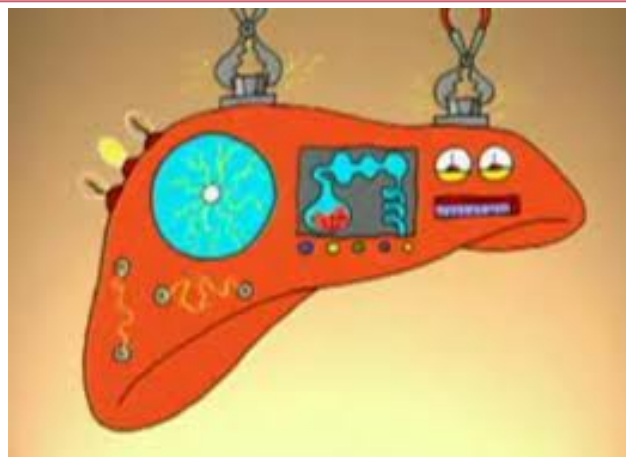




CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



LESIÓN HEPÁTICA AGUDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS

DRA LUCRECIA BLASCO, DRA MARTA ROSSELLÓ

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012**

Bruno Riou, M.D., Ph.D., Editor

Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit

Thomas Lescot, M.D., Ph.D.,* Constantine Karvellas, M.D., F.R.C.P.C.,†
Marc Beaussier, M.D., Ph.D.,‡ Sheldon Magder, M.D., F.R.C.P.C.§

THE liver plays a key role in the synthesis of proteins, metabolism of toxins and drugs, and in modulation of immunity. In critically ill patients, hypoxic, toxic, and inflammatory insults can affect hepatic secretory, synthetic, and/or purification functions, leading to systemic complications such as encephalopathy, increased risk of infection, hypoglycemia, and acute kidney injury. In severe cases, hepatic encephalopathy or brain dysfunction (acute liver failure) may occur. Because of the lack of specificity of standard laboratory investigations, identifying liver injury or dysfunction in critically ill patients remains a significant challenge. In addition, the great heterogeneity of criteria used to define the consequences of liver insults increases the difficulties for the clinician to properly interpret hepatic biochemical abnormalities. In this review, we choose to define liver injury as an elevation in serum concentrations of routinely measured hepatic enzymes, including aminotransferases (aspartate aminotransferase [AST]; alanine aminotransferase, [ALT]), alkaline phosphatase (ALP), or γ -glutamyl transpeptidase. Hepatic dysfunction refers to derangement of pathways related to synthetic or clearance function, including international normalized ratio (INR) and bilirubin. Hepatotoxicity

refers to hepatic injury and dysfunction caused by a drug or another noninfectious agent.¹ Acute liver failure designates liver injury that results in life-threatening hepatic synthetic dysfunction and brain dysfunction (encephalopathy) (Fig. 1). Here we review the causes, mechanisms, and clinical implications of intensive care unit (ICU)-acquired liver injury and dysfunction in patients without previous known hepatobiliary disease on ICU admission. Consequently, this review will not cover liver injury caused by chronic liver disease; viral, metabolic, vascular, or autoimmune liver disease; pregnancy-related liver injury; or postoperative hepatic resection.

Acute Liver Injury

Despite the lack of a uniform definition, liver injury often is evaluated with routinely performed biochemistry tests, including AST, ALT, ALP, and γ -glutamyl transpeptidase. Hepatocellular injury is defined by elevation in serum aminotransferases, whereas cholestatic injury is associated with marked elevations in ALP and γ -glutamyl transpeptidase with moderate or normal elevation of serum aminotransferases. As ICU admission, these tests have been reported to be abnormal in as many as 61% of patients, correlating with short-term mortality.²

