

# ANESTESIA Y ENFERMEDADES DEL HÍGADO - PARTE 1

“Anaesthesia and Liver Disease – Part 1 (270)”

**ANESTESIA Tutorial de la semana 270, 3 de Septiembre de 2012**

Dra. Natalie Drury, Hospital St. James de la Universidad de Leeds, Reino Unido

Correspondencia a [ndrury@nhs.net](mailto:ndrury@nhs.net)

(Artículo Traducido por: Dra. Guillermina Martínez)

## PREGUNTAS

Antes de continuar, intenta responder a las siguientes preguntas. Las respuestas se pueden encontrar al final del artículo, junto con una explicación.

**1. ¿En qué zona de los hepatocitos se encuentra la mayor concentración de las enzimas CYP2E1, y cómo estas, son más sensibles a la producción NAPQI en la sobredosis de paracetamol?**

- a. zona 1
- b. zona 2
- c. zona 3
- d. Todas las zonas son igualmente vulnerables

**2. ¿Cómo se clasifica la gravedad de la encefalopatía?**

## INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano grande, complejo con una multitud de funciones diferentes. Los pacientes con insuficiencia hepática representan un desafío importante para el anestesiólogo. Es muy importante en el manejo de estos pacientes, una buena comprensión de la fisiología normal del hígado, de las causas de la disfunción hepática y de su sistema de multi-impacto en la función del paciente. Esta es la primera parte de un tutorial de dos partes que describe la anatomía hepática, el funcionamiento, la falla aguda y crónica y los cambios fisiológicos asociados con la enfermedad hepática. En el segundo tutorial se observarán las consideraciones y aspectos prácticos de anestesiarse este grupo de pacientes, las indicaciones para trasplante hepático y consideraremos brevemente la anestesia en el paciente post trasplante hepático.

## ANATOMÍA

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo humano después de la piel. Se encuentra en el cuadrante abdominal superior derecho, pesa alrededor de 1,4 a 1,6 kg. y recibe el 25% del gasto cardíaco con un total de flujo sanguíneo de alrededor de 1,5 l /min. El hígado tiene un suministro único dual de sangre suministrada por la arteria hepática y la vena hepática porta. La vena hepática porta es responsable del 75% del suministro del flujo sanguíneo hepático, proporcionando alrededor de la mitad de sus necesidades de oxígeno. El drenaje venoso es a través de las venas hepáticas izquierda, derecha y media a la vena cava inferior (VCI).

El hígado se divide en los lóbulos derecho e izquierdo por el ligamento falciforme, siendo el lóbulo derecho el más grande. Sin embargo esta división no es de uso quirúrgico, y la división por línea Cantile, que discurre por la fosa vesicular a la fosa de la VCI, proporciona una división más útil entre izquierda y derecha sobre la base de la arteria hepática y ramas de la vena porta. Cada lóbulo del hígado se subdivide por las venas hepáticas izquierda y por la derecha en cuatro sectores. Estos son los sectores mediales y laterales a la izquierda y posterior y sectores anteriores a la derecha. Los sectores son posteriormente divididos en segmentos, cada uno con su propia irrigación sanguínea y drenaje biliar. Estos segmentos se describen a menudo por la clasificación Couinaud, cada uno de estos segmentos funcionalmente independientes de uno a ocho.

**Anatómicamente**, la unidad funcional del hígado es el lóbulo. La sangre entra en los lóbulos a través de las ramas de la vena porta y la arteria hepática, que fluye a través de pequeños canales llamados sinusoides que están alineados con los hepatocitos. El drenaje del lóbulo es a través de la vénula hepática central. Cada lóbulo tiene un tracto portal central hexagonal que contiene ramas de la arteria hepática, vena porta y de los conductos biliares.

