



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MÉDICO ISSEMYM “LIC. ARTURO MONTIEL ROJAS”

**“ALTERACIONES MÁS FRECUENTES EN LAS PRUEBAS DE
FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO EN PACIENTES CON CHOQUE
SÉPTICO”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. FREDDY BELMONTE GARCÍA**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. ALMA LAURA OSORIO NUÑEZ**

**METEPEC, ESTADO DE MÉXICO
2021**

issemym



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.

INDICE

TEMA	PÁGINA
1.- Resumen	2
2.- Marco Teórico	3
3.- Planteamiento del problema	17
4.- Justificación	18
6.- Objetivos General y Específico	18
7.- Material y Métodos	19
a. Diseño de estudio	19
b. Operacionalización de variables	19
c. Universo de trabajo y población de estudio	23
d. Instrumento de investigación	24
e. Desarrollo de Proyecto	24
f. Limite de tiempo y espacio	25
g. Cronograma de actividades	25
h. Diseño estadístico	25
8.- Implicaciones Éticas	26
9.- Organización	26
10.- Presupuesto y Financiamiento	26
11.- Resultados	27
12.- Discusión	32
13.- Limitaciones del estudio	34
14.- Conclusiones	34
15.- Recomendaciones	34
11.- Bibliografía	35

RESUMEN

Introducción y objetivo: Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) en pacientes en estado crítico son frecuentes. Este trabajo tiene como objetivo: describir la prevalencia, patrón e implicación clínica de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con choque séptico en el Centro Médico ISSEMyM.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional. Criterios de inclusión: pacientes adultos, internados al servicio de Medicina Interna y /o Cirugía con diagnóstico de choque séptico, sin evidencia de enfermedad hepática y con expediente clínico completo. Variables por analizar: edad, sexo, etiología del choque, PFH, enfermedades concomitantes y desenlace del internamiento. Se calculará el índice de R (IR), para clasificar a los pacientes en 3 grupos; colestásico ($IR < 2$), hepatocelular ($IR \geq 5$), patrón mixto ($IR = 2$ a 5) y se realizará un análisis por subgrupo.

Resultados: Se revisaron 550 expedientes, 360 cumplieron criterios de inclusión. El 48.3% (174/360) presentaron alteraciones en las PFH. De acuerdo con el IR, el patrón colestásico fue el predominante en 81% ($n=141/174$), seguido del mixto 10.3% (18/174) y el hepatocelular 8.6% (15/174). La principal causa de choque séptico fue neumonía en los 3 grupos. La enfermedad concomitante con mayor prevalencia fue DM2 (57.4 %) en el grupo colestásico e HAS en el grupo mixto y hepatocelular con 72.2 % (13/18) y 66.7 % (10/15) respectivamente. La mortalidad en el grupo sin alteración de PFH fue del 30% (55/186) y del 38% (66/174) para el grupo con alteraciones. En el análisis por subgrupos, el grupo con mayor mortalidad fue el patrón mixto con 11/18 defunciones (61.1%), seguido del hepatocelular con 9/15 (60%) y finalmente el colestásico con $n=46/141$ (42.6%).

Conclusiones: Las alteraciones en las PFH en pacientes con choque séptico son comunes, la prevalencia general en nuestro estudio fue similar a la reportada en la literatura, así como el patrón predominante. El grupo reportado con mayor mortalidad en la literatura internacional es el hepatocelular, en nuestro grupo, el patrón hepatocelular y el mixto presentaron mortalidad similar.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal que resulta de una respuesta exagerada del huésped a la infección. A partir de 2017, la Organización Mundial de la Salud ha hecho del reconocimiento, la prevención y el tratamiento de la sepsis una prioridad de salud mundial. Hipócrates consideraba el término "sepsis" como un proceso de descomposición de la carne y, recientemente, se ha definido como una disfunción orgánica potencialmente mortal resultante de una infección ¹. A pesar de los mejores esfuerzos en las vías de atención basadas en protocolos, la mortalidad por choque séptico sigue siendo alta, casi del 35% al 40% ².

El choque séptico se definió como el subconjunto de sepsis con una profunda desregulación circulatoria, celular y metabólica, y se asoció con una mortalidad mucho más alta de ~ 40%, en comparación con la mortalidad del 10% observada con la sepsis ³. El choque séptico se identifica clínicamente como una hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) por encima de 65 mm Hg y el lactato sérico elevado por encima de 2 mmol / L, a pesar de una adecuada reanimación con líquidos ⁴.

El hígado tiene un papel crucial en la sepsis, ya que representa una importante línea de defensa contra los microorganismos, así como un objetivo frecuente de la inflamación descontrolada (Figura 1). En el hígado interacción y comunicación estrecha es fundamental entre los hepatocitos y otros tipos de células, como las células endoteliales, células de Kupffer y estrelladas en el espacio de Disse. En condiciones fisiológicas, estas células están preparadas para eliminar los antígenos transportados en el torrente sanguíneo desde la luz intestinal en un estado de homeostasis. Sin embargo, durante la infección microbiana, estas células se convierten en un sistema de alarma, dando lugar a señales que tienen como objetivo reclutar células adicionales en el hígado para proteger al cuerpo de los microorganismos invasores. Este proceso desencadena la respuesta inflamatoria

del organismo y contribuye a la eliminación eficaz de los microorganismos. Sin embargo, esta respuesta protectora también da como resultado una lesión hepática ⁵.

El equilibrio de la actividad metabólica hepática puede cambiar rápidamente en respuesta a la inflamación sistémica con una "reacción de fase aguda (*APR por sus siglas en inglés*)". Esto da lugar a una serie de fenómenos que incluyen cambios complejos en los niveles circulantes y funcionales de proteínas inmunológicas, de transporte y coagulación, aunado a los cambios en procesos hepatocelulares específicos, particularmente en relación con las vías de transporte hepatobiliar, con consecuencias tanto para las intervenciones terapéuticas como evaluación pronóstica ⁶.