Hepatocellular Injury

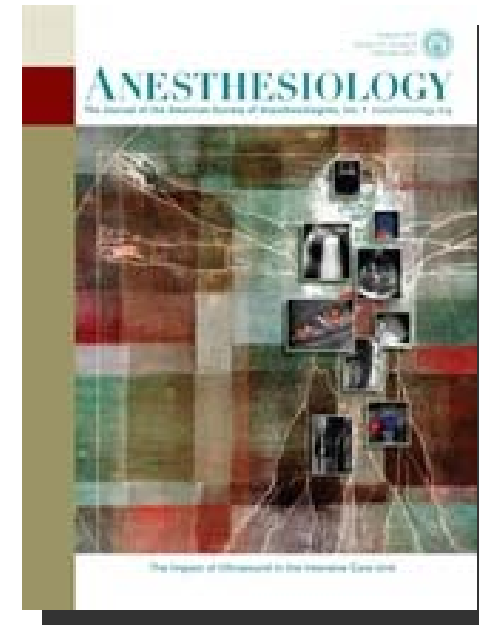
Hepatocellular injury is defined by injury to hepatocytes, which can be either a reversible disturbance or cell death. It is characterized by elevation of intracellular enzymes (aminotransferases) involved in α -amino group regulation. AST and ALT are cleared in the sinusoidal cells of the liver, and serum concentrations reflect hepatocyte turnover and clearance. During liver injury, hepatocellular permeability is increased, and consequently AST and ALT are released from the intracellular space into plasma. The duration of elevation depends upon the severity of hepatic insult and the half-life of the enzyme, which ranges from 17 h for AST to 50 h for ALT.³ The typical time course shows a rapid increase in serum aminotransferases followed by a slow decrease. In the ICU setting, the most common causes of hepatocellular injury are hypoxic hepatitis, congestive hepatopathy, septic shock, and drug-induced liver damage.

* Research Fellow, † Professor, Critical Care Division, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada; ‡ Assistant Professor, Liver Unit and Division of Critical Care Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; § Professor, Anesthesiology and Critical Care Department, Groupe Hospitalier Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, France.

Received from the Critical Care Division, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada. Submitted for publication December 20, 2011. Accepted for publication June 11, 2012. Support provided by La Fondation des Grosses Casseoles (Paris, France) and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Paris, France) (Dr Lescot). Figure 1 was created by Ansemarte H. Johnson, C.M.J., Medical Illustrator, Wake Forest University School of Medicine Creative Communications, Wake Forest University Medical Center, Winston-Salem, North Carolina.

Address correspondence to Dr. Lescot, Réanimation Chirurgicale, Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Saint-Antoine, 184, Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France. thomas.lescot@hopital.santp.fr. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

Copyright © 2012 the American Society of Anesthesiologists, Inc. *Anesthesiology* 2012; 117:988-994



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012**

ÍNDICE



- Interés del artículo
- Fisiopatología hepática
- Definición de daño hepático
- Parámetros de daño hepático
- Causas de daño hepático en Unidad de Críticos
- Implicaciones clínicas
- Conclusiones



¿Por qué este artículo?



❖ Se estima que la disfunción hepática ocurre entre un 10-50% de los pacientes críticos y que ensombrece su pronóstico.

❖ Las causas más frecuentes de disfunción hepática están presentes de forma habitual en las U. de Cuidados Críticos

Debemos reconocerlas

❖ Gran variabilidad de criterios de definición

¿Se podría consensuar?

❖ Evaluación de los parámetros de lesión hepática

¿Específicos? ¿Buena correlación? ¿Marcadores precoces?

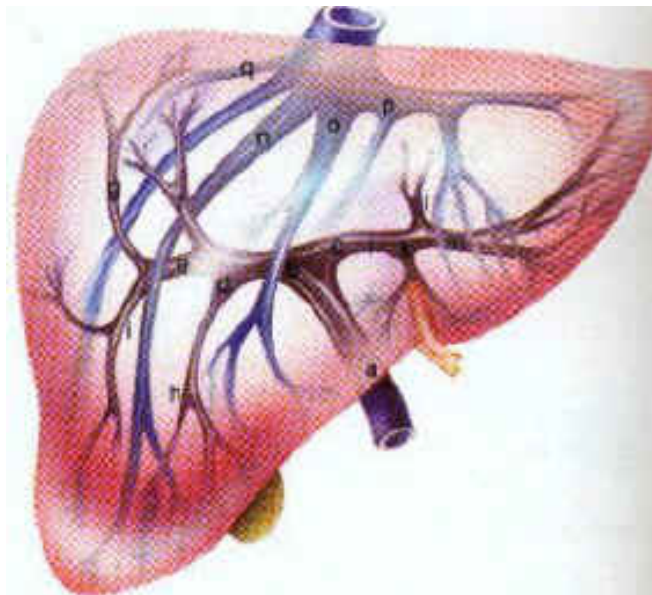
❖ Tratamiento/Medidas de prevención

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 23 de Octubre de 2012



Vascularización hepática



Naturaleza centripeta

Vasc. Arterial

- **Arteria hepática** (procedente del TC/art mesentérica superior).

