

Enfermedades hepáticas infecciosas

INFECCIONES BACTERIANAS

ABSCEOS HEPÁTICOS *pág. 201*

ENF. PARASITARIAS *pág. 208*

HIDATIDOSIS HEPÁTICA *pág. 212*

MOISÉS DIAGO MADRID
Y JOSÉ MARÍA
HUGUET MALAVÉS

Sección de Hepatología.
Servicio de Patología Digestiva.
Hospital General Universitario
de Valencia. Valencia. España.

Infecciones bacterianas y sistémicas

Las bacterias pueden afectar a la función hepática por invasión biliar o del parénquima, o como manifestación sistémica de bacteriemia o endotoxemia. A esto último nos referiremos en la presente revisión. La afectación hepática puede variar desde alteraciones mínimas de las pruebas de función hepática hasta el fallo hepático con insuficiencia hepatocelular severa.

Repercusión hepática en la infección bacteriana sistémica extrahepática

La incidencia de la disfunción hepática en las infecciones extrahepáticas varía entre el 0,6 y el 34% de los pacientes con bacteriemia, mientras que, en pacientes que presentan shock séptico y fracaso multiorgánico, prácticamente todos tienen algún grado de disfunción hepática. En la infancia, la presencia de ictericia en episodios bacteriémicos es alta y puede llegar hasta casi el 50% de los casos.

La patogenia de las alteraciones hepáticas halladas en el transcurso de una infección extrahepática no está totalmente aclarada y pudiera deberse a más de un factor, entre ellos: defectos aislados en la excreción de bilirrubina conjugada, por lesión hepatocelular, acción de endotoxinas en infección por gérmenes gramnegativos, cambios en el flujo sanguíneo hepático (principalmente, disminución en fases avanzadas de la sepsis), acción de toxinas específicas (como *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens*) y la asociación en un paciente del uso de fármacos con potencial hepatotóxico, nutriciones parenterales o transfusiones sanguíneas. La histología hepá-

tica suele mostrar colestasis intrahepática con necrosis ocasional, esteatosis e infiltrados celulares periportales¹⁻³ (fig. 1).

Manifestaciones clínicas

Suelen ser las típicas del proceso infeccioso originario (neumonía, infección urinaria u otros), a las que se añade fiebre, escalofríos, ictericia y posible hepatomegalia.

Los datos de laboratorio característicos muestran una elevación de bilirrubina directa con un aumento de las fosfatasas alcalinas (FA) y un aumento moderado de las transaminasas (tabla 1).

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con infecciones que afectan específicamente al hígado y que suelen cursar con elevación de transaminasas y también con hepatitis tóxicas.

El tratamiento es el del proceso infeccioso con el antibiótico específico tras antibiograma o, de forma empírica, si lo requiere la gravedad del cuadro. La resolución de la alteración hepática es la norma tras la curación de la infección.

Revisaremos algunas de las infecciones más frecuentes, productoras de alteración hepática.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y laboratorio

Fiebre con escalofríos
Ictericia
Aumento de bilirrubina directa, fosfatasas alcalinas y transaminasas
Hepatomegalia
Clínica del proceso infeccioso originario

Puntos clave

Las infecciones bacterianas sistémicas pueden producir alteraciones hepáticas en grado variable desde afectación mínima, sobre todo en forma de colestasis, a fallo hepático.

La patogenia de las anomalías bioquímicas hepáticas en la infección bacteriana sistémica no está bien definida y puede deberse a más de un factor concurrente.

Las bacterias entéricas producen afectación hepática en grado variable, y la fiebre tifoidea es la que presenta esta afectación en un mayor porcentaje de pacientes.

Las toxinas producidas por distintas bacterias como *Staphylococcus aureus* (toxina del síndrome de shock tóxico) o *Clostridium perfringens* pueden ser las causantes de la disfunción hepática.

En las neumonías bacterianas puede aparecer cierto grado de alteración bioquímica hepática, que es más frecuente en *Legionella pneumophila* y en la fiebre Q producida por *Coxiella burnetti*.