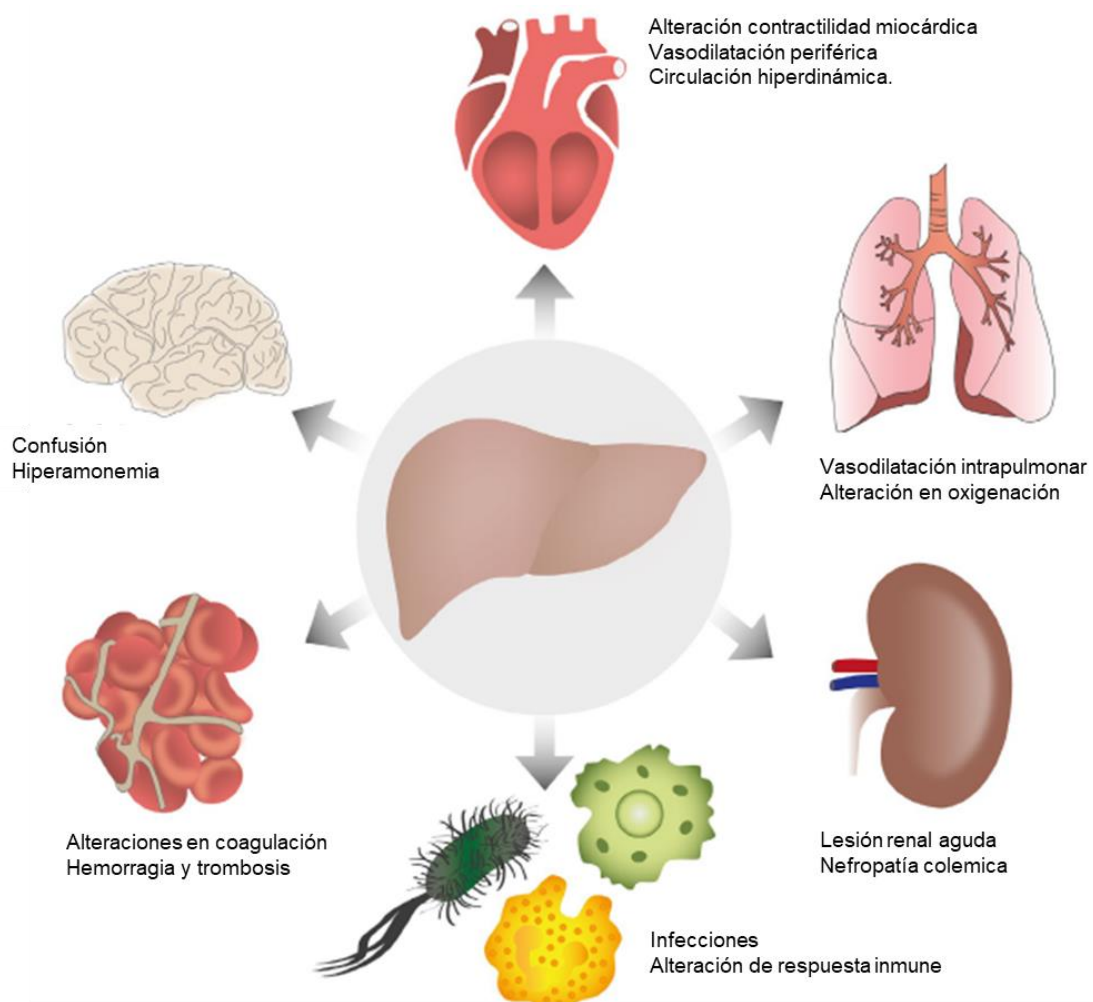


Figura 1. El hígado como desencadenante de lesiones y fallos de órganos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de sepsis ha ido en aumento, se estima en aproximadamente 240 por cada 100.000 personas, presenta una tasa de mortalidad estimada entre el 20% y el 50%. En Estados Unidos, actualmente hay alrededor de 1,7 millones de casos de sepsis por año, una tendencia que ha ido aumentando anualmente. Se reportan casi 250.000 muertes por año a causa de la sepsis y se considera la principal causa de muerte en las áreas de cuidados intensivos (UCI) no cardíacas. De los pacientes sépticos ingresados en UCI en todo el mundo, la fuente más común de infección es pulmonar (64%), seguida de abdominal (20%), bacteriemia (15%) y el tracto urinario (14%)¹.

La disfunción hepática temprana ocurre en aproximadamente el 11% de los pacientes críticamente enfermos y representa un factor de riesgo independiente de mal pronóstico. Hasta el 50% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) desarrollan alteración en las pruebas de función hepática durante su estancia, la colestasis se encuentra frecuentemente en el choque séptico (33%), choque cardiogénico (21%) o posterior a cirugía (5%). La prevalencia de lesión hepática hipóxica (LHH) oscila entre el 1% y el 12% en UCI y puede ser incluso mayor en pacientes con choque cardiogénico, en los que se reporta una prevalencia mayor al 20%.

FISIOPATOLOGÍA

Los patógenos microbianos juegan un papel esencial en la sepsis y con frecuencia se trasladan desde la luz intestinal al torrente sanguíneo, donde tienen que pasar a través del hígado por la vena porta. La luz intestinal alberga al menos tantas bacterias como el cuerpo humano tiene células eucariotas, lo cual es esencial ya que las bacterias en el intestino facilitan la digestión y el uso de nutrientes. Los componentes de los alimentos digeridos ingresan al cuerpo a través del torrente sanguíneo portal, y el hígado juega un papel crucial en el almacenamiento y procesamiento de grasas, glucosa y aminoácidos para mantener la homeostasis⁸.

El intestino y el sistema inmunológico local trabajan juntos para prevenir la translocación de bacterias intestinales hacia la vena porta. Después de la barrera epitelial intestinal, el hígado constituye la segunda línea de defensa en la eliminación de bacterias invasoras y productos bacterianos, inhibiendo la propagación de bacterias al organismo y, por tanto, la sepsis ⁹. Durante la sepsis, se pueden distinguir diferentes tipos de reacciones inmunes, que a menudo se clasifican como inmunidad tipo 1 o tipo 2. La inmunidad tipo 1, que típicamente se activa excesivamente en la sepsis, comprende fagocitosis intensa y activación de células T colaboradoras tipo 1 (IFN γ , IL-2), mientras que la inmunidad tipo 2 está relacionada con la cicatrización de heridas, activación de células T colaboradoras tipo 2 (IL-4, IL-10) y resolución de la inflamación. El sistema inmunológico del hígado participa ambos procesos durante la sepsis, sin embargo, esta respuesta inmunogénica inducida por el hígado representa un arma de doble filo, por un lado, contribuye a la eliminación de productos microbianos, pero que también puede causar daño orgánico debido a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada ¹¹.

La reacción hepatocelular a la sepsis da como resultado la liberación de aproximadamente 30 proteínas de fase aguda (APP) con diversas funciones biológicas en la circulación sistémica, de las cuales principalmente las citocinas IL-6 e IL-1 de monocitos y macrófagos, desencadenan la producción de APP en los hepatocitos ¹⁴. Debido a su ubicación anatómica única, el hígado está altamente expuesto a antígenos circulantes, endotoxinas, señales de peligro e incluso microorganismos, que llegan al hígado ya sea desde el tracto gastrointestinal a través de la vena porta o desde la circulación sistémica a través de la sangre arterial. Por tanto, el hígado es una importante línea de defensa, junto con el bazo, pero también un sitio importante para la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. La mayoría de los mecanismos relacionados con la vigilancia inmunitaria o el aclaramiento bacteriano por el hígado tienen lugar en los sinusoides hepáticos, siendo esencial para eliminar las bacterias y las toxinas asociadas (como las endotoxinas) del torrente sanguíneo. Las células de Kupffer que se originan a partir de células progenitoras locales y actúan como depuradoras

estacionarias en el sinusoides, así como macrófagos derivados de monocitos que pueden acumularse rápidamente en los sitios de lesión hepática y aumentar los efectos proinflamatorios ¹². El hígado es un sitio importante para los neutrófilos, que brindan protección inmunitaria contra patógenos fagocitando bacterias o liberando proteínas granulares antimicrobianas. Además, los neutrófilos pueden formar una red de ADN nuclear liberado extracelularmente entrelazada con histonas y proteasas, que atrapan y matan a las bacterias. Estas trampas extracelulares de neutrófilos (NET) se forman en la vasculatura del hígado durante la sepsis. Por otra parte, los macrófagos hepáticos tienen la capacidad de eliminar directamente las bacterias invasoras y de montar respuestas inmunes eficaces contra las bacterias patógenas, constituyendo otra línea de defensa antimicrobiana. ¹³.

Papel pronóstico de la disfunción hepática

Las recomendaciones de consenso actualizadas publicadas en 2016 llevaron a una redefinición parcial de la sepsis y el choque séptico para enfatizar la disfunción orgánica potencialmente mortal resultante de una respuesta desregulada del huésped a la infección. Entre las diferentes fallas orgánicas (circulatorias, respiratorias y renales, entre otras), la disfunción hepática tiene una relevancia pronóstica excepcional para el curso de la sepsis y es un poderoso predictor independiente de mortalidad. Los niveles de bilirrubina sérica, como marcador clave de disfunción hepática, son un componente vital de las puntuaciones pronósticas en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como la puntuación de la Evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis (SOFA). El reconocimiento de la disfunción hepática relacionada con la sepsis y la diferenciación entre los patrones clínicos de lesión hepática en la sepsis es, por tanto, de gran importancia ¹⁵.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA EN CHOQUE SÉPTICO.