Vasc. Venosa

- **Vena porta:** confluencia de v. mesentérica superior, inferior y esplénica.
- **Venas suprahepáticas:** drenan en cava inferior



Fisiopatología hepática



Funciones del hígado

- **Metabólicas:**
 - Hidratos de carbono
 - Grasas (colesterol, TG)
 - Proteínas (albúmina)
 - Factores de coagulación
 - Fármacos
- **Excreción de bilis**
- **Biostransformación (amonio, insulina, fcos)**
- **Función inmunológica (Kupffer)**
- **Colinesterasa plasmática**



Insuficiencia hepática

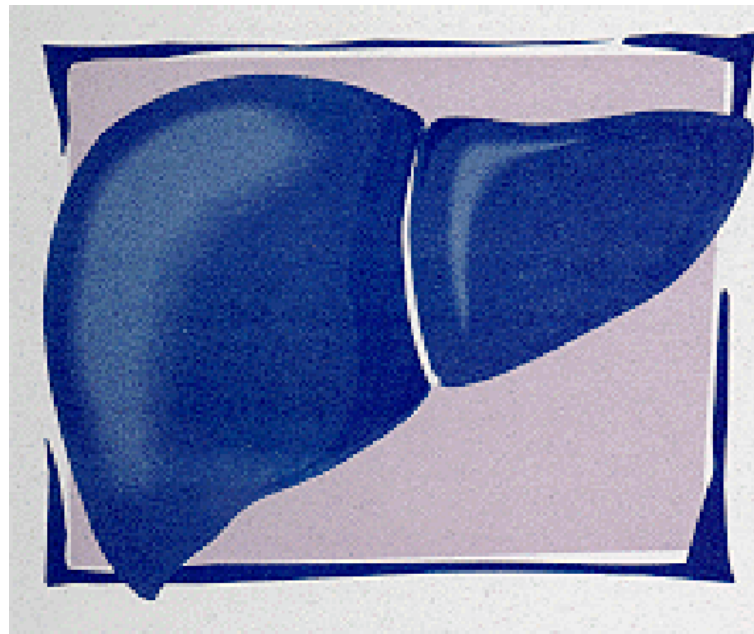
- **Hipoglucemia**
- **Hipocolesterolemia**
- **Hipoalbuminemia**
- **Alteraciones de la coagulación**
- **No metabolización de fármacos**

- **Acumulación de amonio**

- **Alteración de la inmunidad**



Definición de daño hepático



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012**

¿ Cómo definir el daño hepático?



 **¡Gran heterogeneidad de criterios!**

Difícil interpretación de las alteraciones bioquímicas del perfil hepático

**LESIÓN HEPÁTICA
DISFUNCIÓN HEPÁTICA
HEPATOTOXICIDAD
FALLO HEPÁTICO**



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

Definición de lesión hepática

Lesión
hepática

Elevación en suero de la [] de enzimas
hepáticas (GPT/GOT/FA/GGT)

Disfunción
hepática

Trastorno de las vías de síntesis,
aclaramiento y eliminación
(Bilirrubina/INR/ICG-PDR)

Toxicidad
hepática

Lesión y disfunción hepática causada por
alguna droga o agente no infeccioso

Fallo
hepático

Lesión hepática que resulta en una
disfunción potencialmente mortal asociada a
encefalopatía

Anesthesiology 2012; 117:898-904



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

Definición de lesión hepática

PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA

ESTÁTICOS: GPT, GOT, FA, GGT, BILIRRUBINA, INR,
ALBÚMINA.

