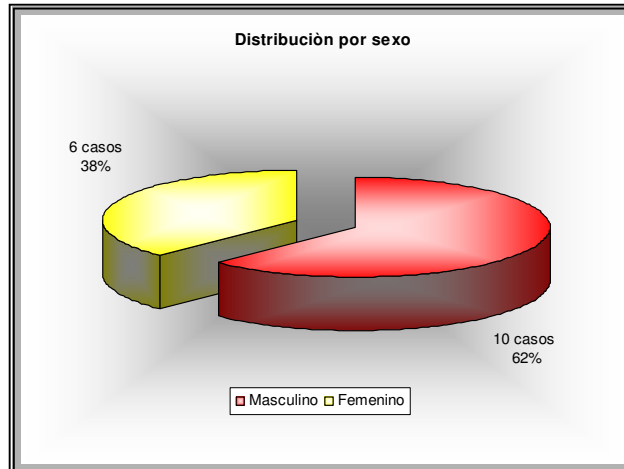


Fig.6 Disfunción Hepática secundaria a Sepsis, distribución total por sexo durante 2004-2006. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

**DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006**

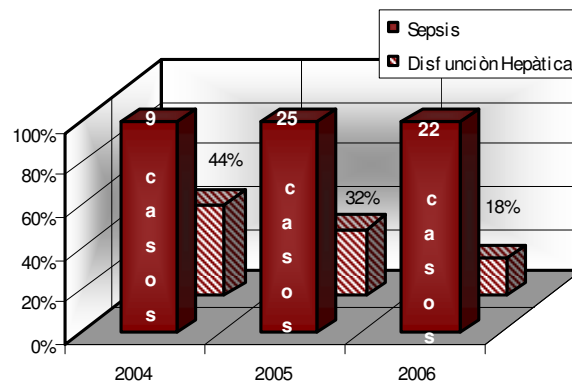


Fig.7 Distribució n porcentual anual de Disfunció n Hepática secundaria a Sepsis. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

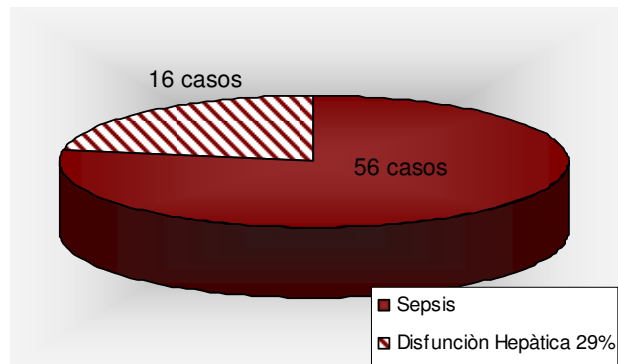


Fig.8 Distribución porcentual de Disfunción Hepática secundaria a Sepsis, durante 2004-2006.. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

**DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006**

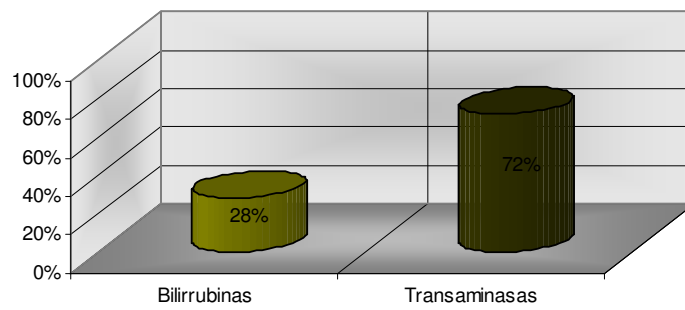


Fig.9 Alteración de estudios de laboratorio en Disfunción Hepática secundaria a Sepsis, durante 2004-2006.. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

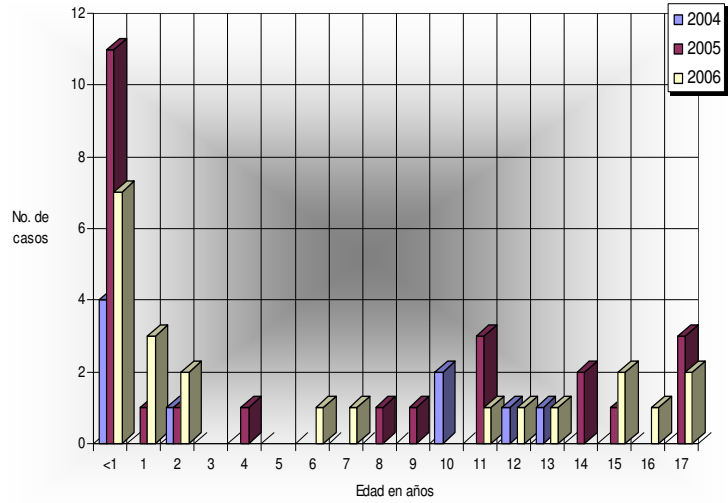


Fig.10 Sepsis, distribución por edad. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