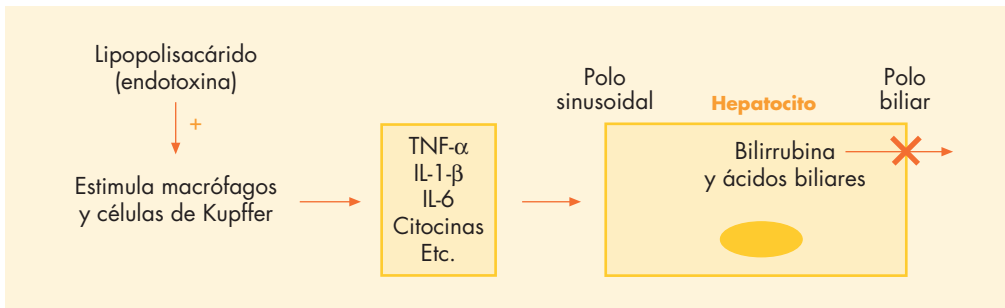


Figura 1. Hipótesis patogénica de la colestasis asociada a endotoxemia.

Afectación hepática por bacterias entéricas

La fiebre tifoidea, causada por *Salmonella typhi*, es una infección sistémica que puede afectar al hígado. Los pacientes pueden presentar un cuadro similar a una hepatitis, con fiebre y hepatomegalia. Hasta en un 60% de los casos (del 1 al 26% en algunas series) se observan alteraciones de la función hepática con un aumento moderado de transaminasa glutámicooxalacética (*glutamic oxaloacetic transaminase* [GOT]) sérica e hiperbilirrubinemia leve. La histología hepática muestra una hepatitis reactiva inespecífica, aunque en algunos pacientes pueden observarse los característicos nódulos tifoideos que son granulomas con una importante proliferación de las células de Kupffer^{4,5}.

En la fiebre paratifoidea, infección por *Shigella* sp. y *Campylobacter*, puede darse alteración hepática.

La yersiniosis (infección por *Yersinia enterocolitica*) se presenta como ileocolitis en niños y como ileítis terminal y adenitis mesentérica en adultos. Sólo excepcionalmente causan disfunción hepática. La enfermedad puede complicarse con septicemia y puede presentar, en su evolución, la aparición de abscesos hepáticos de distribución difusa^{6,7}.

Afectación hepática en infecciones sistémicas por bacterias con toxinas específicas

Staphylococcus aureus puede causar afectación hepática por 2 mecanismos: a) mediante el desarrollo de una sepsis bacteriana y b) como consecuencia de un síndrome de shock tóxi-

co. Este último se define como una enfermedad multisistémica grave que se produce en pacientes colonizados o infectados con una cepa de *S. aureus*, productora de una toxina específica (toxina 1 del síndrome del shock tóxico o TSST-1). Los hallazgos histológicos en el hígado son microabscesos y granulomas^{8,9}.

La infección de heridas por *Clostridium perfringens* y sus toxinas puede producir gangrena gaseosa, sepsis postaborto y hemólisis masiva. El cuadro clínico puede evolucionar hacia un fracaso multiorgánico y el fallecimiento del paciente. Suele cursar con un aumento de bilirrubina indirecta y GOT con FA normales¹⁰.

Afectación hepática en las neumonías bacterianas

La neumonía producida por *Legionella pneumophila* cursa con afectación multisistémica. Se da un aumento de FA y la transaminasa glutámico pirúvica (*glutamic pyruvic transaminase* [GPT]), y son raras la ictericia y la hepatomegalia. La histología es inespecífica con infiltración portal y sinusoidal por neutrófilos, y es más rara la hiperplasia de las células de Kupffer y la necrosis centrolobulillar^{11,12}.

En la neumonía neumocócica pueden observarse elevaciones de las transaminasas y de las enzimas de colestasis, y la ictericia es rara si no existe bacteriemia, sepsis o fracaso multiorgánico. La histología puede mostrar colestasis, necrosis focal e infiltrados celulares periportales¹³.

La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* suele presentar una disociación clínico-radiológica. La presencia de crioglobulinas frías produce hemólisis, con la consiguiente anemia e ictericia, que suele aparecer en el curso de la segunda o tercera semana desde el inicio de la enfermedad, cursa con hiperbilirrubine-

Lectura rápida



Las infecciones bacterianas sistémicas pueden afectar a la función hepática.