DINÁMICOS: ICG-PDR



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

LESIÓN HEPÁTICA AGUDA

Lesión hepatocelular

- **GPT** y **GOT** son intracelulares, la lesión hepática produce aumento de permeabilidad



Liberación hacia el plasma

- GOT no es específica del hígado
- GPT sí lo es → su normalidad descarta lesión hepática primaria.
- En alcohólicos puede estar disminuida por déficit piridoxal-5-fosfatasa.

Lesión colestásica

- Alteración de la producción, secreción o excreción de bilis

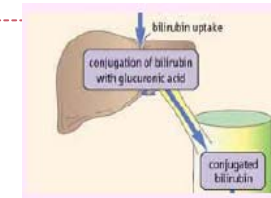


Ausencia del paso hacia el duodeno y retención en la sangre

- Aumento de enzimas colestásicas → **FA** (+++) y **GGT**.



DISFUNCIÓN HEPÁTICA



BILIRRUBINA

Bilirrubina no conjugada o indirecta

Liposoluble

En plasma unida a albúmina

Alcanza la superficie del hepatocito



Hemólisis, eritropoyesis ineficaz, transfusiones, enf Gilbert o enf de Cliger Najar.

Bilirrubina conjugada o directa

Hidrosoluble

Se conjuga en los hepatocitos

Se excreta por la bilis



Lesiones hepatocelulares o lesiones colestásicas intrahepáticas y extrahepáticas



Causas de hiperbilirrubinemia en U.
Críticos

Colestasis isquémica (hipoxia mantenida)

Colestasis asociada a sepsis

Lesión hepática producida por drogas

Nutrición parenteral

Transfusional

Hemólisis

La detección de la bilirrubina en suero es un **método sencillo** de diagnóstico de disfunción hepática (SOFA/SAPS II), pero se trata de un

marcador tardío.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETROS ESTÁTICOS



ALBÚMINA

Sintetizada exclusivamente en el hígado podría ser empleada para estimar la función hepática.

Las [] plasmáticas reflejan el balance de aparición-desaparición del espacio intravascular.

Posibles causas de hipoalbuminemia

- Pérdidas sanguíneas
- Alteración de la permeabilidad vascular
- Malnutrición
- Hemodilución
- Estrés



NO CONSTITUYE UN TEST ESPECÍFICO

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012**

PARÁMETROS ESTÁTICOS



INR

Refleja la actividad de la vía intrínseca de la coagulación (fibrinógeno, II, V, VII, X)

INR prolongado tiene otras causas además de la disfunción hepática:

- Deficiencia de sustrato (vit K)
- Dilución de los factores del plasma con exceso de volumen o almidones
- Consumo (CID)



NO ES UN TEST ESPECÍFICO

Bilirrubina + creatinina + INR → **MELD**

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETROS ESTÁTICOS



ICG-PDR

Tasa de desaparición plasmática o aclaramiento del colorante verde de indocianina (%/min)



- Administración iv
- Eliminación vía biliar de forma inalterada
- No sufre recirculación enterohepática

CIRCULACIÓN HEPATO-ESPLÁCNICA
FUNCIÓN DE HEPATOCITOS



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETRO DINÁMICO

Disappearance of indocyanine green during circulatory shock.

Ritz R, Cavanilles J, Michaels S, Shubin H, Weil MH.

Surg Gynecol Obstet. 1973 Jan;136(1):57-62.



Determinó que la Vm del ICG en pacientes críticos era más elevada en aquellos que presentaban enf hepática previa y shock circulatorio.

Indocyanine green clearance in critically ill patients.

Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T.

Surg Gynecol Obstet. 1979 Dec;149(6):852-4.



Demostó que los valores ICG-PDR discriminaban entre los pacientes que sobrevivían y los que fallecían, mientras que los niveles de bilirrubina no lo hacían.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETRO DINÁMICO

Prognostic Value of the Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate in Critically Ill Patients*

CHEST / 122 / 5 / NOVEMBER, 2002

*Samir G. Sakka, MD, DEAA; Konrad Reinhart, MD; and
Andreas Meier-Hellmann, MD*

336
pacientes
críticos

- IGC-PDR se relaciona bien con la mortalidad
- S y E comparable a APACHE II y SAPS II
- IGC-PDR demostró mejor valor pronóstico que la bilirrubina

IGC-PDR	Mortalidad
<8%/min	80%
8-16%/min	50%
16-24%/min	20%
>24%	<20%



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETRO DINÁMICO

MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL ICG

Directa invasiva:
espectrofotometría en muestras
seriadas.

