

MANAGEMENTUL PERIOPERATOR AL PACIENTULUI CU INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ

Dan Corneci

INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Caracterizarea afectării funcționale a ficatului și terminologia utilizată diferă, se pare, în funcție de specialitatea medicală care este implicată. Gastroenterologia consideră că hepatita cronică este o disfuncție hepatică, dar și o insuficiență hepatică „ocultă”, în timp ce ciroza este prototipul pentru insuficiența hepatică cronică, compensată (stabilă) sau decompensată. Pentru decompensare ar exista un corespondent în literatura anglo-saxonă în „acute-on-chronic liver failure”, adică o acutizare a insuficienței cronice de organ.

În terapie intensivă este cunoscut sindromul de disfuncții multiple de organ (MODS) care a înlocuit ca terminologie pe cel de insuficiențe multiple de organe și sisteme (MSOF). Schimbarea de terminologie a apărut tocmai pentru că terapia intensivă utilizează ca unități de măsură pentru „insuficiența de organ” valori paraclinice și simptome severe care în general impun protezarea artificială a aceluși sistem de organe. Disfuncția hepatică care apare în acest sindrom este considerată o disfuncție hepatică acută întrucât apare pe un ficat anterior indemn și este determinată de o cauză care are impact sistemic și asupra altor sisteme de organe (ex. infecțiile severe).

Insuficiența hepatică acută este definită, în general, ca encefalopatia hepatică care complică o injurie hepatică acută. Termenul este utilizat de obicei pentru pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă și subfulminantă, dar și pentru disfuncția hepatică severă care apare după rezecțiile hepatice majore. Uneori se utilizează termenul de insuficiență hepatică acută pentru encefalopatia care apare în perioada

postoperatorie la un pacient cu boală hepatică stabilă ca efect al anesteziei și intervenției chirurgicale asupra fluxului sanguin hepatic. Semnele devin evidente abia în a doua sau a treia zi postoperator (Wiklund).

Pacientul cu disfuncție sau insuficiență hepatică cronică (hepatită cronică sau ciroză) este deseori supus unor intervenții chirurgicale pentru alte afecțiuni decât cele din sfera hepato-portală. Evaluarea atentă, pregătirea preoperatorie, tehnica anestezică și terapia postoperatorie sunt determinante în evoluția pacientului, altfel grevată de o rată crescută a morbidității perioperatorii. Șunturile porto-sistemice sunt intervenții adresate direct consecințelor afecțiunii hepatice avansate și au o serie de particularități și riscuri diferite de celelalte afecțiuni intraabdominale. Cu totul particulare sunt intervențiile de rezecție hepatică pentru tumoră pe ficat cirotic și intervențiile chirurgicale pentru transplant hepatic. Acestea se efectuează în centre specializate și presupun dotare tehnică și abordare anestezico-chirurgicală deosebită.

Insuficiența hepatică acută, cu entitățile sale fulminantă și subfulminantă, contraindică orice alt tip de intervenție chirurgicală în afară de transplantul hepatic. Terapia intensivă de stabilizare a funcției hepatice și a tuturor disfuncțiilor de organ asociate impune deseori protezarea de organ, inclusiv suport artificial hepatic.

1. INSUFICIENȚA HEPATICĂ CRONICĂ

Boala hepatică avansată („advanced liver disease”) trebuie abordată ca o afecțiune sistemică care cuprinde multiple organe și sisteme și care în mod uzual se manifestă sub forma cirozei hepatice. Cirroza poate fi stadializată în funcție de gradul hiperplaziei fibronodulare și a punților de fibroză. Primul aspect histopatologic se datorează efortului ficatului de a repara injuria hepatocelulară, în timp ce punțile de fibroză caracterizează stadiile finale ale distrucției hepatocelulare. În final suferința hepatică se manifestă

prin funcție de sinteză deficitară, colestază și grade diferite de hipertensiune portală.

Pacientul cu afectare hepatică prezintă reprezentă o provocare pentru anestezist datorită condițiilor multiple care determină un răspuns anormal la agenții anestezici, prezenței disfuncțiilor multiple de organe, debilității generale și problemelor specifice asociate terapiei de substituție și transplantului. În plus, anestezia și intervenția chirurgicală pot precipita ele însele insuficiența hepatică acută. Rata morbidității și mortalității perioperatorii rămâne în continuare crescută, în ciuda acumulărilor științifice din ultimele patru decade.^{1,2}

1.1. EVALUAREA PREOPERATORIE

1.1.1. Anamneza, examenul clinic, teste de laborator

Pacientul fără boală hepatică cunoscută.

Anamneza preoperatorie trebuie să includă identificarea unor factori de risc pentru suferința hepatică: transfuzii sanguine anterioare, tatuaje, consumul de droguri, promiscuitate sexuală, istoric familial de icter sau boală hepatică, istoric de icter sau febră după o anestezie anterioară, consum de alcool, medicație potențial toxică.

La examenul clinic obiectiv trebuie urmărite semnele sugestive pentru boala hepatică: oboseală, prurit, icter, modificarea dimensiunilor abdomenului, eritem palmar (eminente tenare, hipotenare), steluțe vasculare, circulație colaterală superficială, teleangiectazii, splenomegalie, ginecomastie și atrofi testiculară la bărbați. Este controversat screening-ul preoperator prin teste funcționale hepatice al pacienților fără boală hepatică cunoscută.

Pacientul cu boală hepatică cunoscută.

În cazul acestor pacienți se vor urmări prezența unor semne de gravitate specifice cirozei hepatice decompensate precum icterul, ascita, tulburările de coagulare sau encefalopatia și se vor lua măsuri de corectare a lor. Se vor avea în vedere, de asemenea, prezența și gradul varicelor esofagiene, funcția renală, starea de nutriție, statusul hemodinamic și respirator (circulație hiperdinamică cu tendință la hipertensiune, hipoxemie).