La liberación de citocinas por las células de Kupffer ante el estímulo de endotoxinas o gérmenes es el inicio de la cascada inflamatoria causante de la alteración hepática.

La disminución de proteínas transportadoras como expresión de la liberación de citocinas es la causante de la alteración de la secreción biliar.

La principal manifestación clínica de la afectación hepática es la ictericia, asociada a un aumento de las fosfatasa alcalinas y a un ligero aumento de las transaminasas.



Lectura rápida



Hay que hacer un diagnóstico diferencial con infecciones que afectan específicamente al hígado y con hepatitis tóxicas.

Las bacterias entéricas pueden afectar al hígado y producir un cuadro similar a la hepatitis, con fiebre y hepatomegalia.

Las toxinas específicas (*Staphylococcus aureus* o *Clostridium perfringens*) pueden también producir alteración hepática.

En neumonías neumocócicas o por *Legionella* o *Mycoplasma* es posible una afectación hepática.

Las enfermedades de transmisión sexual y la enfermedad inflamatoria pélvica también pueden afectar al hígado.

mia indirecta, GPT y FA normales. En algunos casos, puede aparecer hipertransaminasemia moderada sin hiperbilirrubinemia.

Afectación hepática por enfermedades de transmisión sexual

Neisseria gonorrhoeae y *Chlamydia trachomatis* suelen causar uretritis o cervicitis, pero también pueden originar enfermedad inflamatoria pélvica (EPI). En un escaso número de pacientes con EPI puede desarrollarse una perihepatitis o síndrome de Curtis-Fitz-Hugh, una peritonitis localizada entre el peritoneo parietal y visceral que recubre el hígado y que se produce por diseminación del microorganismo por vía peritoneal y, menos probablemente, por vía hematogena. Clínicamente, se caracteriza por un intenso dolor en el hipocondrio derecho y fiebre, y se ausculta un roce en el hipocondrio derecho. Puede sospecharse por imagen mediante la realización de una tomografía computarizada y se confirma por laparoscopia al observar las adherencias entre el hígado y la pared abdominal^{14,15}.

Afectación hepática en las infecciones sistémicas por espiroquetas

La sífilis está producida por *Treponema pallidum* y es una enfermedad multisistémica que, si no se trata, pasa por una serie de estadios clínicos. En la sífilis secundaria la afectación hepática es característica. La frecuencia de hepatitis oscila entre el 1 y el 50%, y es característica una elevación muy marcada de la FA, mientras que las transaminasas y la bilirrubina pueden elevarse en valores más discretos¹⁶.

La leptospirosis es una enfermedad producida por espiroquetas del género *Leptospira*. En el síndrome de Weil (forma icterica grave de leptospirosis) aparece ictericia con valores de bilirrubina que pueden llegar a 30 mg/dl (principalmente conjugada), fiebre, hipertransaminasemia moderada, insuficiencia renal y complicaciones hemorrágicas secundarias a formación de complejos inmunitarios. La histología hepática es inespecífica y no deja secuelas¹⁷.

La enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*, cursa con afectación hepática en alrededor del 20% de los pacientes, y éstos presentan hepatoesplenomegalia y un aumen-

to moderado de transaminasas. *Borrelia recurrentis* es la causa de la fiebre recurrente, que es una enfermedad multisistémica. Puede observarse hepatoesplenomegalia en más del 60% de los casos y puede conducir a insuficiencia hepática en los casos graves¹⁸.

Afectación hepática por infecciones sistémicas producidas por otras bacterias

La infección por *Listeria monocytogenes* afecta fundamentalmente a neonatos, inmunodeprimidos, pacientes alcohólicos y embarazadas, y cursa habitualmente como sepsis y/o meningitis. La hepatitis es más frecuente en neonatos y en adultos parece una hepatitis vírica con elevaciones de transaminasas de más de 10 veces el valor basal¹⁹.

En la brucelosis, la alteración de las pruebas de función hepática es común con hipertransaminasemias leves. Es típica la presencia de granulomas no caseificantes múltiples en las piezas de biopsia hepática²⁰.