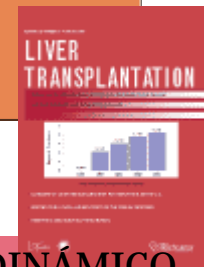
Indirecta invasiva: fibra
óptica en v. suprahepática

Indirecta no invasiva:
pulsidensitometría



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETRO DINÁMICO



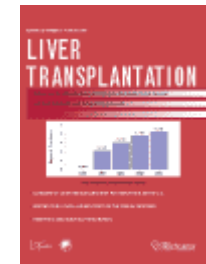
MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL ICG

Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: A prospective investigator-blinded study

Peter Faybik, Claus-Georg Krenn, Amir Baker, Daniel Lahner, Gabriela Berlakovich, Heinz Steltzer, Hubert Hetz

23 JUL 2004

Copyright © 2004 American Association for the Study of Liver Diseases



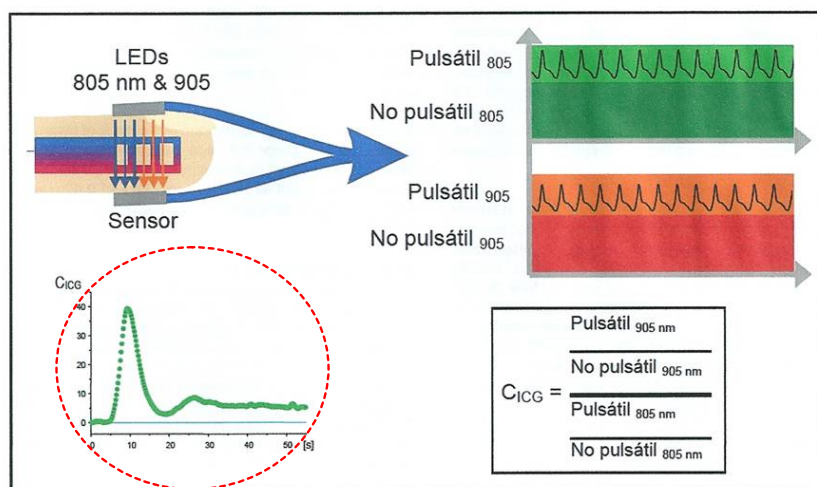
SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

PARÁMETRO DINÁMICO

Non-Invasive Liver Function Monitor (LiMON®)



- Se coloca el sensor no invasivo en el dedo.
- 0'3-0'5 mg/kg de ICG iv



- Mide la [ICG] mediante absorción de luz a 805 nm.
- Con los datos de la curva de concentración se extraen:
PDR (18-26%/min)
R15 (<10%/min)



APLICACIONES DEL MONITOR LIMON®

Trasplante hepático

- Evaluación del trasplante perioperatorio.

Resección hepática

- Evaluación del riesgo y estimación del volumen seguro previa a la resección.
- Indicador postoperatorio.

Cuidados intensivos

- Indicador **precoz** de la disfunción hepática.
- Estratificación de pacientes.

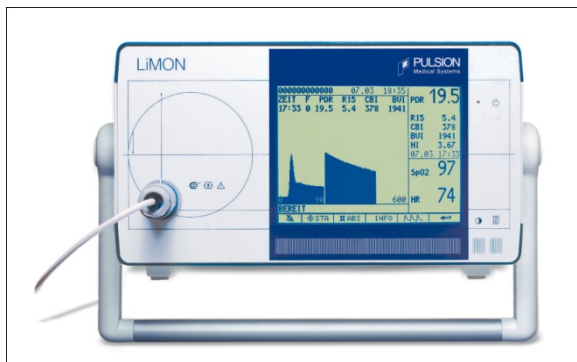
Hepatología

- Pronóstico en la cirrosis.
- Estimación de la masa funcional de células hepáticas.