Testele de laborator pot fi grupate în teste parenchimale, mezenchimale și de colestază. Se recomandă ca utilizarea lor preoperator să se facă cu un scop precis: de diagnostic, în cazul suspiciunii de suferință hepatică sau de evaluare a gravității bolii.

1.1.2. Evaluarea pacientului cu boală hepatică avansată

Hipertensiunea portală este rezultatul hiperplaziei fibronodulare și fibrozei în lobulii hepatici.

Presiunea normală în sistemul venos portal se situează între 3-6 mm Hg, hipertensiunea portală fiind definită la creșteri peste 10 mm Hg.

Creșterea presiunii venoase determină congestia organelor tributare venelor splanhnice (intestin subțire, colon, splină). Splenomegalia va determina captura trombocitară și are risc de ruptură în cazul traumei abdominale. Drenajul venos accesoriu din diafragm, mediastin și esofag se transformă și determină apariția varicelor esofagiene și a gastropatiei pe măsura creșterii presiunii venoase portale. Poate apare vasculopatie la nivelul colonului, cauză de hemoragie digestivă inferioară și agravare a encefalopatiei.

Complicația cea mai importantă a hipertensiunii portale este reprezentată de hemoragia acută din varicele esofagiene, care este asociată cu o rată a mortalității de peste 30%, în funcție de stadiul de evoluție al bolii hepatice.³ Varicele sunt fie izolate la nivelul joncțiunii gastro-esofagiene, fie comunică cu venele fundice gastrice. Riscul de sângerare se corelează strict cu presiunea din varice, hemoragia prin ruptura variceală putându-se declanșa la presiuni mai mari de 12 mm Hg. Ritmul de apariție de novo a varicelor esofagiene este estimat la 6%/an la un pacient cu ciroză hepatică stabilă.

Tromboza venoasă portală este o altă complicație a hipertensiunii portale de durată care se manifestă clinic prin deteriorarea bruscă a funcției hepatice.

Tabelul 1. Gradele trombozei portale.

Gradul trombozei portale	Vena portă	Vena mezenterică superioară
1	< 50% ocluzie	Minim
2	> 50% ocluzie	Minim
3	Tromboză completă	Tromboză proximală
4	Tromboză completă	Tromboză pe toată lungimea

Hipertensiunea portală determină apariția ascitei și a efuziunilor pleurale, dar și a comunicării cu vascularizația pulmonară (sindromul hepatopulmonar).

Ascita. Hipoalbuminemia și hipertensiunea portală acționează conjugat în apariția ascitei și hipovolemiei intravasculare. Acestea determină hiperaldosteronism secundar cu retenție de apă și sodiu și excreție de potasiu. Rezultă alcaloză metabolică hipopotasemică, edeme generalizate (anasarcă) și ascită progresivă.²

Mecanismele formării ascitei sunt pe de o parte obstrucționarea drenajului limfatic al parenhimului de către distrugerile arhitecturale intrahepatice și, pe de altă parte, alterarea homeostaziei apei și sodiului. Un gradient al albuminei ascită-spațiu intravascular >1 este sugestiv pentru o cauză hepatică a formării ascitei.

Ascita determină ascensionarea diafragmului cu scăderea capacității reziduale funcționale, atelectazie bazală și hipoxemie. Ascita în tensiune poate crește presiunea intraabdominală cu scăderea întoarcerii venoase și a fluxului sanguin renal. Peritonita bacteriană spontană apare la aprox. 10% din pacienți. Este important să se facă diferențierea între aceasta și peritonita chirurgicală și astfel să se evite o laparotomie cu efecte posibil devastatoare.²

Alcaloza metabolică înrăutățește encefalopatia hepatică prin perturbarea difuziei moleculelor neionizate. Prin scăderea concentrației ionului de hidrogen, ionul amoniu (NH_4^+), care este polarizat și insolubil în lipide este convertit la amoniac (NH_3), care este neionizat și traversează lipidele membranare. Tratamentul constă în administrarea de clorură de potasiu și repleție volemică efectuată cu precauție. Alcaloza refractară poate fi corectată prin administrarea venoasă centrală de acid clorhidric diluat (0,1 N).²

Disfuncția gastro-intestinală. Encefalopatia hepatică este asociată cu anorexie, greață, vărsături. Golirea gastrică este întârziată și crește riscul de regurgitare și aspirație pe timpul inducției anestezice. Acest risc este amplificat de prezența ascitei importante care determină creșterea presiunii intraabdominale.

Pacienții cu hipertensiune portală au un risc constant de hemoragie masivă din varicele esofagiene sau gastrice, dar nu trebuie omisă nici posibilitatea unei sângerări datorate ulcerului peptic.²

Sindromul hepato-renal (SHR). Termenul de sindrom hepato-renal este adesea utilizat pentru orice tip și grad de insuficiență renală care apare în prezența unei boli hepatice severe acute sau cronice, în absența unei patologii renale preexistente. Sindromul hepato-renal este un diagnostic de excludere în care deteriorarea funcției renale pare să se datoreze unor nefrotoxine necunoscute care nu sunt metabolizate și eliminate de către ficat. Se vor elimina: hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentelor, sepsisul și glomerulonefrita.^{1,3,4}

Factorul principal este scăderea fluxului sanguin renal datorită vasoconstricției macrocirculației și microcirculației renale cauzată de factori neuro-umoral multipli: activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, activarea sistemului nervos simpatic, endotelinele, peptidul natriuretic. La pacienții cu ascită masivă creșterea presiunii intraabdominale scade fluxul sanguin renal, dar sindromul a fost observat și la pacienții fără ascită importantă.