DISFUNCION HEPATICA SECUNDARIA A SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

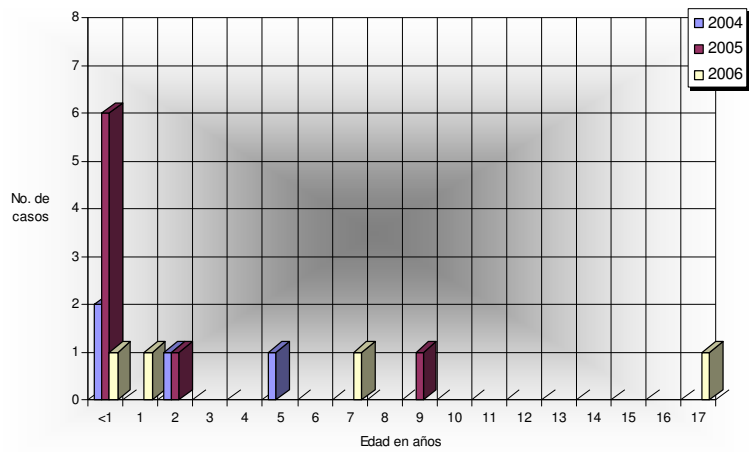
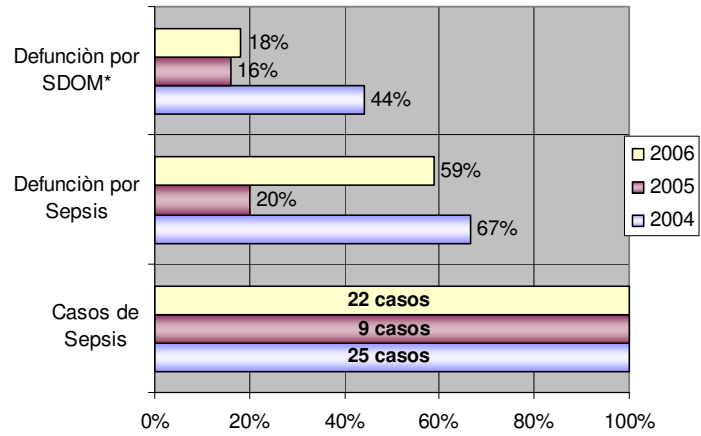


Fig.11 Disfunción hepática, distribución por edad. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

MORTALIDAD POR SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006



*Porcentaje de pacientes fallecidos por SDOM secundaria a Sepsis, incluyendo Disfunción Hepática.

Fig.12 Mortalidad asociada a Sepsis. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

MORTALIDAD POR SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

Sepsis	
Casos	Defunciones
56	24

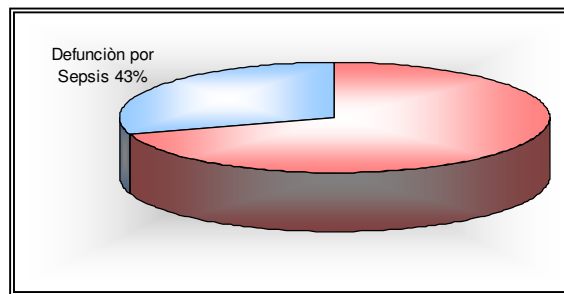


Fig.13 Mortalidad asociada a Sepsis 2004-2006. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

**MORTALIDAD POR DISFUNCION HEPATICA
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006**

Falla Hepática	
Casos	Defunciones
16	12

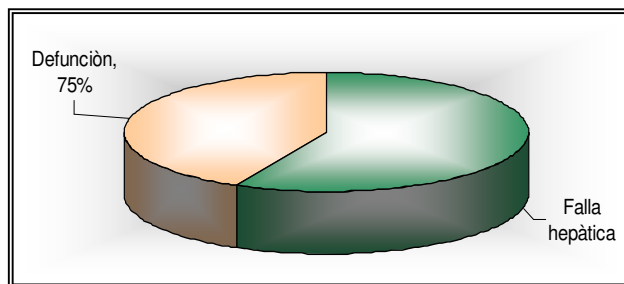


Fig.14 Mortalidad asociada a Disfunción Hepática secundaria a Sepsis en 2004-2006. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