VENTAJAS

- Método no invasivo
- Alto valor pronóstico
- Medición en 10 min
- Resultados a pie de cama
- Toma de decisiones inmediata



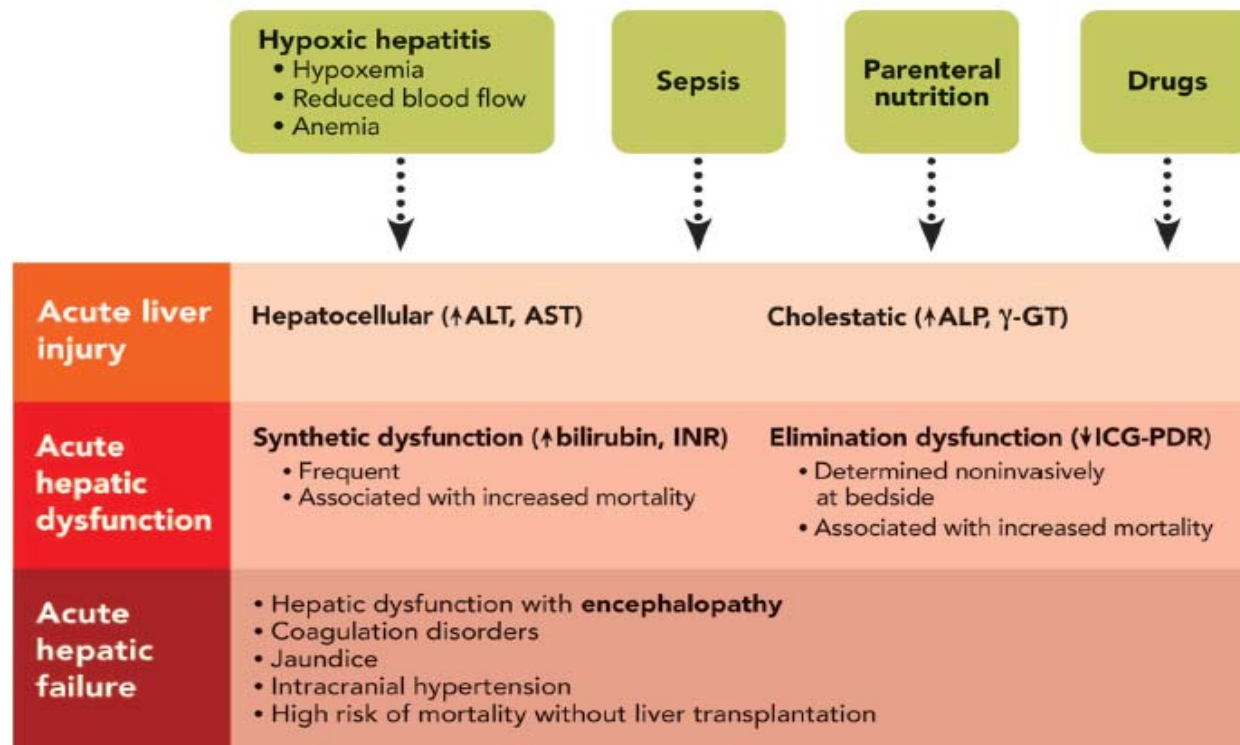
LIMITACIONES

- Sensor muy susceptible a pequeños golpes.
- Análisis de onda de pulso no estable en arritmias (FA).
- Vasoconstricción periférica.
- Suministro de ICG a través de Farmacia



Causas de lesión hepática en U. Críticos

Anesthesiology 2012; 117:898-904



1. Hepatitis hipóxica



Lesión hepática como consecuencia de alteración cardiovascular seguida por una elevación transitoria de transaminasas (x 10) sin otra causa de daño hepático.