Desde un punto de vista **metabólico**, la unidad funcional es el acino hepático. Cada acino consiste en una masa de hepatocitos alineados alrededor de las arteriolas y vénulas hepáticas portal, centradas en la línea que conecta dos tríadas portales y que se extiende hacia el exterior a las dos venas centrales adyacentes. Cada acino se divide en zonas que corresponden a su distancia desde el suministro de sangre arterial. Los hepatocitos más cercano a la arteriolas son los mejor oxigenados, esta es la zona 1 o la zona periportal. Cuanto mayor sea la distancia desde el suministro de sangre arterial, más pobre es el suministro de oxígeno, la zona 2 está menos bien oxigenada que la zona 1. **La zona 3 o la zona centrolobulillar, tiene la más pobre oxigenación de todas, por lo que es la más sensible a lesión isquémica.**

Esta disposición de las zonas de los hepatocitos significa que la zona 1 está especializada en las funciones hepáticas oxidativas tales como gluconeogénesis. Estos hepatocitos son también los primeros en encontrar las toxinas transmitidas por la sangre e incurrir en la lesión por depósito de hemosiderina en la hemocromatosis. Los hepatocitos de la zona 3 llevan a cabo la glicólisis, la lipogénesis y el citocromo P-450 está basado en la desintoxicación de drogas. En la zona 3 las células son más sensibles a la N-acetil-p-benzoquinonimine (NAPQI), la producida en la sobredosis de paracetamol, teniendo la mayor concentración de enzimas CYP2E1. El hígado tiene reserva funcional de sustancias debido a su significativo suministro de sangre, por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la lesión hepática sólo se producen después de una lesión considerable.

**El flujo sanguíneo hepático se incrementa** por los siguientes factores:

la posición supina,  
la ingesta de alimentos,  
hipercapnia,  
hepatitis aguda y  
fármacos (como los barbitúricos y los inductores de enzimas P450).

**A la inversa, el flujo sanguíneo hepático disminuye** en:

posición vertical,  
IPPV / PEEP,  
hipocapnia,

la hipoxia,  
la cirrosis y  
ciertos medicamentos (tales como propofol, agentes anestésico volátiles y  $\beta$ -bloqueantes).

## **FUNCIÓN**

El hígado realiza una gran cantidad de funciones diferentes, incluyendo:

- la síntesis de aminoácidos, gluconeogénesis, glucogenolisis, glucogénesis
- metabolismo de las proteínas, metabolismo de lípidos, síntesis de lipoproteínas
- producción de factores de coagulación (fibrinógeno, protrombina, V, VII, IX, X y XI, proteína C y proteína S)
- La producción de bilis y la excreción, IGF 1-y la producción de trombopoyetina.
- producción de albúmina, la síntesis de hormonas de almacenamiento de glucógeno, la vitamina A, D, B12, hierro y cobre.
- Metabolismo de drogas y toxinas:  
FASE I: oxidación / reducción / hidrólisis, la alteración de la estructura molecular intrínseca, basada en la desintoxicación P450 de drogas  
FASE II: Se conjuga con la segunda sustancia para aumentar la polaridad, gluconeogénesis, beta oxidación de los ácidos grasos y la síntesis de colesterol

## **PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA**

A pesar de las numerosas funciones de síntesis, excreción y desintoxicación llevadas a cabo por el hígado, sólo algunos se pueden medir por medio de análisis de sangre. Las pruebas hepáticas de función estándar (PHFE) miden las concentraciones de diversas proteínas y enzimas en la sangre que son, o bien producidas por las células del hígado, o liberadas cuando las células del hígado están dañadas. Éstas se pueden dividir en medidas de la función hepática, lesión celular y la obstrucción biliar.

### **Pruebas de la función hepática**

#### *Tiempo de protrombina (TP)*

Es una medida de la vía extrínseca de la coagulación, que mide los factores I, II, V, VII y X. Su prolongación puede reflejar deficiencias de vitamina K en relación con la alteración de la producción de una pobre calidad de bilis o anormalidades en la síntesis del factor VII, ambos relacionados a la disfunción hepática.