Vasodilatația sistemică este tulburarea hemodinamică predominantă în hipertensiunea portală și insuficiența hepatică acută. Reactivitatea vasculară este scăzută în ciroză, la aceasta adăugându-se

acțiunea unor mediator precum oxidul nitric, prostaciclina, glucagonul sau alterarea activării canalelor de potasiu. Vasodilatația crește fluxul sanguin regional în circulația splanhnică și crește compensator debitul cardiac. Presiunea arterială medie scade de obicei la 60-65 mm Hg și se activează reflex sistemul nervos simpatic. Rinichiul nu se poate adapta întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg. În aceste condiții, tensiunea arterială medie scăzută este considerată un predictor al supraviețuirii pacienților cu ciroză și ascită.

De fapt SHR este o formă specifică de nefropatie vasomotorie caracterizată prin oligurie prerenală severă, sodiu urinar scăzut (<10 mEq/l) și azotemie progresivă - creatinină serică peste 1,5 mg/dl sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min.^{2,3,4} Rinichii sunt normali structural și cel puțin în prima parte a evoluției funcția tubulară este normală.

Criteriile de diagnostic stabilite de The International Ascites Club (1996) sunt:⁴

1. Boală hepatică cronică sau acută cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală

2. Rată scăzută a filtratului glomerular indicată de creatinina serică >225 μM sau clearance la creatinină <40 ml/min

3. Absența șocului, infecției bacteriene, a pierderilor excesive de fluide (inclusiv hemoragia gastro-intestinală), tratamentului recent cu droguri nefrotoxice

4. Lipsa de răspuns susținut după administrarea de 1,5 l soluție salină izotonă

5. Proteinurie <0,5 g/zi, fără date ecografice de suferință a tractului urinar

6. Criterii adiționale care nu sunt necesare pentru diagnostic, dar sunt prezente în mod obișnuit:

a. Volum urinar <500 ml/zi

b. Sodiu urinar <10 mM

c. Osmolalitatea urinară > osmolalitatea plasmatică

d. Eritrocite urinare <50/câmp

e. Sodiu seric <130 mM

În practica clinică sunt întâlnite două forme de manifestare catalogate de International Ascites Club ca:

• **SHR tip 1:** forma acută a SHR în care insuficiența renală apare spontan la pacienții cu boală hepatică severă și este rapid progresivă. Prognosticul este sever, cu mortalitate peste 80% în 2 săptămâni⁴

• **SHR tip 2:** apare la pacienții cu ascită rezistentă la diuretice. Insuficiența renală apare lent, în câteva luni, iar prognosticul este asemănător cu tipul 1, dar după o perioadă de câteva luni de evoluție.

Incidența exactă a SHR nu este cunoscută, dar pare să fie de peste 40% la bolnavii cu ascită de peste 5 ani. Factorii precipitanți ai SHR includ infecția bacteriană, în special peritonita bacteriană spontană, paracenteza cu volume mari fără substituție plasmatică corespunzătoare și hemoragia gastro-intestinală.^{3,4}

Sindromul este observat în icterul obstructiv sever (bilirubină totală > 8 mg/dl) sau în insuficiența hepatică. Sărurile biliare leagă endotoxinele din intestin, absența lor permițând accesul endotoxinelor în circulația portală. Endotoxinele ajung în circulația sistemică datorită incapacității funcționale a celulelor Kupffer și prin intermediul șunturilor porto-sistemice. La nivelul rinichiului endotoxinele induc vasoconstricție renală cu activarea intensă a retenției tubulare de sare și apă.²

Necroza tubulară acută poate complica insuficiența hepatică independent sau concomitent cu sindromul hepato-renal întrucât endotoxinele au și efecte nefrotoxice directe. Ascita în tensiune exacerbează disfuncția renală prin creșterea presiunii în venele renale și afectarea consecutivă a filtrării glomerulare. Hemoragia masivă din varicele esofagiene însoțită de șoc hemoragic este una din numeroasele injurii care pot induce necroză tubulară acută ischemică.²

În insuficiența hepatică avansată BUN („blood urea nitrogen”) rămâne scăzut (< 10 mg/dl), chiar în prezența hemoragiei gastro-intestinale sau insuficienței renale acute. Apare o deteriorare a ciclului hepatic al argininei care transformă urea în amoniac. Producția de creatinină este scăzută la pacientul cașectic cu insuficiență hepatică, în această situație creatinina serică subestimând severitatea scăderii ratei de filtrare glomerulară. Acuratețea estimării ratei filtrării glomerulare și a rezervei renale poate impune măsurători ale clearance-ului creatininei.

Circulația hiperdinamică. Boala hepatică severă este caracterizată prin circulație hiperdinamică cu rezistență vasculară sistemică constant scăzută, aceasta din urmă fiind exprimată în special la nivelul șunturilor arterio-venoase cutanate, tractului gastro-intestinal și plămânilor. Pacienții au tendința la hipotensiune arterială cronică. Rezerva circulatorie este mică, astfel încât decompensarea și șocul apar rapid odată cu hipovolemia, sepsisul sau infarctul miocardic.²

Insuficiența respiratorie. Sindromul hepato-pulmonar se referă la hipoxemia refractară la creșterea fracției inspiratorii a oxigenului care apare la pacienții cu insuficiență hepatică avansată. Este o complicație rară, cauza acesteia fiind reprezentată de șuntul intrapulmonar din anastomozele arterio-venoase. O parte din pacienți dezvoltă hipertensiune

pulmonară reactivă sau fixă.² Incapacitatea de a răspunde la vasodilatatoare a fost recomandată ca un criteriu de contraindicație a transplantului hepatic. Decompresivitatea portală prin TIPS poate ameliora oxigenarea arterială și scădea fracția calculată a șuntului intrapulmonar. Pacienții cu sindrom hepato-pulmonar care au supraviețuit transplantului hepatic au avut o perioadă lungă (până la 2 ani) până la normalizarea hemodinamicii pulmonare.¹