1-12%

Hipoxia hipoxémica

Inadecuada
oxigenación
de la sangre

Hipoxia isquémica

Inadecuada
perfusión
hepática

Hipoxia anémica

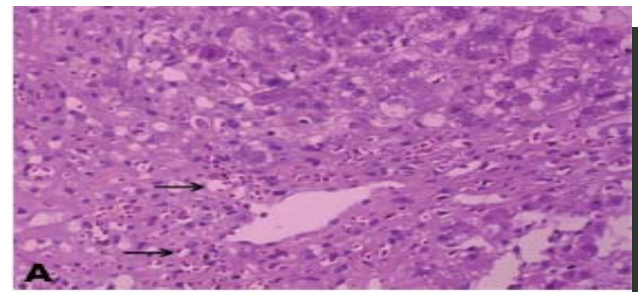
Inadecuado
transporte de
oxígeno



Causas más frecuentes

- Shock hipovolémico
- Shock séptico
- Fallo cardíaco
- Hipoxia global

Los hepatocitos centrolobulillares son particularmente vulnerables



Necrosis centrolobulillar



2. Sepsis

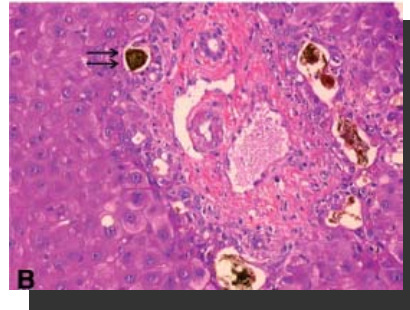
Hepatitis hipóxica y colestasis asociada a sepsis

Deterioro de la perfusión hepática

+

Aumento de consumo de oxígeno esplácnico, por lo que el hígado recibe menos oxígeno del sistema portal.

Inflamación centrolobulillar



Aumento de la permeabilidad intestinal con traslocación bacteriana desde el intestino hasta la circ. portal

Endotoxinas activan céls de Kupffer
(TNF, IL-1, IL-6 y NO)

Alteración de hepato/colangiocitos con disminución de la secreción biliar

Colestasis



Causas de lesión hepática
SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

3. Fármacos



El riesgo de **hepatotoxicidad** en pacientes críticos está aumentado debido al gran nº de fármacos empleados y sus potenciales interacciones.

D o I toxicidad	R idiosincráticas
Dosis-dependiente	Dosis-independiente
Reproducibles	No reproducibles
Predecibles	No predecibles

United States Drug-Induced Liver Injury Network

GPT/GOT x 5
FA x 2
Bilirrubina x 2'5 +/- GOT/GPT/FA



Table 1. Medications Frequently Prescribed in the Intensive Care Unit that Potentially May Cause Liver Injury*

Drugs	Pattern	Mechanism
Antiinfectious agents		
Ketoconazole	Hepatocellular	Idiosyncratic reaction
Tetracyclines	Hepatocellular	Microvesicular steatosis
Isoniazid	Hepatocellular	Idiosyncratic reaction (CYP3A4?)
Rifampicin	Hepatocellular	Idiosyncratic reaction (CYP3A4?)
Amoxicillin or clavulanate	Cholestasis	Toxic-allergic reaction
Macrolides (e.g. erythromycin)	Cholestasis	—
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Mixed	Idiosyncratic reaction, role of CYP450?
Nitrofurantoin	Mixed	Idiosyncratic reaction
Clindamycin	Mixed	Idiosyncratic reaction
Antiepileptics		
Phenytoin	Mixed	Idiosyncratic reaction
Valproic acid	Hepatocellular	Anticonvulsant hypersensitivity syndrome
Carbamazepine	Mixed	Idiosyncratic
Phenobarbital	Mixed	Anticonvulsant hypersensitivity syndrome
Acetaminophen		
Acetaminophen	Hepatocellular	Direct toxicity
Others		
Amiodarone	Hepatocellular	Alcoholic hepatitis-like reactions
Statins	Hepatocellular	Unknown
Propofol	Hepatocellular	



4. Nutrición parenteral

Alteraciones del transporte de los ácidos biliares

Modificaciones de las vías de apoptosis

Alteraciones del proceso de detoxificación

Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients

Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, Blesa A, Montejo JC, de Lorenzo AG, Mesejo A; Working Group on Nutrition and Metabolism of the Spanish Society of Critical Care.

Crit Care 2007; 11:R10



Lesión hepática ocurre más frecuentemente en los pacientes que recibieron NP vs NE (30% vs 18%).