#### *Albúmina*

La albúmina se sintetiza en el hígado; albúmina sérica baja puede reflejar disfunción hepática. La hipoalbuminemia se produce también en la desnutrición, síndrome nefrótico, estados de mala absorción y embarazo tardío.

### **Pruebas de lesión celular**

#### *La alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)*

Estas pruebas se usan para detectar el daño de las células hepáticas, sin embargo no existe una correlación entre los niveles y el grado de daño. ALT y AST elevadas fuera de proporción con las enzimas que indican obstrucción biliar (ver más abajo), sugiere un problema intra-hepático.

### **Pruebas de obstrucción biliar**

### *Bilirrubina*

La bilirrubina es elevada por cualquiera de las siguientes causas: hemólisis, estenosis biliar, hepatitis, cirrosis, drogas (por ejemplo, antipsicóticos y sulfamidas) y el síndrome de Gilbert. La ictericia de la esclerótica se hace notar con niveles séricos de 2-3 mg / dl, la ictericia de la piel indica niveles aún más altos.

### *Fosfatasa alcalina (FAL)*

La FAL está presente en todos los tejidos de todo el cuerpo. La FAL esta elevada en la obstrucción biliar, el embarazo y como un subproducto de la actividad de osteoblastos por ejemplo: Enfermedad de Paget.

### *Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)*

La GGT está presente en la membrana de las células de muchos tejidos. La elevación se observa en el hígado, el sistema biliar y la enfermedad pancreática. Su elevación aislada también puede sugerir la ingesta significativa de alcohol. La GGT se eleva por varias drogas, incluyendo barbitúricos, fenitoína, hierba de San Juan y los anti-inflamatorios no-esteroides (AINE). Su elevación también se observa en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

## **INSUFICIENCIA HEPÁTICA**

La enfermedad hepática tiene un espectro de gravedad de la enfermedad subclínica a través de la enfermedad hepática en fase terminal. La gama de síntomas que un paciente tiene depende de si la presentación de la enfermedad es aguda o crónica. En todo el mundo la principal causa de enfermedad hepática es una infección viral.

### *Insuficiencia hepática aguda*

La insuficiencia hepática aguda resulta de la rápida evolución de la disfunción hepatocelular, y el diagnóstico se basa tanto en el examen clínico, como en los resultados de los análisis de sangre. Se define como el rápido desarrollo de ictericia, coagulopatía y encefalopatía en un paciente sin hepatopatía previa. La definición de rápido desarrollo ha sido cuestionada por muchos años y varias clasificaciones existen basadas en la relación temporal entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía u otros síntomas. La clasificación de King se utiliza comúnmente en el Reino Unido y se basa en el tiempo de comienzo de encefalopatía después de la aparición de ictericia. Se clasifica la insuficiencia hepática aguda como hiperaguda (aparición dentro de los 7 días), aguda (aparición entre 8-28 días) y subaguda (aparición entre los 28 días a 24 semanas).

Las causas más comunes de insuficiencia hepática aguda incluyen la sobredosis de paracetamol (la causa más común en el Reino Unido), hepatitis viral (la causa más común en todo el mundo), reacción a la medicación, ingesta excesiva de alcohol, hígado graso agudo del embarazo y, ocasionalmente, la enfermedad de Wilson, o el síndrome de Reyes en los niños. En la mayoría de los casos de insuficiencia hepática aguda hay comienzo generalizado de necrosis hepatocelular en la distribución centro-zonal avanzando hacia los espacios porta. La necrosis en la Zona 1 se produce por intoxicación por fósforo o eclampsia, en la zona 2 la lesión es rara, pero se ve en la fiebre amarilla, en la zona 3 las lesiones se producen por lesión isquémica y toxinas como el paracetamol.

Las manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática aguda van desde náuseas no específicas y malestar abdominal a confusión, agitación y coma. El diagnóstico se confirma por anomalías en las pruebas de función hepática y coagulación, en conjunto con las características de la encefalopatía.