Los pacientes que desarrollan una disfunción hepática en el contexto de una enfermedad crítica se pueden clasificar en tres grandes categorías a partir de la presentación clínica y de parámetros bioquímicos: los que presentan disfunción colestásica, lesión hepática hipóxica y por último colangiopatía en enfermedades graves. (Figura 2)

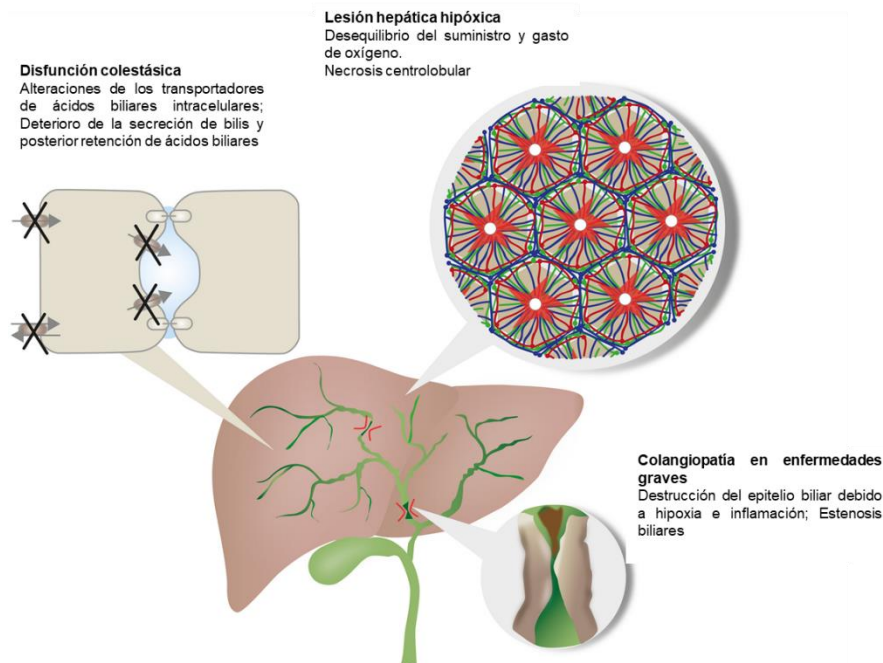


Figura 2. Lesiones hepáticas típicas en enfermedades críticas

ICTERICIA Y DISFUNCIÓN COLESTÁSICA

La disfunción colestásica se caracteriza generalmente por alteración de la formación de bilis y excreción de ácidos biliares (AB). La colestasis intrahepática es consecuencia de alteraciones en la señalización y transporte a nivel hepatocelular, mientras que la colestasis extrahepática se define como la incapacidad de una excreción suficiente de bilis por obstrucción mecánica de la vía biliar. Actualmente, no existe una definición uniforme de colestasis en pacientes críticamente enfermos. Según la mayoría de los estudios, los niveles de bilirrubina total superiores a 2 mg / dl representan un punto de corte pragmático en la práctica diaria. Otros utilizan 2 veces a la elevación de 3 veces de fosfatasa alcalina (FA) y / o gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) para definir colestasis ¹⁶.

Fisiopatología

La asociación clínica de colestasis e inflamación es bien conocida. Los conocimientos recientes demuestran que las alteraciones del transporte y el

metabolismo hepático ocurren en las primeras horas de la enfermedad crítica. Aparte de las infecciones por bacterias gramnegativas, la mala perfusión, la retención de moléculas tóxicas y los patrones moleculares asociados a patógenos contribuyen a la colestasis en enfermedades críticas a través de la represión de los transportadores hepatobiliares mediada por la inflamación y la reducción de la contractilidad canalicular, lo que da como resultado un flujo de bilis alterado y retención de AB. Los AB también tienen importantes funciones de señalización metabólica que regulan la homeostasis de la energía, los lípidos y la glucosa. Los AB tienen propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, probablemente según las concentraciones séricas y el estado de enfermedad crítica. Se debate si la colestasis y la retención de AB reflejan una condición fisiopatológica distinta, una expresión de la gravedad de la insuficiencia orgánica o, en cambio, un mecanismo compensatorio con posibles acciones beneficiosas ¹⁷.

Los productos de degradación del hemo Z - BOX A y B, que están elevados en la lesión hepática colestásica, muestran citotoxicidad intrahepática y extrahepática dependiente de la dosis. En conjunto, la alteración del transporte hepatobiliar y la señalización de AB contribuyen a la colestasis y pueden tener implicaciones generalizadas para el control del metabolismo, la inflamación, la integridad intestinal y la microbiota ¹⁸.

Diagnóstico

La bilirrubina total sérica, FA y / o GGT son parámetros sustitutos de la alteración colestásica. Aunque la complejidad de la disfunción colestásica no se caracteriza suficientemente por la bilirrubina sérica, la elevación aislada de bilirrubina conjugada puede reflejar una secreción biliar alterada como signo temprano de colestasis por sepsis. La FA y GGT, son indicadores sensibles pero inespecíficos de colestasis, se localizan principalmente en hepatocitos y colangiocitos, pero también en tejido renal o óseo. Sin embargo, la actividad de GGT aumenta en varias formas de trastornos hepáticos y de las vías biliares, que van desde bebedores

crónicos, hepatitis, cirrosis, hasta infecciones o colangitis esclerosante, así como neoplasias primarias o secundarias y se asocia con mortalidad por todas las causas. Los AB totales representan potencialmente un biomarcador factible de la gravedad de la enfermedad, ya que predicen la mortalidad a corto plazo independientemente de la bilirrubina sérica y la gravedad de la enfermedad subyacente, como se informó en un estudio reciente. En pacientes con disfunción colestásica en curso, se debe considerar la obtención de imágenes, con el fin de descartar obstrucción de la vía biliar, por ejemplo, la ictericia por obstrucción biliar (p. Ej., Colelitiasis / colecistitis calculosa) puede diagnosticarse mediante ultrasonido abdominal al lado de la cama del paciente. En caso de colestasis extrahepática (colédoco > 7mm en ultrasonido), se pueden seleccionar pacientes para tomografía computarizada o resonancia magnética (precisión diagnóstica para la detección de enfermedades benignas / malignas: 83% / 91 % y 98% / 98%, respectivamente). Sin embargo, el transporte intrahospitalario de pacientes críticamente enfermos puede estar asociado con eventos adversos ¹⁹.

Presentación clínica y curso de la enfermedad

La colestasis asociada a la inflamación ocurre en el contexto de infecciones intraabdominales y extraabdominales, y choque séptico. Los factores de riesgo típicos para inicio de colestasis son enfermedad hepática preexistente, choque, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia renal, así como la nutrición parenteral total. Los vasopresores disminuyen el flujo biliar y la excreción de ácidos biliares posiblemente a través del aumento intracelular de calcio en los hepatocitos. Además, el trasplante de médula ósea, la cirugía mayor y el trauma severo pueden contribuir a ictericia y disfunción colestática. La colestasis y la ictericia están asociadas con enfermedades críticas. La nefropatía coleómica, un hallazgo histopatológico en el contexto de ictericia de larga evolución conduce a la lesión de las células epiteliales y a la formación de un molde intratubular y la consiguiente insuficiencia renal ¹⁸.

Pronóstico

La disfunción colestásica se asocia con un aumento de más del doble de las tasas de mortalidad. Los pacientes con niveles de bilirrubina sérica entre 2 y 3 mg / dL tuvieron una tasa de mortalidad hospitalaria del 27%, en los pacientes con bilirrubina 6-10 mg / dL y en aquellos con bilirrubina mayor de 10 mg / dL, la mortalidad hospitalaria fue del 38% y 48%, respectivamente. El aumento de AB séricos se asoció significativamente con una mortalidad elevada a los 28 días en pacientes críticamente enfermos, independientemente de los niveles de bilirrubina y la gravedad de la enfermedad subyacente. La colestasis y la ictericia en pacientes con sepsis se asocian con un mayor riesgo de infecciones, incluida la translocación bacteriana, complicaciones gastrointestinales e insuficiencia renal y, en consecuencia, contribuyen a una alta morbilidad y elevan al doble la mortalidad. Además, se ha informado una mortalidad a un año de > 90% en pacientes con hepatitis hipóxica inicial e ictericia consecutiva ¹⁹.

Tratamiento

Actualmente, no existe un tratamiento específico establecido. La terapia debe centrarse en la eliminación inmediata de la afección subyacente que causa la insuficiencia hepática. Las pautas actuales recomiendan la estabilización hemodinámica, la optimización de la perfusión y el tratamiento adecuado de las infecciones (incluido el inicio dirigido del tratamiento con antibióticos de amplio espectro y la posterior adaptación de la terapia antimicrobiana de acuerdo a los resultados del cultivo) ²⁰. El control de la glucosa, particularmente la terapia intensiva de insulina reduce la tasa de disfunción colestásica y lodos biliar en pacientes críticos. La nutrición enteral temprana generalmente se recomienda como estándar de atención en enfermedades críticas. Solo debe posponerse en caso de choque no controlado, acidosis severa, hiperlactatemia y / o hipoxemia, aumento de volumen residual gástrico, obstrucción abdominal y / o síndrome compartimental abdominal ²¹. Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico protege los colangiocitos contra los ácidos citotóxicos y reduce la concentración de AB hidrofóbicos y se usa con frecuencia en la enfermedad hepática colestásica ²².