La afectación hepática por la tuberculosis es muy variable. La lesión más frecuente son los granulomas, su coalescencia origina los tuberculomas; aparecen también cambios inespecíficos, como esteatosis o hepatitis reactivas^{21,22}.

La fiebre de las Montañas Rocosas y la fiebre Q producida por *Coxiella burnetii* son 2 enfermedades febriles sistémicas que pueden cursar con afectación hepática^{23,24}.

La enfermedad por arañazo de gato puede afectar al hígado, especialmente en pacientes inmunodeprimidos²⁵.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. ● Moseley RH. Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology*. 1997;112:302-6.
2. ● Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteraemia. *Rev Infect Dis*. 1985;7:1-9.
3. Arrese M, Ananthanarayan M, Suchy FJ. Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis. *Pediatr Res*. 1998;44:141-7.
4. ●● Huang DB, DuPont HL. Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype typhi infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:341-8.

5. ●● Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Medical progress: typhoid fever. *N Engl J Med.* 2002; 347:1770-82.
6. Vadillo M, Corbella X, Pac V, Fernández-Viladrich P, Pujol R. Multiple liver abscesses due to *Yersinia enterocolitica* discloses primary hemochromatosis: three cases reports and review. *Clin Infect Dis.* 1994;18:938-41.
7. Bouza E, Domínguez A, Messeguer M, et al. *Yersinia enterocolitica* septicemia. *Am J Clin Pathol.* 1980;74:404-9.
8. Quale JM, Mandel JM, Bergasa NV, Straus EW. Clinical significance and pathogenesis of hyperbilirubinemia associated with *Staphylococcus aureus* septicemia. *Am J Med.* 1988;85:615-8.
9. ●● Lowy FD. Medical Progress: *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med.* 1998;339:520-32.
10. Meer RR, Songer JG, Park DL. Human disease associated with *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Rev Environ Contam Toxicol.* 1997;150:75-94.
11. Verneau A, Beaugrand M, Dournon E, Callard P, Ferrer JP. Severe Jaundice in Legionnaire's disease: a case with early hepatic biopsy. *Gastroenterol Clin Biol.* 1987;11: 254-7.
12. Van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Van den Berg B. Severe Legionnaire's requiring intensive care treatment. *Neth J Med.* 1996;49:196-201.
13. Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. *Semin Respir Infect.* 1999;14:227-36.
14. Darougar S, Forsey T, Wood JJ, Bolton JP, Allan A. *Chlamydia* and the Curtis-Fitz-Hugh syndrome. *Br J Vener Dis.* 1981;57:391-4.
15. Cano A, Fernández C, Scapa M, Boixeda D, Plaza G. Gonococcal perihepatitis: diagnostic and therapeutic value of laparoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1984;79:280-2.
16. Zelter R, Kurban AK. Syphilis. *Clin Dermatol.* 2004;22:461-8.
17. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14: 296-326.
18. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004;113:1093-101.
19. Crum NF. Update on *Listeria monocytogenes* infection. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4:287-96.
20. ●● Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Medical Progress: Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352: 2325-36.
21. ● Álvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:833-9.
22. Saed G, Carosella G, Potalivo S, et al. Hepato-splenic and peritoneal tuberculosis. A difficult diagnosis. *Minerva Med.* 1998;89:371-7.
23. Adams JS, Walter DH. The liver in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Clin Pathol.* 1981;75:156-61.
24. Chang K, Yan JJ, Lee HC, et al. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:103-8.
25. Blanco JR, Raoult D. Diseases produced by *Bartonella*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:313-9.

Bibliografía recomendada

Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. En: Sleisenger M, Feldman M, Friedman L, editores. Chapter 69: Liver abscess and bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver disease. 7th edition. Filadelfia: Saunders; 2002.

Completa revisión de las manifestaciones hepáticas de las infecciones bacterianas extrahepáticas.

Rodés J, Bahamer JP, Biraheer J, McIntyre N, Mizzeto M, editores. Infección bacteriana e hígado. Tratado de Hepatología Clínica. Barcelona: Masson; 1993. p. 763-89.

Extensa y detallada revisión (definición, epidemiología, patogenia, características clínicas y tratamiento) de todas las infecciones sistémicas que pueden conllevar disfunción hepática.