Ascensionarea diafragmului datorată ascitei și hipoalbuminemia predispune la efuziuni pleurale, atelectazii și edem pulmonar. Riscul de aspirație crește proporțional cu agravarea encefalopatiei hepatice. Acești pacienți au risc crescut pentru complicații pulmonare perioperatorii, în special pneumonii.²

Tulburările hematologice. În insuficiența hepatică cauzele coagulopatiei sunt diverse, rolul cel mai important fiind ocupat de sinteza deficitară a factorilor de coagulare, în special a factorului VII. Cu excepția factorului von Willebrand, toți factorii de coagulare și inhibitorii ai coagulării sunt sintetizați în ficat. Prelungirea timpului de protrombină reprezintă un marker al disfuncției hepatice și un factor predictiv independent de risc perioperator. Trombocitopenia (50-75.000/mm³) este întâlnită în afectarea hepatică cronică datorită hipersplenismului din hipertensiunea portală, dar poate apare și acut în hemoragia importantă sau coagularea intravasculară diseminată. Administrarea de masă trombocitară este necesară dacă hemoragia chirurgicală este evidentă și trombocitele sunt sub 70.000/mm³. Deficiența de factor V este un marker pentru disfuncția hepatică acută, utilizat după transplantul ortotopic de ficat. Disfibrinogenemia apare în insuficiența hepatică avansată și presupune o disfuncție a fibrinogenului, chiar dacă se află în concentrație normală. Anemia apare prin mai multe mecanisme: pierderi sanguine acute sau cronice, malnutriție, supresia măduvei hematogene. Alcoolismul cronic poate fi asociat cu anemie macrocitară.²

Disfuncția nutritiv-metabolică. Malnutriția devine manifestă în ciroza avansată, clasa Child C fiind asociată cu malnutriție severă. Pacienții din această categorie sunt hiperhidratați, hipermetabolici și cu depleție proteică. Sinteza proteică deficitară conduce la malnutriție proteică, hipoalbuminemie, presiune coloid-oncotică scăzută, toate având ca efect agravarea ascitei sau precipitarea edemului pulmonar. Pacienții au un risc crescut de infecții nozocomiale și oportunistice, de dehiscentă a plăgilor chirurgicale, fistule și escare, întrucât prin pierderea masei proteice sunt afectate mecanismele normale imune și de vindecare postagresiune. Pacientul cu boală hepatică avansată are tendința la hipoglicemie, deoarece sinteza

de glicogen este deficitară, depozitele hepatice fiind astfel dependente de aportul exogen.^{1,2}

Complicațiile neurologice. Encefalopatia hepatică este cea mai importantă complicație neurologică a insuficienței hepatice (amoniac arterial > 35 mg/dl), fiind determinată de peptide, mercaptani și falși neurotransmițători (ex. octopamină, 5-hidroxitriptamină). Mecanismele encefalopatiei sunt încă în dezbatere, ipotezele fiind creșterea nivelului amoniemiei, teoria "falșilor mediatori" (octopamină, tiramină) și a transmițătorilor inhibitori, și teoria transmisiei GABA-ergice. Factorii precipitanți ai encefalopatiei hepatice sunt hipovolemia, hemoragia gastro-intestinală, intervenția chirurgicală, infecția (în special peritonita spontană bacteriană), alcaloza metabolică hipopotasemică (amoniacul neionizat trece bariera hemato-encefalică), hipopotasemia, hipoxia, utilizarea de sedative, hipoglicemia, implantarea TIPS sau șuntul chirurgical.^{2,4} În ciroza alcoolică mai pot fi implicate deficitul de tiamină, encefalopatia Wernicke sau psihoza Korsakoff.²

În 1998 s-au definit trei tipuri clinice de encefalopatia hepatică: tipul A din insuficiența hepatică acută, tipul B care apare după TIPS sau șunt chirurgical și tipul C din ciroza hepatică.⁵

Gradele encefalopatiei sunt parte integrantă în evaluarea prognosticului prin scorul Child-Pugh:

- I. Confuz, somnolent, dezorientat spațial, ideatie lentă, asterixis
- II. Somnolent, răspunde lent, comportament inadecvat, incontinență, asterixis marcat
- III. Stupor, confuzie marcată sau comă care răspunde la stimuli dureroși
- IV. Comă fără răspuns la stimuli dureroși.

1.2. EVALUAREA RISCULUI ANESTEZICO-CHIRURGICAL LA PACIENȚII CU BOALĂ HEPATICĂ

Estimarea precisă a riscului operator la pacienții cu boală hepatică cunoscută este încă dificil de efectuat, deoarece cele mai multe date provin din studii retrospective relativ mici efectuate la pacienții cu ciroză supuși intervențiilor chirurgicale abdominale.

Hepatita acută este considerată a fi o contraindicație pentru chirurgia electivă. Această recomandare se bazează pe studii vechi care au înregistrat o mortalitate de 9,5-13% la pacienții icterici la care laparotomia a reprezentat o modalitate integrată de diagnostic diferențial.⁶

La pacienții cu **hepatită cronică** riscul chirurgical pare să se coreleze cu severitatea bolii evaluată pe baza datelor clinice, biochimice și histologice. Chirurgia electivă este considerată sigură pentru pacienții cu hepatită cronică moderată asimptomatică

(vechea denumire: hepatită cronică persistentă). Pacienții simptomatici cu hepatită cronică severă histologic au un risc chirurgical crescut, în special dacă sunt alterate funcțiile sintetică și excretorie, hipertensiunea portală este prezentă sau se evidențiază la biopsie necroză în punte sau multilobulară. Pacienții cu afectare histologică severă au o rată mai mare de recurență tumorală atunci când se efectuează rezecția hepatică pentru carcinom hepatocelular.⁶