LESIÓN HEPÁTICA HIPÓXICA (LHH)

La necrosis centrolobulillar, un patrón de necrosis hepática localizada alrededor de la vena central, se describió por primera vez en 1901 en una serie de autopsias. Durante el siglo siguiente, se propusieron muchas teorías sobre la etiología de este hallazgo, incluido el daño infeccioso mediado por toxinas, daño congestivo por insuficiencia cardíaca, y daño isquémico por choque circulatorio, este último dando lugar a los términos "hígado de choque" y "hepatitis isquémica" ²³. No fue hasta que se publicaron una serie de estudios en la década de 1990 que se acuñó el término "hepatitis hipóxica" debido a nuevas pruebas que sugerían que la hipoperfusión (isquemia) era solo un mecanismo por el cual las células hepáticas experimentaban daño. Ahora se ha demostrado que la hipoxia de las células hepáticas se desarrolla principalmente en el contexto de insuficiencia cardíaca aguda o crónica, insuficiencia respiratoria y sepsis, con o sin estados de choque. En la actualidad, el síndrome se conoce principalmente como "lesión hepática hipóxica", debido a la multitud de factores que pueden conducir a la necrosis de las células hepáticas centrolobulillares (Figura 3) ²⁴.

Fisiopatología

El flujo sanguíneo hepático representa aproximadamente el 20% al 25% del flujo sanguíneo total. En una condición estable, la vena porta contribuye al 75% -80% del riego sanguíneo del hígado, y el 20% - 25% restante lo proporciona la arteria hepática. Debido a este doble suministro de sangre, el hígado puede compensar la mayoría de las alteraciones y golpes hemodinámicos. Esto se lleva a cabo mediante varios mecanismos como la respuesta buffer arterial hepática (HABR). Este mecanismo adaptativo se basa principalmente en la adenosina. En el caso de flujo sanguíneo reducido, la acumulación de adenosina conduce a la dilatación de las arteriolas hepáticas. Un aumento en el flujo sanguíneo arterial hepático puede amortiguar entre el 25% y el 60% de la disminución del flujo portal. Además, la extracción de oxígeno hepático se puede incrementar hasta en un 90% en el caso

de perfusión hepática reducida y congestión venosa, debido a la alta permeabilidad de los sinusoides hepáticos que promueven la difusión de oxígeno a las células hepáticas. Las células endoteliales sinusoidales hepáticas responden a señales inflamatorias como la endotoxina mediante una disfunción endotelial dependiente del óxido nítrico que contribuye a una disminución de la respuesta vasodilatadora y una disminución de la fosforilación del óxido nítrico sintetasa endotelial ²⁵.

Diagnóstico

Los niveles de aminotransferasas como marcador de lesión hepatocelular junto con el contexto clínico de la lesión cardiocirculatoria, respiratoria o hemodinámica aguda son la piedra angular del diagnóstico de LHH. Los niveles de aminotransferasa aumentan con un retraso de varias horas después del golpe agudo, y los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) están en la fase inicial más altos que los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), comienzan a disminuir dentro de varias horas hasta 1 día después del tratamiento exitoso del problema subyacente y la estabilización consecutiva del paciente (los niveles de AST disminuyen más rápido que los niveles de ALT). Recientemente, se pudo demostrar que el mecanismo de lesión durante la lesión hepática hipóxica (LHH) incluye daño mitocondrial y fragmentación del ADN. Las técnicas de imagenología del hígado pueden proporcionar información adicional como venas hepáticas dilatadas después de congestión o perfusión reducida de la arteria hepática o la vena porta ²⁶.

Presentación clínica y curso de la enfermedad

Los pacientes generalmente son de edad avanzada. La proporción de hombres a mujeres es de 2:1. La terapia con vasopresores es necesaria en 50% - 85%. Además, el 70% - 80% de los pacientes requieren ventilación mecánica, y la terapia de reemplazo renal (TRR) se realiza hasta en un 41%. Más del 80% de los pacientes desarrollan LHH dentro de las primeras 24 horas después de la admisión a la UCI. Los pacientes con ictericia después de LHH son propensos a nuevas complicaciones clínicamente relevantes como infecciones, lesión renal aguda (LRA) y lesiones gastrointestinales ²⁷.

Pronóstico

Los pacientes con LHH tienen tasas de supervivencia significativamente menores. La mortalidad a los 28 días varía entre el 40% y el 60%, y la tasa de mortalidad a un año es de aproximadamente el 75%. Los predictores adicionales de un resultado desfavorable son una capacidad biosintética hepática alterada, choque séptico concomitante, niveles aumentados de amoníaco arterial y elevación sostenida de los niveles séricos de aminotransferasas (> 24 h), lo que refleja hipoxemia o hipoperfusión hepática en curso. Después del daño hepático hipóxico inicial, un tercio de los pacientes desarrollan disfunción hepática colestásica ²⁸.

Tratamiento

El reconocimiento temprano de LHH y la terapia posterior de las enfermedades subyacentes que contribuyen a la aparición de LHH es de importancia central. El trasplante de hígado no está indicado en pacientes con LHH ²².

En estudios experimentales, las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa) mejoraron la microcirculación hepática y la función endotelial, atenuaron la respuesta inflamatoria y redujeron las lesiones por isquemia / reperfusión ²⁹.

Aunque la hiperamonemia se observa con frecuencia en pacientes con LHH, el impacto de las medidas para reducir el amoníaco no se ha evaluado en esta población de pacientes hasta el momento. El inicio de la TRR mejoró la supervivencia a los 28 días en un gran análisis observacional de pacientes con LHH. Los dispositivos de diálisis avanzados, que son capaces de eliminar sustancias unidas a la albúmina además de moléculas solubles en agua, pueden mejorar la hemodinámica sistémica y esplácnica en pacientes con LHH, insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática aguda sobre crónica. Se observó un estudio aleatorizado y controlado Una tendencia de mejores resultados con la diálisis de albúmina en pacientes con LHH colestásico. Sin embargo, se necesitan estudios futuros para evaluar la superioridad de un dispositivo de diálisis sobre otros en estos pacientes ²⁴.

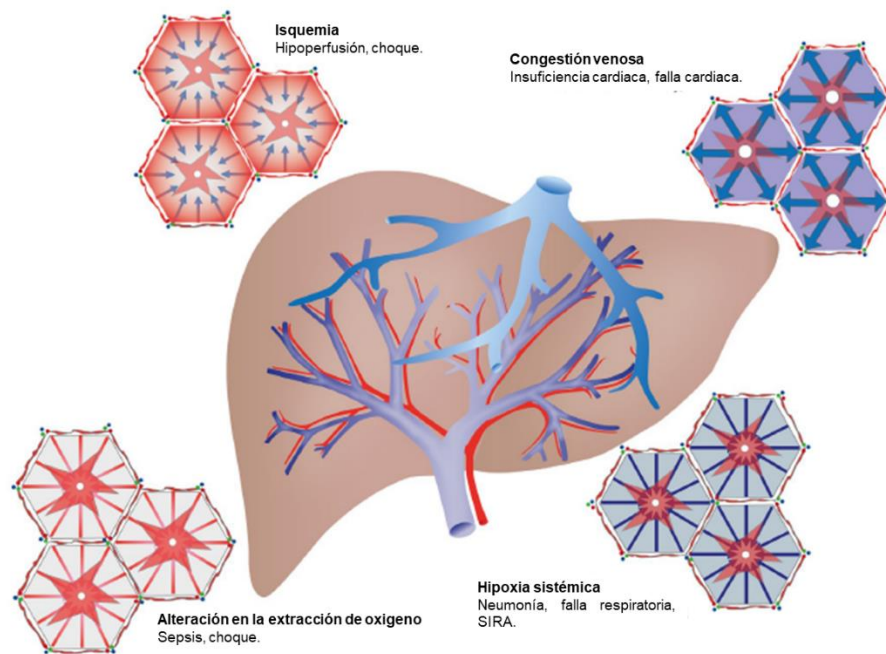


Figura 3. Alteraciones fisiopatológicas en la lesión hepática hipóxica.