El Diagnóstico y clasificación clínica de la encefalopatía hepática se debe a la acumulación de productos tóxicos de degradación de proteínas y al metabolismo de las bacterias intestinales. Cuando el hígado es incapaz de eliminar estas sustancias puede resultar en la elevación de amoníaco.

### *Encefalopatía*

La gravedad de la encefalopatía se clasifica de 1 - 4:

Grado 1 - Función mental lenta

Grado 2 - Comportamiento inapropiado

Grado 3 - Somnolencia permanente

Grado 4 – Coma

### **Enfermedad hepática crónica**

La enfermedad hepática crónica implica un proceso de enfermedad progresiva de destrucción y regeneración del parénquima hepático que conduce a la fibrosis y cirrosis. Las causas comunes incluyen la hepatitis viral B y C junto con citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, toxinas tales como alcohol, amiodarona y metotrexato, enfermedades autoinmunes tales como hepatitis, esclerosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, y causas metabólicas como la estrato hepatitis no alcohólica (EHNA), la hemocromatosis, déficit de alfa 1 antitripsina y la enfermedad de Wilson. La Insuficiencia cardiaca congestiva también puede resultar en disfunción hepática crónica.

La gama de síntomas mostrados por los pacientes con enfermedad hepática crónica a menudo se superponen sobre antecedentes crónicos de mala salud y desnutrición. Las complicaciones comunes de las enfermedades crónicas del hígado pueden ser ascitis, hiper esplenismo y una circulación venosa colateral produciendo varices esofágicas y gástricas, todo resultado de la hipertensión portal.

El examen clínico puede revelar los estigmas clásicos de la enfermedad hepática crónica, como entumecimiento, eritema palmar, arañas vasculares, marcas de rascado, ginecomastia, atrofia testicular y caput medusae.

La encefalopatía también puede desarrollarse en pacientes con enfermedad hepática crónica, puede ser precipitada por cosas tales como infección, sangrado gastrointestinal, medicación con sedantes, trastornos electrolíticos, hipoxia o sobrecarga de proteínas dietéticas. El desarrollo de encefalopatía también puede representar la progresión de la enfermedad, sobre todo si se acompaña de ictericia.

Los pacientes a menudo se encuentran con una variedad de tratamientos para las secuelas de la enfermedad hepática crónica. La hipertensión portal inicialmente pueden ser tratada con  $\beta$ -bloqueantes, habitualmente, propranolol. La ascitis se puede tratar con restricción de la sal y agua, diuréticos y paracentesis repetidas. La remoción rápida de la ascitis, por ejemplo en la laparotomía, conduce a cambios significativos de los fluidos, reducción de la presión venosa central y el gasto cardíaco. Como la ascitis se re-acumula, se produce la depleción del fluido intravascular lo que puede conducir a un colapso cardiovascular si no se administra la infusión de coloide o de albúmina.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL HÍGADO

Varios sistemas de puntuación se han desarrollado para clasificar la gravedad de la enfermedad hepática. Childs Pugh es una de las clasificaciones por puntajes de uso común utilizados con insuficiencia hepática crónica. El puntaje MELD es otro sistema de puntuación comúnmente utilizado, tanto en la insuficiencia hepática aguda y crónica. El puntaje MELD es sin embargo más útil en la evaluación de los pacientes de trasplante hepático, y se discutirá más adelante.

El sistema Childs Pugh emplea 5 medidas clínicas de la enfermedad de hígado, con cada medida de puntuación 1, 2 o 3 puntos (véase el cuadro 1). Los puntos se suman y se obtiene el resultado final. Esta puntuación es utilizada para determinar si el paciente es un Child-Pugh grupo A, B o C. Puede indicar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico.