- Dieta hipercalórica (>25kcal/kg)
- Cantidad total de NP
- Presencia de sepsis



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 23 de Octubre de 2012

Causas de lesión hepática

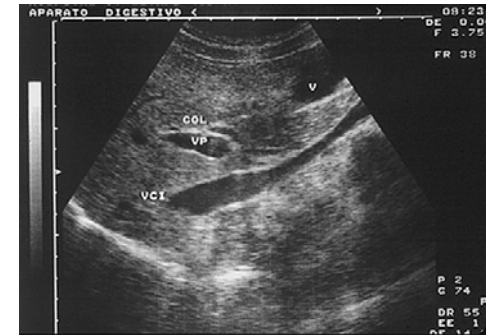
Implicaciones clínicas



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012**

Cómo actuar

1. Definir el tipo de lesión hepática:
 - Hepatocelular
 - Colestasis → hiperbilirrubinemia conjugada/no conjugada
 - Patrón mixto
2. Realizar análisis microbiológicos.
3. Ecografía abdominal.
4. Mantener adecuada perfusión arterial, balances de fluidos y electrolitos.
5. Antibioterapia en caso de causa infecciosa.
6. Evitar el uso de fármacos hepatotóxicos



Medidas preventivas

- **Insulinoterapia intensiva** (80-110 mg/dl) → podría reducir la colestasis y la formación de barro biliar en pacientes críticos.

The Effect of Strict Blood Glucose Control on Biliary Sludge and Cholestasis in Critically Ill Patients.

Dieter Mesotten, Joost Wauters, Greet Van den Berghe, Pieter J. Wouters, Ilse Milants, and Alexander Wilmer.

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jul;94(7):2345-52. Epub 2009 Apr 14

- **Nutrición parenteral** → evitar desnutrición pero también las dietas hipercalóricas. El papel de los **Omega 3** en las preparaciones lipídicas podrían ser una prometedora estrategia.



• **Hepatotoxicidad** → Paracetamol → N- acetilcisteina

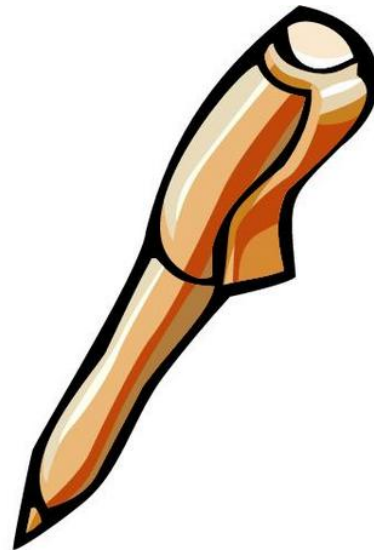
Valproato → L- carnitina

N- acetilcisteina ha sido asociada con una mayor supervivencia tras trasplante en los pacientes con fallo hepático agudo no relacionada con paracetamol.

• No administrar **plaquetas o plasma fresco** excepto en aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos o en caso de sangrado activo.



Conclusiones



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 23 de Octubre de 2012**

La lesión hepática aguda ocurre frecuentemente en los pacientes críticos.

Las causas más frecuentes son shock, sepsis, farmacológicas y NP.

Aunque presentan una baja especificidad, se deben conocer los parámetros bioquímicos de disfunción hepática y sus limitaciones diagnósticas.

El desarrollo de nueva monitorización no invasiva de parámetros dinámicos podría estandarizar la definición y su tratamiento.

Mientras, la terapia de soporte es el pilar del tratamiento.



Puntos fuertes y débiles



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 23 de Octubre de 2012**

Criterios de **definición** claros

Análisis individual de los **parámetros
hepáticos**

Causas en la U de Críticos **bien definidas**
con repaso de fisiopatología

Revisión de actualidad presentada en
una revista de alto impacto



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012

Puntos fuertes

No se indican los valores claros de algunos **parámetros como criterio diagnóstico.**

¿Cuándo avisar al especialista **hepatólogo?**

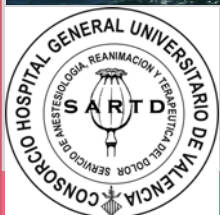
¿Existen diferencias entre **pacientes médicos y quirúrgicos?**

¿Criterios de **trasplante** hepático?

¿**Tratamiento específico?**



¡GRACIAS !



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 23 de Octubre de 2012**

San Francisco 2012