COLANGIOPATÍA EN ENFERMEDADES GRAVES

También conocida como colangitis esclerosante secundaria (SSC) o colangiopatía de tipo isquémico, se caracteriza por inflamación, fibrosis y destrucción de los conductos biliares. Como mecanismo subyacente, las células epiteliales biliares son excepcionalmente vulnerables a la hipoxia, que desencadena diferentes formas de muerte celular como la apoptosis o la necrosis. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de colangiopatía en enfermedades graves son, la hipotensión sistémica grave (durante el choque severo), el traumatismo o el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que sugiere que la isquemia y la inflamación son los principales desencadenantes de esta afección ²⁵. En la etapa inicial, los síntomas clínicos son raros e inespecíficos y el único indicador de colestasis son los resultados anormales en las pruebas de funcionamiento hepático. En particular, las concentraciones séricas de

fosfatasa alcalina (FA) y de gamma-glutamil transferasa (GGT) son muy elevadas; sin embargo, ningún parámetro específico indica la presencia de SSC temprana, y por lo tanto el diagnóstico suele ser tardío. A medida que la enfermedad avanza, la presencia de colestasis persistente puede ser indicativa de SSC. Los síntomas clínicos más comunes en esta etapa avanzada son ictericia, prurito y dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen. En una serie de 16 pacientes publicada por Leonhardt, et al., el inicio de la colestasis se observó 7 días (media) tras el inicio del evento clínico. La GGT fue el primer parámetro que se elevó, y la FA le siguió pocos días después. La hiperbilirrubinemia pudo observarse después de una media de 15.5 ± 10 días (mediana 13 días) y fue, por lo tanto, el último signo de la enfermedad detectado. Esta secuencia característica de GGT, FA y elevación de la bilirrubina se observó en 13 de los 16 pacientes. La colestasis alcanzó un pico máximo después de 31 ± 14 días. Los valores de la GGT alcanzaron un máximo de unas 20-50 veces el límite superior de la normalidad, mientras que la elevación de la FA fue menos pronunciada (5-21 veces el límite superior de la normalidad). Los valores de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa fueron moderadamente elevados.

El estándar de oro para el diagnóstico es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La CPRE presenta tres patrones colangiográficos dependiendo del estadio en que se encuentre la enfermedad:

- Fase temprana: formación de cilindros biliares, se caracteriza por la presencia de múltiples defectos de llenado intraductales.
- Fase intermedia: destrucción progresiva de la vía biliar intrahepática. El curso posterior de la enfermedad se caracteriza por una rápida y progresiva destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, más allá de la segunda bifurcación. La destrucción de los conductos biliares intrahepáticos por necrosis epitelial se observa en la CPRE como conductos de contornos irregulares y múltiples defectos de llenado en los bordes de la pared.
- Fase tardía: obliteración de los conductos biliares intrahepáticos (imagen del árbol podado). Como resultado de la destrucción progresiva, las ramas de los conductos

biliares intrahepáticos son eventualmente borradas, dejando solo un sistema biliar central rudimentario. En la CPRE, el realce con contraste de los conductos biliares solo se observa por debajo de la segunda bifurcación. En esta última etapa, la imagen colangiográfica es similar a la de un árbol podado. Al menos un lado del sistema biliar está obliterado, pero en su mayoría ambos lados se ven afectados. El tratamiento antimicrobiano que cubra los patógenos típicos de las infecciones del tracto biliar debe administrarse de acuerdo con las circunstancias microbiológicas locales. Es con frecuencia una enfermedad progresiva que potencialmente da lugar a cirrosis hepática con la posterior necesidad de un trasplante de hígado ³⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En una enfermedad crítica, como choque séptico, las anomalías en las pruebas hepáticas se asocian con un peor pronóstico independientemente de otras disfunciones orgánicas. Las concentraciones plasmáticas de bilirrubina total, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) están a menudo por encima del rango normal en adultos críticamente enfermos, cuya gravedad se ha asociado con un curso tórpido en choque séptico, mayor duración de estancia hospitalaria y mayor riesgo de muerte. Sin embargo, a pesar de su ocurrencia común y su asociación con malos resultados en adultos con choque séptico, la prevalencia y el valor pronóstico de las anomalías en las pruebas hepáticas en pacientes con estado crítico permanecen en gran parte sin explorar.

El servicio de Gastroenterología del Centro Médico ISSEMYM tiene una gran demanda de interconsultas por alteración en bioquímica hepática, ya que se trata de un hospital de tercer nivel que recibe pacientes de todo el Estado de México para abordaje y tratamiento de pacientes en estado crítico, incluyendo pacientes con choque séptico. Es indispensable conocer la implicación clínica de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes adultos con choque séptico.

Por lo anterior, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las alteraciones más frecuentes en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con choque séptico?

JUSTIFICACIÓN

El servicio de Gastroenterología de nuestra institución cuenta con un amplio número de interconsultas de pacientes con choque séptico que presentan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, lo que se ha asociado con un curso más complicado de enfermedad crítica, mayor duración de estancia hospitalaria y mayor riesgo de muerte, por lo que el presente estudio, pretende brindar información al describir la prevalencia, patrón e implicación clínica de éstas alteraciones en pacientes adultos con choque séptico del Centro Médico ISSEMYM.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la prevalencia de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes adultos con choque séptico del Centro Médico ISSEMYM.

Objetivos secundarios:

- Describir el patrón de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes adultos con choque séptico del Centro Médico ISSEMYM.

- Describir su impacto en la mortalidad y/o desenlace implicación clínica de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes adultos con choque séptico del Centro Médico ISSEMYM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, observacional.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta un momento concreto.	Número de años registrado en el expediente al momento de la última evaluación de laboratorio.	Continua cuantitativa	Expresada en años
GENERO	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Sexo del paciente registrado en el expediente.	Categórica	Hombre 0 Mujer 1
DIABETES MELLITUS TIPO 2	Diabetes Mellitus tipo 2 enfermedad crónica que se caracteriza por	De acuerdo con último valor registrado en expediente de	Categórica	Presente 1 Ausente 0

	<p>hiperglucemia en ayuno mayor a 126mg/dl, hiperglucemia aislada mayor de 200 mg/dl en presencia de síntomas característicos, hiperglucemia mayor de 200mg/dl después de una carga oral de glucosa de 75 mg a las 2 horas, hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%, a consecuencia de resistencia a la insulina.</p>	<p>glucosa sérica y hemoglobina glucosilada.</p>		
<p>HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA</p>	<p>Hipertensión arterial sistémica enfermedad crónica que se caracteriza por</p>	<p>De acuerdo con cifras registradas de tensión arterial en la</p>	<p>Categoría.</p>	<p>Presente 1 Ausente 0</p>

	elevación de la tensión arterial mayor o igual a 130/80 mm de Hg.	última revisión médica.		
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Relación entre el peso y la altura. Se calcula dividiendo el peso por la altura al cuadrado. De acuerdo con la OMS: Normal: 18.5-24.9 kg/m ² Sobrepeso: 25-29.9 kg/m ² Obesidad: >30 kg/m ²	De acuerdo con último registro de peso y altura en última visita médica. Se calculará mediante la fórmula: peso (kg)/altura ² (m)	Cuantitativa	Normal 0 Obesidad 1

DE ESTUDIO:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN
ALT	Enzima citoplasmática más específica de daño hepático debido a	Expresado como número entero.	Cuantitativa	Normal=1 Alterada=0

	que se localiza en el citosol del hepatocito.			
FA	Grupo de enzimas situadas en la membrana celular hepatobiliar, encargadas de la desfosforilación.	Expresado como número entero.	Cuantitativa	Normal=1 Alterada=0
Índice de R	Define objetivamente diferentes patrones de lesión hepática. Mediante la fórmula: Índice R = (ALT del paciente / límite superior de ALT normal) / (FA del paciente / límite superior de FA normal)	Expresado como número entero.	Categórica	1= Colestásico 2=Mixto 3=Hepatoce lular
Etiología	Estudio sobre las causas de las enfermedades	De acuerdo con la causa que originó el estado crítico.	Categórica	1= Pulmonar 2=Urinario 3=Gastrointestin al 4=COVID 5=Otros
Infección pulmonar	Inflamación aguda del parénquima pulmonar secundaria a un agente infeccioso.	De acuerdo con lo registrado en expediente	Categórica	Si=1 No=0

Infección urinario	Inflamación aguda del tracto urinario secundaria a un agente infeccioso.	De acuerdo con lo registrado en expediente	Categórica	Si=1 No=0
Infección gastrointestinal	Inflamación aguda del tubo digestivo secundaria a un agente infeccioso.	De acuerdo con lo registrado en expediente	Categórica	Si=1 No=0
Desenlace del internamiento	Evolución durante hospitalización.	De acuerdo con lo registrado en el expediente clínico.	Categórica	Defunción 1 Egreso por Mejoría 0

UNIVERSO DE TRABAJO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Universo de trabajo

El estudio se llevó a cabo en el Centro Médico ISSEMYM, en la ciudad de Metepec, Estado de México. La población incluyó pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y /o Cirugía, en estado crítico durante el periodo de enero 2016 a febrero 2021 y que contarán con un expediente clínico completo cumpliendo así con los criterios de inclusión.