Child-Pugh A - score <6

Child-Pugh B - score 7-9

Child-Pugh C - score > 10

**Tabla 1. Sistema de clasificación de Child Pugh usado para la insuficiencia hepática crónica**

MEDIDA CLINICA O BIOLOGICA	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
Grado de encefalopatía	NINGUNO	1-2	3-4
Ascitis	AUSENTE	LEVE	MODERADO - SEVERO
Bilirrubina (mmol.l <sup>-1</sup> )	<35	35-60	>60
Albumina (g.l <sup>-1</sup> )	>35	28-35	<28
PT ( secs ) *	<4	4-6	>6
INR *	<1.7	1.7-2.3	>2.3

\* Puntuación según sea tiempo de protrombina o INR

### CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El deterioro de la función hepática tiene consecuencias directamente atribuibles a la insuficiencia hepática, y efectos indirectos también expresados a través de otros sistemas orgánicos. La disfunción multiorgánica es el resultado de la alteración de la modulación hormonal, la activación de citoquinas, la liberación de sustancias vasoactivas y los subproductos no purificados del metabolismo por un hígado dañado.

#### Cambios hemodinámicas /cardiovasculares

La enfermedad hepática avanzada produce una circulación hiper-dinámica. La baja resistencia vascular sistémica es debida a la vasodilatación periférica y el gasto cardíaco, que aumenta en un intento de compensación. Esto a menudo conduce a la hipotensión. La insuficiencia suprarrenal es frecuente y contribuye al compromiso hemodinámico. También puede estar asociado a cardiomiopatía, por ejemplo, como resultado del consumo de alcohol o hemocromatosis. La baja resistencia vascular sistémica puede enmascarar cardiopatía subyacente o enfermedad de la arteria coronaria mediante la limitación de la carga de trabajo del ventrículo izquierdo; La anestesia puede desenmascarar estos procesos.

### **Cambios respiratorios**

La ascitis lleva a inmovilización diafragmática. Junto con derrame pleural, este deterioro mecánico de la respiración reduce la capacidad residual funcional y promueve la atelectasia y la hipoxia. Se puede producir derivación arterio-venosa intrapulmonar, junto con alteración de la vasoconstricción hipóxica y desalineación en la ventilación / perfusión (V/Q), lo que conduce, con el tiempo, a la hipoxemia y acropaquia. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede ocurrir con o sin sepsis en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Algunos pacientes pueden tener hipertensión porto-pulmonar y estar acompañada de hipertensión pulmonar y aumento de la resistencia vascular pulmonar. Cuando no hay otra causa identificable de esta hipertensión pulmonar, se denomina síndrome hepato-pulmonar.

### **Disfunción renal**

La alteración hemodinámica en la enfermedad hepática crónica puede resultar en disfunción renal secundaria a hipo-perfusión. El uso concomitante de diuréticos, fármacos nefrotóxicos y paracentesis de gran volumen, sepsis y la pérdida de sangre aumenta aún más este riesgo. La insuficiencia renal es también común en la insuficiencia hepática aguda. Puede ser debido al insulto original, por ejemplo, intoxicación por paracetamol causando necrosis tubular aguda, o debido al desarrollo del síndrome hepatorenal. El síndrome hepato-renal es la disminución consecuente de la reducción de la TFG y de la función renal causada por enfermedad hepática avanzada. Esto ocurre a menudo en conjunción con múltiples otras patologías que pueden afectar la función renal. El síndrome hepato-renal se puede definir como: creatinina > 133 mmol.l<sup>-1</sup> en pacientes con cirrosis y ascitis que persiste una vez que todas las otras patologías han sido excluidas o tratadas. Se trata de una consecuencia de los cambios fisiológicos que se producen: vasodilatación generalizada y alteración renina-angiotensina y la liberación de ADH. Estos cambios provocan de hipoperfusión renal secundaria a hipotensión e hipovolemia. El deterioro es rápido en el tipo uno (<2 semanas) y más lento en tipo dos. El uso de soporte renal es controvertido y no se ha llegado a un consenso. Cada caso individual debe ser juzgado por sus propios méritos.