În contrast cu hepatita alcoolică, **steatoza hepatică** alcoolică sau nonalcoolică nu reprezintă o contraindicație pentru chirurgia electivă. În intervențiile de rezecție hepatică mortalitatea este, totuși, mai ridicată, la pacienții cu steatoză moderată și severă (peste 30% din hepatocite cu lipide). În orice situație se recomandă o perioadă de abținere de la alcool înaintea operației pentru a evita complicațiile perioperatorii ale alcoolismului: sevrajul, hepatotoxicitatea crescută a halotanului, posibilitatea apariției toxicității la dozele uzuale de acetaminofen utilizate pentru analgezia postoperatorie.⁶

Mortalitatea perioperatorie la pacienții cu **icter obstructiv** a fost raportată ca fiind între 8-28%. Sunt considerați factori de risc hematocritul preoperator <30%, bilirubina serică >11 mg/dl (>200 μmol/l), obstrucția malignă, azotemia, hipoalbuminemia și colangita.⁶ Complicațiile perioperatorii constau în: infecții (colonizare bacteriană a tractului biliar, endotoxemie, imunodepresie), insuficiență renală, ulcer de stres, coagulare intravasculară diseminată, dehiscenta plăgii.

Ciroza. Cele mai multe date asupra riscului chirurgical se referă la ciroză. Cea mai folosită metodă de evaluare a riscului pacienților cu **ciroză** este scorul Child-Pugh care apreciază riscul de deces perioperator. Varianta originală a clasificării Child a fost aplicată pentru evaluarea riscului de deces al pacienților cu șunturi porto-sistemice pentru hemoragie din varicele esofagiene (Child și Turcotte în 1964). Studiile ulterioare au confirmat posibilitatea aplicării acesteia pentru evaluarea riscului de deces în general în intervențiile chirurgicale abdominale.

Tabelul 2. Clasificarea Child-Pugh pentru riscul perioperator al pacienților cu ciroză.²

Parametru	A	B	C
Bilirubină (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina serică (g/dl)	> 3,5	3-3,5	< 3
PT (sec > control)	1-4	4-6	> 6
Encefalopatie (grad)	Normal	1-2 (confuz)	3-4 (comă)
Ascită	Absentă	Controlată ușor	Controlată dificil
Nutriție	Excelentă	Bună	Proastă
Risc	Minim	Moderat	Sever
Mortalitate perioperatorie	0-10%	4-31%	19-76%

Intervenția chirurgicală electivă poate fi efectuată cu riscuri minime la pacienții Child A și este contraindicată la pacienții Child C. În cazul pacienților din clasa Child B indicația operatorie trebuie individualizată.

Contraindicațiile pentru intervenția chirurgicală programată la pacientul cu boală hepatică sunt:²

- Hepatita acută virală
- Hepatita alcoolică acută
- Insuficiența hepatică fulminantă
- Hepatita cronică activă (simptomatică)
- Ciroza hepatică clasa Child C
- Coagulopatia severă: timp de protrombină cu 3 sec. peste normal, necorectabil, tromboc. < 50.000/mm³
- Boli asociate: insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală acută, hipoxemia

Hipoxemia severă (PaO₂ < 60 mm Hg) asociată bolii hepatice reprezintă o contraindicație relativă pentru intervenția chirurgicală, cu excepția transplantului hepatic la pacienții cu sindrom hepatopulmonar. Boala pulmonară cronică obstructivă prezentă la pacientul cirotic reprezintă un factor de risc pentru creșterea mortalității perioperatorii.⁶

Tipul intervenției chirurgicale poate fi un factor determinant al disfuncției hepatice postoperatorii la pacienții cu boală hepatică. La pacienții cu hepatopatie avansată laparotomia comportă riscuri mai mari. Laparotomia determină o reducere a fluxului sanguin arterial hepatic mai mult decât chirurgia extraabdominală, una din explicații fiind că tracțiunea viscerelor abdominale poate determina hipotensiune sistemică reflexă ca urmare a dilatării vaselor de capacitanță. Laparotomia scade fluxul sanguin la nivel intestinal (vasoconstricție mezenterică) și la nivel hepatic (hepatită ischemică).

Tabelul 3. Proceduri chirurgicale cu risc ridicat la pacientul cirotic, independent de clasificarea Child-Pugh.²

Intervenția chirurgicală	Riscuri și complicații
Intervenție chirurgicală de urgență	Insuficiență hepatică, mortalitate 25%
Intervenție chirurgicală abdominală anterioară	Neovascularizație: sângerări
Bypass cardiopulmonar	Coagulopatie severă și sângerare, mortalitate ridicată
Ileostomă, colostomie	Pierderi de lichid de ascită
Colecistectomie	Hipertensiune portală, coagulopatie: hemoragie din patul vezicii biliare
Rezeecție hepatică pentru tumoră	Hemoragie, insuficiență hepatică

Studii limitate sugerează că chirurgia cardiacă este asociată cu mortalitate ridicată la pacienții cu ciroză hepatică.^{7,8} Se recomandă ca la pacienții cu ciroză avansată și boală cardiacă să se prefere

proceduri mai puțin invazive: angioplastie sau alte tehnici moderne de revascularizare miocardică, valvuloplastie.⁹

Carcinomul hepatocelular este o complicație în evoluția cirozei hepatice care a constituit mult timp o contraindicație de rezeecție hepatică datorită mortalității postoperatorii ridicate. Pacienții din clasa A Child pot fi operați cu rezultate bune în anumite condiții de evaluare corectă preoperatorie a funcției ficatului restant. Se evaluează astfel capacitatea pacientului de a suporta rezeecția prin evaluarea calității funcției ficatului restant (rezerva funcțională) și se stabilește amploarea rezeecției în chirurgia tumorală. Imperfecțiunile scalei Child sau scorului Child-Pugh de a diferenția în cadrul clasei A ce pacienți pot avea evoluție nefavorabilă au dus la dezvoltarea unor metode imagistice și de laborator suplimentare care să evalueze mai exact rezerva funcțională hepatică: teste de clearance (cu aminopirină, verde indocianin, retenția la bromosulfaleină, toleranța la galactoză), teste funcționale imagistice (Roz-Bengal, neogalactozil albumină, galactozil albumină), volumetrie tumorală și hepatică.¹⁰ Metoda cel mai frecvent utilizată astăzi în lume pentru stratificarea riscului la pacienții cu ciroză și rezeecție hepatică este dată de combinația testului cu verde indocianin cu scorul Child-Pugh.