Tamaño de la muestra

Debido al carácter retrospectivo del estudio no se requirió calcular el tamaño de la muestra, sin embargo, se aseguró que todos los pacientes fueran registrados de manera consecutiva.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y /o Cirugía, sin enfermedad hepática previa, con

criterios de choque séptico, que contarán con pruebas de funcionamiento hepático en las primeras 24hrs de ingreso en el Centro Médico ISSEMYM durante el período de enero 2016 a febrero 2021 y que contarán con un expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

- Que no contarán con datos completos para la obtención de la información necesaria para el estudio.
- Antecedente de enfermedad hepática.

Instrumento de Investigación

Se realizó una base de datos en el programa Excel con información obtenida directamente del expediente clínico electrónico, así como del sistema de reporte electrónico de laboratorios. Se incluyeron los siguientes datos: Edad, género, etiología del choque séptico, pruebas de funcionamiento hepático (ALT y FA) enfermedades concomitantes y desenlace del internamiento (defunción o egreso por mejoría).

Desarrollo del proyecto

Se recabó una lista de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y /o Cirugía con choque séptico, durante el periodo de enero 2016 a febrero 2021 y se seleccionaron solo a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Los cuales se cargaron directamente en una base de datos para su análisis, cada uno de los expedientes fue identificado con un numero único consecutivo de los que solo el investigador y el personal que participaron en el estudio tenían acceso a la identificación del individuo.

Se catalogaron a los pacientes con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y se calculó el índice de R (IR) mediante la fórmula: (ALT del paciente / límite superior de ALT normal) / (FA del paciente / límite superior de FA normal);

para clasificar a los pacientes en 3 grupos; colestásico (IR= <2), hepatocelular (IR=>5), patrón mixto (IR= 2 a 5) y se realizará un análisis por subgrupo.

Límite de espacio y tiempo

El estudio se realizó en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, ubicado en Avenida Baja Velocidad Km 57.5 Carretera México-Toluca #1519, San Jerónimo Chicahualco, CP. 52140 Metepec, Estado de México.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MES					RESPONSABLE
	MAY O	JUN	JULIO	AGO	SEP	
Elaboración protocolo	x					Tesista/director
Sometimiento		x				Tesista
Evaluación/aprobación		x				Comité
Recolección datos			X			Tesista
Análisis				x		Tesista/ asesor
Elaboración informe					x	Tesista/director/asesor

DISEÑO ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje. Las variables continuas se expresaron con medidas de tendencia central y de dispersión acorde con el resultado de la prueba de normalidad. Las variables de desenlace fueron determinar la prevalencia, patrón e implicación clínica. Se revisaron los datos generales de los pacientes y se ordenaron en programa Excel.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación se realizó con respeto a las normas institucionales, nacionales e internacionales, que rigen la investigación en seres humanos en México incluyendo la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki publicada desde el año 1969.

Se consideró un estudio sin riesgo para el paciente, ya que solo se toman datos de los expedientes clínicos.

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los pacientes incluidos en el protocolo de estudio.

ORGANIZACIÓN

En el presente protocolo están involucrados:

- Dr. Freddy Belmonte García, tesista, que, en caso de publicación del presente trabajo, presentación en congresos o foros de cualquier índole, aparecerá invariablemente como primer autor. Se encargará de la elaboración de protocolo, sometimiento, recolección de datos, análisis y elaboración de informe.
- Dra. Alma Laura Osorio Núñez, quien fungirá como director de tesis, y se encargará de la elaboración protocolo y elaboración de informe.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no contó con presupuesto o financiamiento para su realización, ya que no se requiere en ninguna de las fases de este.

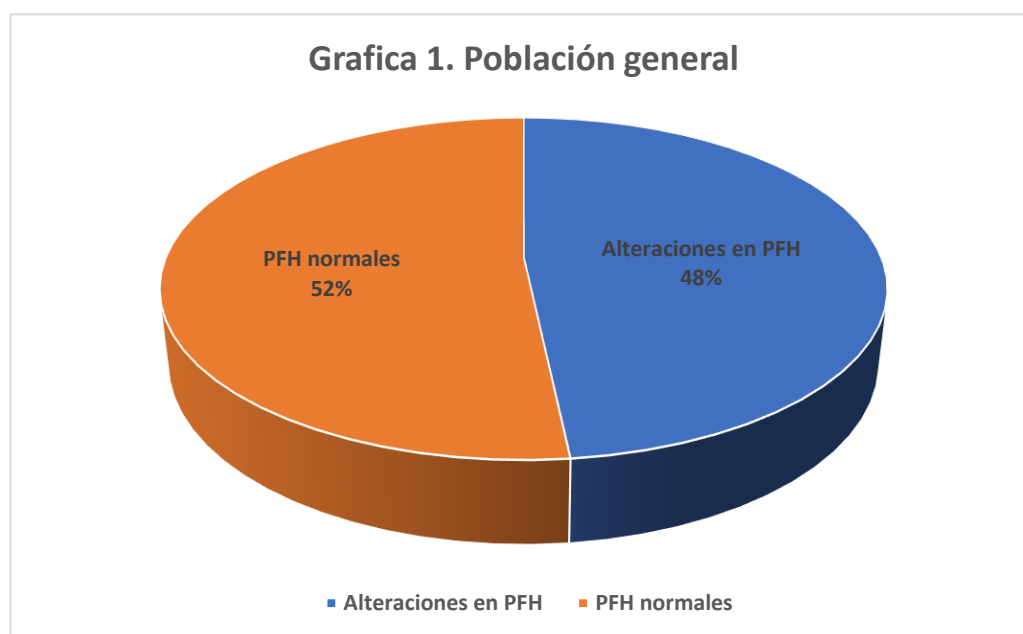
CONSENTIMIENTO

No se requirió debido a que no se tiene contacto con el paciente y se trata de un riesgo menor al mínimo.

RESULTADOS

Se revisaron 550 expedientes, de los cuales 360 cumplieron criterios de inclusión y fueron incluidos para el análisis.

El 48.3% (174/360) presentaron alteraciones en las PFH y 51.7% (186/360) no presentaron alteraciones en las PFH. (Grafica 1)



En el análisis por grupos, respecto al género, en el grupo con alteraciones en las PFH se reportó predominio masculino 62% (108/174), no así en el grupo con PFH normales, reportándose proporción similar en género femenino 50.6% (94/186) y masculino 49.4% (92/186).

Tabla 1. Género

n= 360	PFH con alteración	PFH normales
	n= 174 (48.3 %)	n= 186 (51.7 %)
Género		
Masculino	108 (62 %)	92 (49.4 %)
Femenino	66 (38 %)	94(50.6 %)

En edad en el primer grupo se reportó un promedio de 61 años y en el segundo grupo 51 años.