MORTALIDAD POR SEPSIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
2004-2006

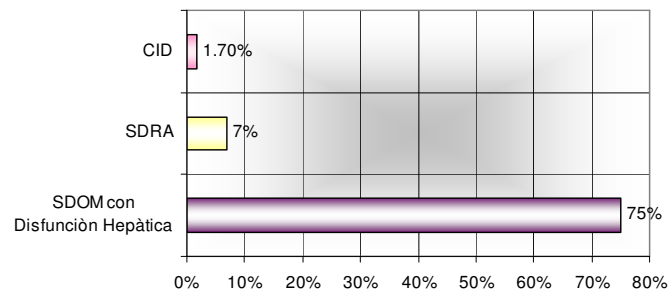


Fig.15 Mortalidad asociada a Sepsis y S.D.O.M. en 2004-2006. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HRLAM.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Internacional pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6(1): 2-8.
2. Contreras J., Abarca J. Disfunción Hepática en Sepsis. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*. 2005; Vol 20(1): 7-11.
3. Rodríguez C. Posible patogenia de Falla Hepática en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica S.I.R.S. *Rev Fac Med UNAM* Vol. 43, No. 6 Nov-Dic. 2000. 226-229.
4. Vilar F, Llano R. Bases Fisiopatológicas de la Insuficiencia Hepática aguda. *Rev. Cubana Med* 2004; 43(4).
5. Gómez V. El Hígado en la Sepsis. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. Artículo No. C23. Vol 4 No. 12, diciembre 2004.

6. Cabeza S, Velazco CA. Valoración Nutricional del Niño en Estado Crítico. Revista GASTROHNUP 2003; 5(1): 37-42.
7. Carrillo R., Tèllez M. Mortalidad por Disfunción Orgànica Múltiple en una Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Fac Med UNAM Vol. 44 No. 4 Julio-Agosto, 2001. 156-60.
8. Forero J. Síndrome de Disfunción Orgànica Múltiple en Pediatría. MedUNAB 2004; 7:21-28.
9. Misas M. et. al. La disfunción orgánica múltiple un síndrome de relevancia en nuestra práctica. Aspectos etiológicos y fisiopatológicos. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;2:23-38
10. Guo LM, Liu JY, et. al. The treatment of molecular adsorbents recirculating system artificial liver in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. Zhonghun Gan Zang Bing Za Zhi. 2003. Aug; 11(8): 455-7.
11. Keller SA, Paxian M. et. al. Kupffer cell ablation attenuates cyclooxygenase-2 expression after trauma and sepsis. J. Surg. Res. 2005 Mar; 124(1): 126-33.

12. Chen t, Zamora R. Rol of nitric oxide in liver injury. *Curr Mol Med.* 2003 Sep; 3(6): 519-26.
13. Scott R., Carcillo J., et. al. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 167. pp. 695-701, (2003).
14. Steven M. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis [Predisposition to Sepsis]. *Pediatric Critical Care Medicine: Volume 6(3) Supplement* May 2005 pp S55-S60.
15. Scott R., Carcillo J. Scope and epidemiology of pediatric sepsis [Scientific Reviews]. *Pediatric Critical Care Medicine: Volume 6(3) Supplement* May 2005 pp S3-S5.
16. Lacroix J. et. al. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. [The Study of Pediatric Sepsis]. *Pediatric Critical Care Medicine: Volume 6(3) Supplement* May 2005 pp S126-S134.
17. Proulx F., Fayon M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*, Vol 109, 1033-1037.

18. Doughty L., Carcillo J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. Chest, Vol 113, 1625-1631.

19. Mena V., Hidalgo I. Alteraciones metabólicas asociadas a la sepsis. Proteínas, lípidos y carbohidratos. Rev Cubana Pediatr v.77 n.2 2005.

20. Pèrez C. La importancia de la energía en el estado de choque y sepsis. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2002; 16(5): 165-169.

21. Debray D., Yousef N. New Management Options for End-Stage Chronic Liver Disease and Acute Liver Failure: Potential for Pediatric Patients. Pediatric Drugs, 2006, Vol. 8 Issue 1, p1-13, 13p.