1.3. PREGĂTIREA PREOPERATORIE

Hipertensiunea portală. Strategiile de tratament pentru hipertensiunea portală pot fi împărțite în trei categorii: prevenirea primară a hemoragiei, prevenirea secundară după un episod hemoragic anterior (efectuate de gastroenterolog și continuate în perioada perioperatorie) și managementul hemoragiei acute.³

Varicele esofagiene sunt diagnosticate endoscopic și controlate terapeutic prin terapie endoscopică de sclerozare sau bandare cu inele de cauciuc. O strategie pentru controlul hemoragiei din varicele esofagiene include scleroterapie secvențială, TIPS și transplant hepatic. Pentru mulți pacienți această strategie trebuie să includă șuntul chirurgical, în special când se prevede un interval lung până la transplant. Devascularizarea eso-gastrică transabdominală, cu sau fără splenectomie, reprezintă o alternativă pentru pacienții refractari la scleroterapie sau care au contraindicație pentru șunt. Șuntul intrahepatic porto-sistemic transjugular (TIPS) este utilizat din ce în ce mai frecvent, în special la pacienții propuși pentru transplant, întrucât decompresă sistemul portal, diminuează ascita, scade riscul de sângerare din varicele esofagiene și ameliorează la unii pacienți sindromul hepato-renal.² TIPS-ul a fost dezvoltat din 1980 cu scopul înlocuirii tehnicilor chirurgicale care erau

asociate cu morbiditate și mortalitate ridicată. De altfel, șuntul chirurgical porto-sistemic nu este recomandat decât în cazul pacienților clasa Child A. TIPS este mai sigur și mai eficient când este utilizat electiv la pacienții cu funcție hepatică preservată. Octreotidul, un analog al somatostatinei, a fost utilizat pentru controlul hemoragiei nonvariceale la pacienții cu gastropatie sau hemoragie din colon și ar trebui introdus în strategia de urgență pentru controlul hemoragiei.^{1,3}

Este evident că varicele esofagiene rupte necesită un tratament preoperator prin metodele uzuale prezentate. Pentru varicele care au prezentat un episod de sângerare, nu sunt însă date care să sugereze că intervenția chirurgicală ar crește riscul hemoragiei variceale în perioada postoperatorie. Se recomandă totuși evitarea hipervolemiei.⁶ Ghidurile curente recomandă efectuarea de screening pentru varicele esofagiene la intervale regulate. Mărimea varicelor poate fi diminuată prin terapia de lungă durată cu beta-blocante neselective (propranolol).^{1,3}

Ascita și edemele sunt rezistente la diureticele de ansă care exacerbează hipovolemia intravasculară și hipopotasemia și deteriorează perfuzia hepatică. Cu toate acestea diureticele de ansă sunt utilizate cu rezultate bune în combinație cu spironolactona care este cea mai indicată în menținerea diurezei cu economisirea potasiului. Debutul efectului spironolactonei este totuși lent (2-3 zile) și poate determina hiperpotasemie la pacienții cu insuficiență renală.² Spironolactona este benefică, în general, pentru pacientul cu boală hepatică avansată, dar datorită potențialului de a genera retenție de potasiu în contextul insuficienței renale acute perioperatorii se recomandă întreruperea sa cu 3-4 zile preoperator.²

Sodiul urinar va fi măsurat la pacienții cu un răspuns inadecvat la diuretice. Dacă excreția de sodiu este mare, în ciuda terapiei diuretice adecvate, aceasta semnifică un aport prea mare de sodiu (restricția trebuie făcută la 60-90 mEq/zi). Excreția urinară de sodiu scăzută și creșterea creatininei serice sunt semne de atenționare pentru dezvoltarea unui sindrom hepato-renal. Pacienții care nu răspund la doze mari de diuretice (spironolactonă 400 mg și furosemid 160 mg) sunt considerați refractari la tratamentul diuretic. Dacă apar efectele adverse ale terapiei cu diuretice (azotemie, hiponatremie, encefalopatie) se va reevalua acest tratament.³

În insuficiența hepatică poate fi utilă drenarea preoperatorie a ascitei în tensiune. Aceasta va fi benefică prin scăderea presiunii diafragmatice cu consecințele sale, dar și pentru evitarea eviscerației postoperatorii. Drenajul lichidului de ascită se va face cu precauție pentru a nu induce hipovolemie acută,

hipotensiune și injurie hepatică secundară. Drenarea a peste 5l de ascită poate determina tulburări hemodinamice și alterarea funcției renale, complicații care pot fi contracarate prin administrarea de albumină (8 g/l l ascită).^{3,6}

Encefalopatia hepatică. Vor fi tratați factorii precipitanți sau agravanți ai encefalopatiei hepatice: restricție proteică numai în cazul encefalopatiei hepatice progresive, lactuloză, neomicină. Unul din cele mai eficiente tratamente ale encefalopatiei hepatice este lactuloza care scade producția și absorbția de falșilor neurotransmițători rezultați din fermentația bacteriană colonică. Aceasta acidificază fecalele și limitează difuzia amoniacului în circulația splanhnică. Lactuloza este titrată prin administrări de câte 15-30 ml. Neomicina reprezintă a doua linie de tratament. Se va asigura securitatea căilor aeriene și intubație oro-traheală precoce. Flumazenilul poate ameliora spectaculos encefalopatia hepatică, argument pentru ipoteza GABA-ergică, dar nu se recomandă utilizarea acestuia de rutină.³ Utilizarea suportului hepatic artificial și eventualitatea transplantului hepatic ca soluții terapeutice vor fi discutate ulterior.