Las causas principales de choque séptico en ambos grupos fueron similares, en primer lugar, neumonía (47.1% y 46.7%) seguida de infección urinaria (25.3% y 35.5%) y en tercer lugar infección gastrointestinal (21.3% y 10.8%). (Tabla 2)

Tabla 2. Etiología choque séptico.

n= 360	PFH con alteración	PFH normales
	n= 174 (48.3 %)	n= 186 (51.7 %)
Neumonía	82 (47.1 %)	87 (46.7 %)
Infección urinaria	44 (25.3 %)	66 (35.5%)
Gastrointestinal	37 (21.3 %)	20 (10.8 %)
Otras	11 (6.3 %)	13 (7 %)

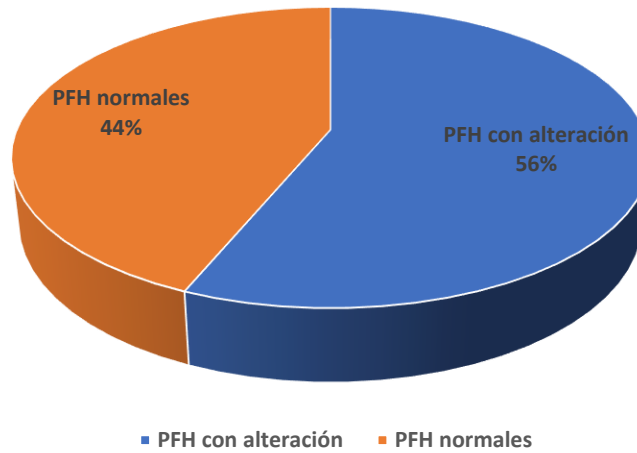
Respecto a enfermedades concomitantes, con mayor prevalencia de DM2 en ambos grupos (55.1% y 43%), seguida de HAS (45.4% y 34.9%) y por último obesidad (25.3% y 18.8%). (Tabla 3)

Tabla 3. Enfermedades concomitantes.

n= 360	PFH con alteración	PFH normales
	n= 174 (48.3 %)	n= 186 (51.7 %)
DM2	96 (55.1 %)	80 (43 %)
HAS	79 (45.4 %)	101 (34.9 %)
Obesidad	44 (25.3 %)	35 (18.8 %)

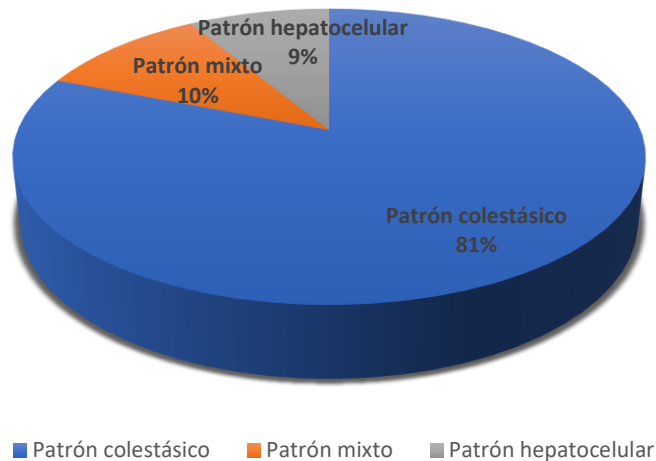
La mortalidad en el grupo sin alteración de PFH fue del 30% (55/186) y del 38% (66/174) para el grupo con alteraciones. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Mortalidad global



De acuerdo con el IR, el patrón colestásico fue el predominante en 81% (n=141/174), seguido del patrón mixto 10.3% (18/174) y el patrón hepatocelular 8.6% (15/174). (Gráfica 3)

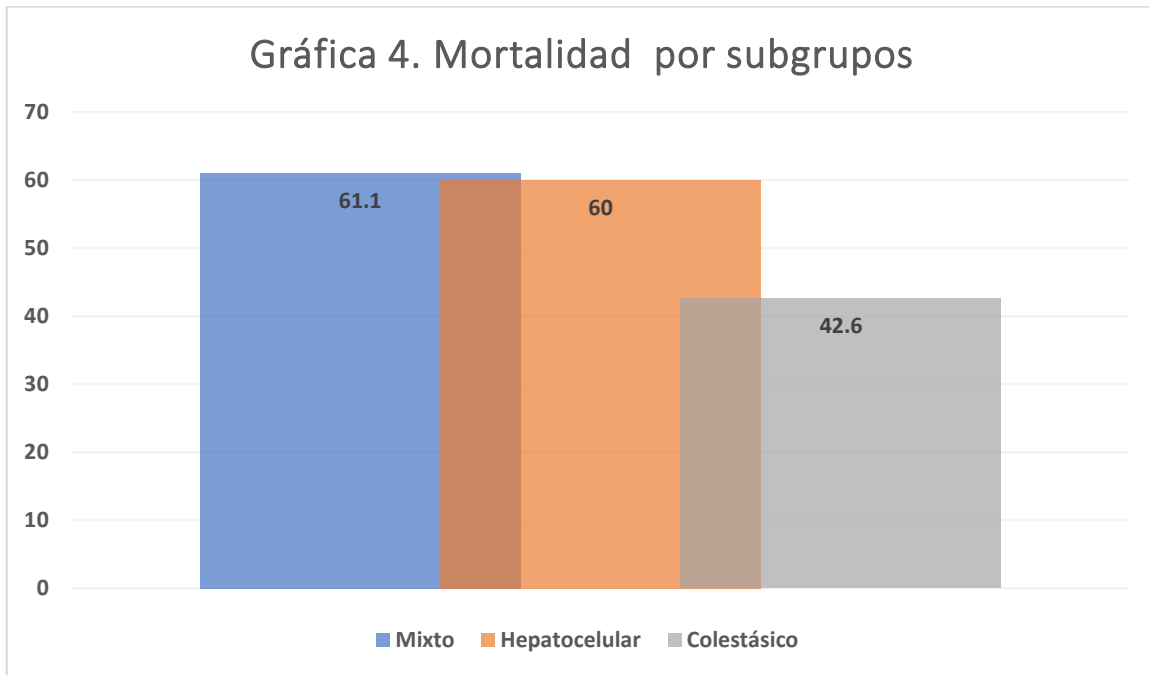
Gráfica 3. Alteración de PFH



En el análisis por subgrupos, en el grupo colestásico se reportó un promedio de edad 54 años, predominio de género masculino 59.6 % (84/141) y femenino 40.4 % (57/141); en etiología de choque séptico en primer lugar neumonía 44 % (62/141), seguido de IVU 27 % (38/141) e infección gastrointestinal 23 % (32/141); la enfermedad concomitante con mayor prevalencia fue DM2 57.4 % (81/141), seguida de HAS 39.7 % (56) y obesidad 24.8 % (35/141). En subgrupo mixto se reportó un promedio de edad 66 años, con predominio de género masculino 72.2 % (13/18) y femenino 27.8 % (5/18); en etiología de choque séptico en primer lugar neumonía 61.1 % (11/18), seguido de IVU 22.2 % (4/18) e infección gastrointestinal 16.7 % (3/18); la enfermedad concomitante con mayor prevalencia fue HAS 72.2 % (13/18), seguida de DM2 38.8 % (7/18) y obesidad 33.3 % (6/18). En el tercer grupo hepatocelular se reportó un promedio en edad de 63 años, predominio de género masculino 73.3 % (11/15) y femenino 26.7% (4/15); en etiología de choque séptico en primer lugar neumonía 60 % (9/15), seguido de IVU 13.3 % (2/15) e infección gastrointestinal 13.3 % (2/15); la enfermedad concomitante con mayor prevalencia fue HAS 66.6 % (10/15), seguida de DM2 53.3 % (8/15) y obesidad 20 % (3/15). (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis por subgrupos			
	Colestásico	Mixto	Hepatocelular
	n= 141 (81 %)	n= 18 (10.3 %)	n= 15 (8.7 %)
Edad	54 (± 34)	66 (± 26)	63 (± 17)
Género			
Masculino	84 (59.6 %)	13 (72.2 %)	11 (73.3 %)
Femenino	57 (40.4 %)	5 (27.8 %)	4 (26.7 %)
Etiología choque séptico			
Neumonía	62 (44 %)	11 (61.1 %)	9 (60 %)
Urinario	38 (27 %)	4 (22.2 %)	2 (13.3 %)
Gastrointestinal	32 (23 %)	3 (16.7 %)	2 (13.3 %)
Otros	9 (6 %)		2 (13.3 %)
Enf. Concomitante			
DM2	81 (57.4 %)	7 (38.8 %)	8 (53.3 %)
HAS	56 (39.7 %)	13 (72.2 %)	10 (66.6 %)
Obesidad	35 (24.8 %)	6 (33.3 %)	3 (20 %)

El grupo con mayor mortalidad fue el patrón mixto con 11/18 defunciones (61.1%), seguido del grupo hepatocelular con 60% (9/15) y por último el grupo colestásico con 42.6% (46/141). (Gráfica 4)



DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la prevalencia de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes adultos con choque séptico del Centro Médico ISSEMyM, la cual fue del 48.3% (174/360), de esta población se reportó un predominio del género masculino 62% (108/74) con un promedio de edad de 61 años. Lo anterior coincide con los estudios reportados, donde hasta el 50% de los pacientes críticamente enfermos desarrollan alteración en las pruebas de función hepática.