### **Cambios hematológicos**

La anemia puede estar presente debido a la pérdida de sangre, hemólisis por hiperesplenismo, anemia de las enfermedades crónicas, aplasia de la médula ósea o la deficiencia nutricional. La coagulopatía es una de las características principales de la enfermedad hepática avanzada teniendo el hígado un papel central en la síntesis de casi todos los factores de coagulación. Defectos de la coagulación reflejan el fracaso de la función de síntesis hepática, desnutrición, y mala absorción de vitamina K. La necrosis hepatocelular produce una prolongación en el tiempo de protrombina (TP). La vida media corta de los factores de coagulación significa que el TP puede utilizarse de manera fiable para controlar la severidad de la lesión hepática. Disfibrinogenemia y fibrinólisis pueden ocurrir, en particular con cirrosis relacionada con el alcohol.

La hipertensión portal conduce a esplenomegalia, lo que resulta en el secuestro de plaquetas y trombocitopenia. La disfunción significativa de plaquetas debido, tanto a defectos cuantitativos, como cualitativos de las plaquetas, resulta en trombocitopenia progresiva casi universalmente en la enfermedad hepática avanzada.

### **Cambios en el manejo de drogas**

Hay un trastorno considerable en el manejo de drogas. La etiología de la disfunción hepática puede repercutir en la farmacocinética y el daño hepatocelular puede alterar el metabolismo de los fármacos. La colestasis reduce la absorción de fármacos liposolubles después de la

administración oral. La extracción hepática reducida puede conducir a altas concentraciones plasmáticas máximas. Cambios en el compartimiento y la alteración de la unión a proteínas afectan al volumen de distribución, eliminación y redistribución. Los fármacos con una alta relación de extracción, como la morfina, petidina y propranolol, se basan en el flujo sanguíneo hepático. Por lo tanto estos medicamentos deben tener una dosis disminuida, pero no una disminución en la frecuencia de dosificación. Los fármacos con un coeficiente de extracción bajo, como bendroflumetazida, warfarina y teofilina, dependerán de la capacidad metabólica del hígado y deben tener un intervalo de dosificación alargado pero sin reducción de dosis.

### **Riesgo de infección**

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda a menudo cumplen los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), incluso cuando la infección no está presente. Sin embargo, hay un aumento sustancial en el riesgo de sepsis, debido al deterioro de la opsonización, la quimiotaxis y la muerte intracelular. Organismos Gram-positivos y hongos son comunes en la sepsis. La asepsia de los procedimientos invasivos debe ser escrupulosa.

### **Disfunción metabólica**

El hiper-aldosteronismo secundario conduce a la retención de agua e hiponatremia, exacerbando aún más la ascitis y edema periférico. Los diuréticos de asa utilizados para tratar la ascitis y el edema pueden causar relativa hipovolemia e hipopotasemia. La espironolactona puede provocar hiperpotasemia. La hipomagnesemia, alcalosis metabólica y la hipofosfatemia están a menudo presentes. La corrección rápida de la hiponatremia puede dar lugar a la desmielinización osmótica y mielínolisis pontina central.

Los niveles hormonales pueden ser afectados por una reducción en la biotransformación, la reducción de la producción del modulador de las proteínas y la reducción de las proteínas de unión. Esto resulta en el aumento de los niveles circulantes de hormonas tales como insulina, tiroxina, aldosterona y estrógeno. La hipoglucemia puede estar presente debido tanto a la hiperinsulinemia y el agotamiento de reservas hepáticas de glucógeno. La acidosis láctica puede ocurrir, particularmente en sobredosis de paracetamol.

## **RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS**

**Pregunta 1:** En la sobredosis de paracetamol las células de la Zona III son más sensibles a la producción de NAPQI. Teniendo la mayor concentración de enzimas CYP2E1

### **Pregunta 2:**

La gravedad de la encefalopatía se clasifica de 1 - 4:

Grado 1 - función mental lenta

Grado 2 - Comportamiento inapropiado

Grado 3 - somnolencia permanente

Grado 4 – coma

Artículo completo en: <http://totw.anaesthesiologists.org/wp-content/uploads/2012/09/270-Anaesthesia-and-Liver-disease-Part-1.pdf>