Sindromul hepato-renal. Riscul apariției SHR la pacienții cu boală hepatică avansată impune în primul rând un management lichidian optim pentru a evita hipovolemia: o bună hidratare preoperatorie, chiar și în intervalul de restricție lichidiană din noaptea premergătoare intervenției (perfuzie cu ser fiziologic). Administrarea a 1500 ml albumină sau ser fiziologic poate fi eficientă la pacienții cu hipovolemie subclinică. Se vor trata, de asemenea, toți factorii precipitanți (hemoragia, sepsisul), se vor utiliza judicios diureticele. Rezultatele utilizării de dopamină, furosemid, fenoldopam sunt descurajante în privința prevenirii insuficienței renale perioperatorii.² Pentru prevenirea apariției SHR la pacienții care dezvoltă peritonită bacteriană spontană se recomandă administrarea de albumină 20% 1-1,5 g/kgc timp de 1-3 zile sau 8 g albumină pentru fiecare litru de albumină drenat prin paracenteză.⁴ Paracenteza cu volume mari și corectarea volumului intravascular cu plasmă proaspătă congelată pot ameliora funcția renală. Utilizarea judicioasă a diureticelor (efectul nefrototoxic apare la aprox. 20% din pacienții cu ascită) înseamnă utilizarea dozelor minime eficiente, care să evite ca diureza să depășească ritmul de reabsorbție al ascitei și să se ajungă la hipovolemie. Se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și aminoglicozidele, ultimele având riscul de a precipita necroza tubulară acută în aprox. 33% din cazuri, în comparație cu populația generală în care riscul este de doar 3-5%.⁴

Tratamentul medical se adresează vasoconstricției renale indirect, prin creșterea rezistenței

vasculare splanhnice: analogi de vasopresină (terlipresină), ornipresină, octreotid (analog de somatostatină) și agoniști alfa-adrenergici (nora-drenalină) în combinație cu albumina ca plasma expander. Presiunea arterială medie va fi crescută, astfel, la aprox. 85-90 mm Hg. Au mai fost studiate pe loturi mici de pacienți misoprostolul (analog sintetic de prostaglandina E1), antagoniști de endoteline și N-acetilcisteina. Terlipresina și implantarea de TIPS au fost asociate cu cele mai bune rezultate.^{3,4} Întrucât SHR este de fapt un indicator al deteriorării funcției hepatice, decizia de a utiliza un vasoconstrictor ar trebui să se bazeze pe posibilitatea reală de ameliorare a funcției hepatice, fie prin întreruperea consumului de alcool, fie ca o punte spre transplantul hepatic. Dacă pacientul nu îndeplinește aceste condiții este posibil ca tratamentul vasoconstrictor să aibă doar rolul de a prelungi evoluția fatală într-un moment când ar fi fost indicate tehnici de îngrijire paleativă.⁴

Dializa convențională care poate induce tulburări hemodinamice la unii pacienți și mai ales hemofiltrarea continuă sunt metodele de control perioperator a funcției renale. Decizia de a institui suportul renal trebuie să se bazeze pe posibilități realiste de regenerare hepatică, recuperare a funcției hepatice sau transplant hepatic. Dializa hepatică adăugată tratamentului farmacologic și de suport renal poate ameliora prognosticul pacienților cu SHR.

La pacienții cu insuficiență severă hepatică și renală se poate impune transplantul combinat de ficat și rinichi.¹ Sindromul hepato-renal este împărțit clinic în două tipuri distincte: un declin rapid în 2 săptămâni a funcției renale (SHR tip I) sau o deteriorare renală care rămâne stabilă luni de zile (SHR tip II). În tipul I soluția ar fi transplantul hepatic, rareori posibil. În această situație hemodializa poate realiza puntea spre transplant.³

Tulburările de coagulare. Corectarea deficitului de factor VII și a timpului de protrombină prelungit se va face cu vitamina K sau plasmă proaspătă congelată, rezultatul urmărit fiind timpul de protrombină cu cel mult 3 sec. peste normal.⁶ Administrarea de trombocite va urmări ca cifra acestora perioperator să se situeze peste 100.000/mm³.⁶

Ineficiența tratamentului la pacienții cu boală hepatică severă poate conduce la administrarea de mai multe unități de plasmă cu posibilitatea supraîncărcării volemice.² Pregătirea perioperatorie a tulburărilor de coagulare constă în administrarea de plasmă proaspătă congelată și crioprecipitat cu scopul normalizării timpului de protrombină, a fibrinogenului plasmatic și, dacă este posibil, dozarea factorilor VII și VIII. Dacă coagulopatia este pronunțată, administrarea de plasmă poate conduce la

supraîncărcarea volemică și este necesară inserția unui cateter central pentru monitorizare. Incidența complicațiilor legate de inserția cateterului este scăzută, timpul de protrombină crescut nefiind o contraindicație. Coagulopatia poate fi monitorizată global prin trombelastogramă în cazul intervențiilor extensive de rezecție hepatică sau a transplantului hepatic.¹

Corectarea deficitului nutrițional. Consensul actual este ca pacienții cu boală hepatică avansată să primească nutriție enterală și parenterală în perioada perioperatorie. Aceasta va fi inițiată perioperator datorită consumului metabolic crescut din perioada postoperatorie. Encefalopatia Wernicke la pacienții cu ciroză alcoolică impune administrarea de vitamina B₁ perioperator. Gastrostoma percutană este contraindicată la pacienții cu ascită și va fi evitată la pacienții cu hipertensiune portală.^{1,6}