Las principales causas de choque séptico reportadas en nuestro estudio fueron en primer lugar neumonía 47.6% (82/174), seguida de infección urinaria 25% (44/174) y en tercer lugar infección gastrointestinal 21.3% (37/174); en el caso de neumonía coincide con lo reportado en la literatura internacional siendo la primer etiología de choque séptico, sin embargo en nuestro estudio se reportó una alta frecuencia de IVU y gastrointestinal, lo cual es contrastante con lo reportado en estudios previos.

En cuanto a las enfermedades concomitantes se reportó una prevalencia de DM2 en 55.1% (96/174), HAS 45.4% (79/174) y obesidad en 25% (44/174); lo anterior demostrando la elevada prevalencia que existe en nuestro país de estas dos principales enfermedades crónico degenerativas, llama la atención el porcentaje bajo de obesidad en nuestro estudio si comparamos con la prevalencia mundial y nacional, donde hasta el 70% de la población presenta algún grado de sobrepeso u obesidad, esta variación pudiese ser consecuencia de una mala antropometría o registro.

Respecto al patrón en las alteraciones en las pruebas de funcionamiento el patrón colestásico fue el predominante en 81% (n=141/174), seguido del patrón mixto 10.3% (18/174) y el patrón hepatocelular 8.6% (15/174); nuestro estudio tiene relevancia debido a que utilizamos el índice de R para establecer el patrón de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, este índice es utilizado para

clasificar el patrón de alteración en lesión hepática inducida por fármacos, si comparamos con lo reportado en la literatura internacional coincide que el patrón colestásico es el mas prevalente y la alteración hepatocelular el de menor frecuencia reportado.

En el análisis por subgrupos, en cuanto a variables demográficas comenzado con la edad existió una gran diferencia en grupo colestásico con un promedio de 54 años, respecto a los otros grupos donde se reportó una mayor edad; hablando de género en los tres grupos con mayor frecuencia reportada de hombres, coincidiendo con lo reportado en estudios previos con una mayor prevalencia del género masculino. Hablando de etiología de choque séptico en los tres subgrupos con mayor etiología reportada neumonía, coincidiendo con lo reportado en la bibliografía internacional.

En mortalidad se reportó una mayor frecuencia (38%) en el grupo con alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático, lo que implica que la insuficiencia y lesión hepática contribuyen a un aumento drástico de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con choque séptico. El grupo reportado con mayor mortalidad en la literatura internacional es el hepatocelular (57%), no obstante, en nuestro grupo, el patrón hepatocelular y el mixto presentaron mortalidad similar (60% y 61.1% respectivamente).

La disfunción hepática es un hallazgo frecuente en enfermedades críticas y contribuye significativamente a una mayor morbilidad y mortalidad. El reconocimiento temprano y la terapia posterior de las afecciones subyacentes siguen siendo los pilares terapéuticos. La incidencia de disfunción hepática asociada a sepsis es difícil de estimar, pero es indiscutible que este daño como complicación de la sepsis empeora dramáticamente el desenlace clínico de los pacientes. Solo un diagnóstico precoz de sepsis y sus complicaciones, así como la rápida implementación de paquetes terapéuticos, permiten reducir la incidencia de complicaciones orgánicas graves, acortar el tiempo de hospitalización y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones a tomar en cuenta. Primero se trata de un estudio retrospectivo; segundo únicamente se tomó el valor de ingreso de las pruebas de funcionamiento hepático lo que impidió la comparación de los cambios a lo largo del tiempo dentro del mismo paciente; en tercer lugar, no se tomaron en cuenta factores que pudiesen condicionar alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (antibióticos, sedantes y nutrición parenteral).

CONCLUSIONES

Las alteraciones en las PFH en pacientes con choque séptico son comunes, la prevalencia general en nuestro estudio fue similar a la reportada en la literatura, así como el patrón predominante; colestásico. El grupo reportado con mayor mortalidad en la literatura internacional es el hepatocelular (57%), no obstante, en nuestro grupo, el patrón hepatocelular y el mixto presentaron mortalidad similar (60% y 61.1% respectivamente).

RECOMENDACIONES

El presente estudio es un preámbulo para futuras investigaciones, ya que aún existe información una brecha de información sin describir, agregando la utilidad de utilizar el índice de R para clasificación de disfunción hepática, pudiendo así reconocer tempranamente la severidad, curso de la enfermedad y pronóstico de la misma, con el fin de otorgar un tratamiento temprano y oportuno, para disminuir complicaciones. Por lo tanto, se sugiere realizar un seguimiento a largo plazo, establecer un protocolo adecuado con el fin de identificar oportunamente riesgos y complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A.: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018; 46: 997-1000.
2. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J* 2019; 49:160-70.
3. Timsit JF, Ruppé E, Ferrer R. Focus on sepsis: new concepts and findings in sepsis care. *Intensive Care Med* 2018; 44:1997-9.
4. Singer, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315, 801–810.
5. Strnad, P., Tacke, F., Koch, A. et al. Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14, 55–66.
6. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):2204-2215.
7. Heymann, F. & Tacke, F. Immunology in the liver — from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2016; 13, 88–110.
8. Jenne, C. N. & Kubes, P. Immune surveillance by the liver. *Nat. Immunol.* 2013; 14, 996–1006.
9. Yan, J., Li, S. & Li, S. The role of the liver in sepsis. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33, 498–510.
10. Bauer, M., Press, A. T. & Trauner, M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 2013; 19, 123–127.

11. Spapen, H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *Anat. Rec. (Hoboken)* 2008; 291, 714–720.
12. Birrer, R., Takuda, Y. & Takara, T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern. Med.* 2007; 46, 1063–1070.
13. Kramer, L. et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients — a prospective multicenter study. *Crit. Care Med.* 2007; 35, 1099–1104.
14. Fuhrmann, V. et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35, 1397–1405.
15. Jager, B. et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 2012; 56, 2297–2304.
16. Geier, A., Fickert, P. & Trauner, M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3, 574–585.
17. Kusters, A. & Karpen, S. J. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30, 186–194.
18. Chand, N. & Sanyal, A. J. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007; 45, 230–241.
19. Leonhardt, S. et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit. Care* 2015; 19, 131.

20. Drolz, A. *et al.* Statin therapy is associated with reduced incidence of hypoxic hepatitis in critically ill patients. *J. Hepatol.* 2014; 60, 1187–1193.
21. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217- 1227.
22. Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A. The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2345- 2352.
23. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2016; 42: 16- 27.
24. Jenniskens M, Langouche L, Van den Berghe G. Cholestatic alterations in the critically ill: some new light on an old problem. *Chest* 2018; 153: 733- 743.
25. Horvatits T, Drolz A, Rutter K, Roedl K, Langouche L, Van den Berghe G, *et al.* Circulating bile acids predict outcome in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 48.
26. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: Is it just the liver? *Clin Chem* 2007; 53: 940- 946.
27. Gudnason HO, Bjornsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 105- 111.
28. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; 89: 1269- 1339.

29. Drolz, A., Horvatits, T., Roedl, K. et al. Outcome and features of acute kidney injury complicating hypoxic hepatitis at the medical intensive care unit. *Ann. Intensive Care* 2016; 6, 61.

30. Raurich JM, Pérez O, Llompert-Pou JA, Ibáñez J, Ayestarán I, Pérez-Bárcena J. Incidence and outcome of ischemic hepatitis complicating septic shock. *Hepato Res.* 2009 Jul;39(7):700-5.