În rezecțiile hepatice pe ficat cirotic sunt puține studii care indică mai puține complicații postoperatorii la pacienții cu suport nutrițional perioperator, dar fără implicații asupra ratei supraviețuirii pe termen lung.^{6,11}

Măsurile generale. În general, se va evita la pacienții cu boală hepatică avansată orice formă de premedicație anxiolitică și sedativă. Personalul trebuie prevenit și trebuie luate toate măsurile de prevenire a transmiterii hepatitei B de la acești pacienți. Indicația de monitorizare invazivă cu scopul controlului adecvat al repleției volemice se va face mai rapid decât în alte cazuri. Se va acorda atenția corespunzătoare menținerii normotermiei perioperatorii.²

Deși nu sunt studii prospective care să arate ameliorarea prognosticului prin pregătirea perioperatorie adecvată, ghidurile larg acceptate spun că chirurgia elective este bine tolerată la pacientul cu ciroză clasa Child A, posibilă cu pregătire perioperatorie adecvată la cei din clasa Child B (excepții: rezecții hepatice majore și chirurgia cardiacă) și contraindicată la pacienții cu ciroză clasa Child C.⁶

1.4. FARMACOLOGIA ANESTEZICELOR ÎN INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Se poate afirma că ficatul și anestezia se află într-o relație bidirecțională. Pe de o parte drogurile anestezice administrate pot să interfere cu metabolismul hepatic, pot scădea fluxul sanguin hepatic cu importante implicații anestezice sau pot fi toxice hepatice. La rândul său, ficatul cu suferință cronică sau acută determină un răspuns alterat la anestezicele administrate întrucât biotransformarea majorității anestezicelor utilizate se face în mare măsură în ficat. A ține cont de aceste influențe bidirecționale înseamnă a administra o tehnică anestezică adecvată tipului și stadiului bolii hepatice respective.

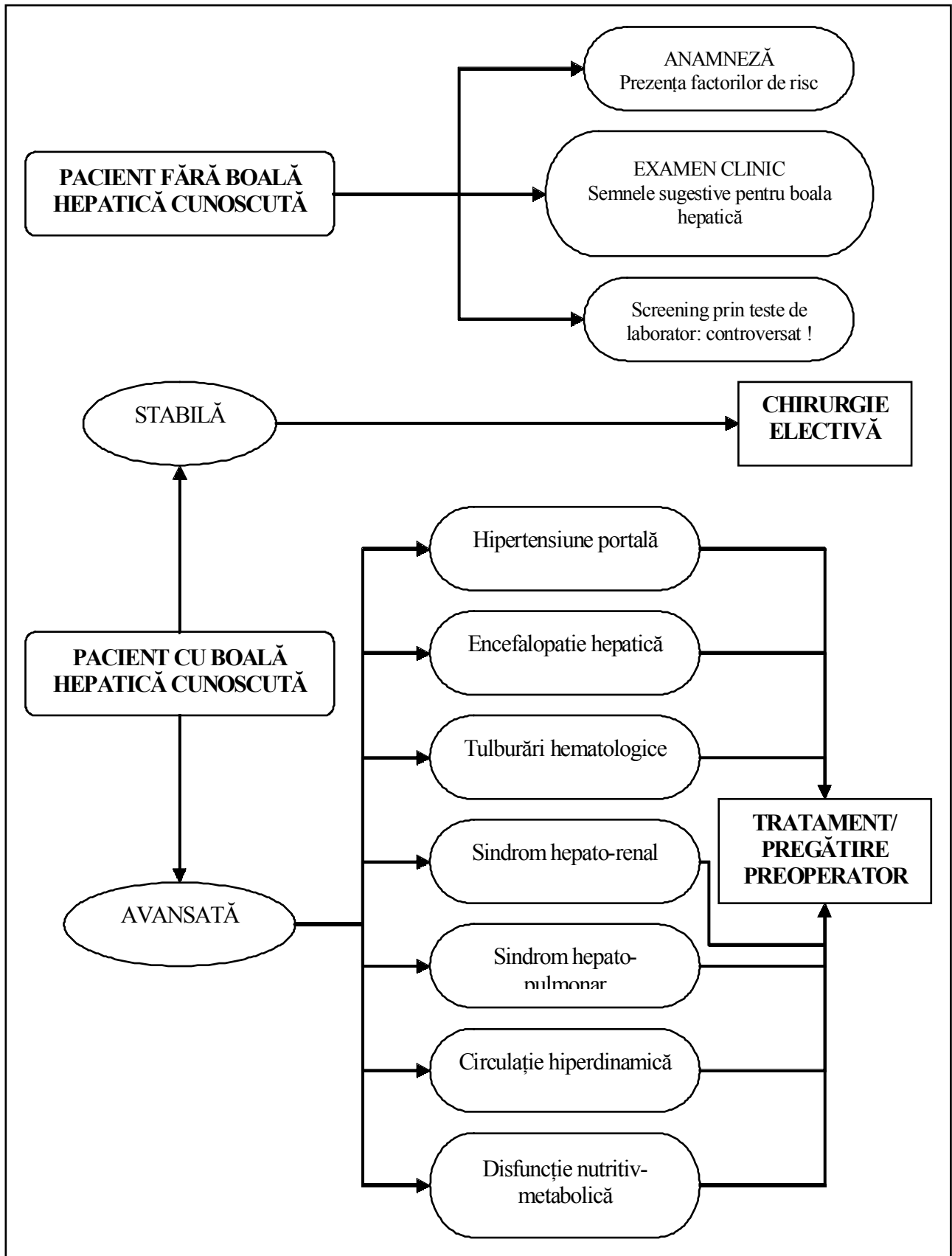


Figura 1. Protocol de evaluare preoperatorie a pacientului cu suferință hepatică.

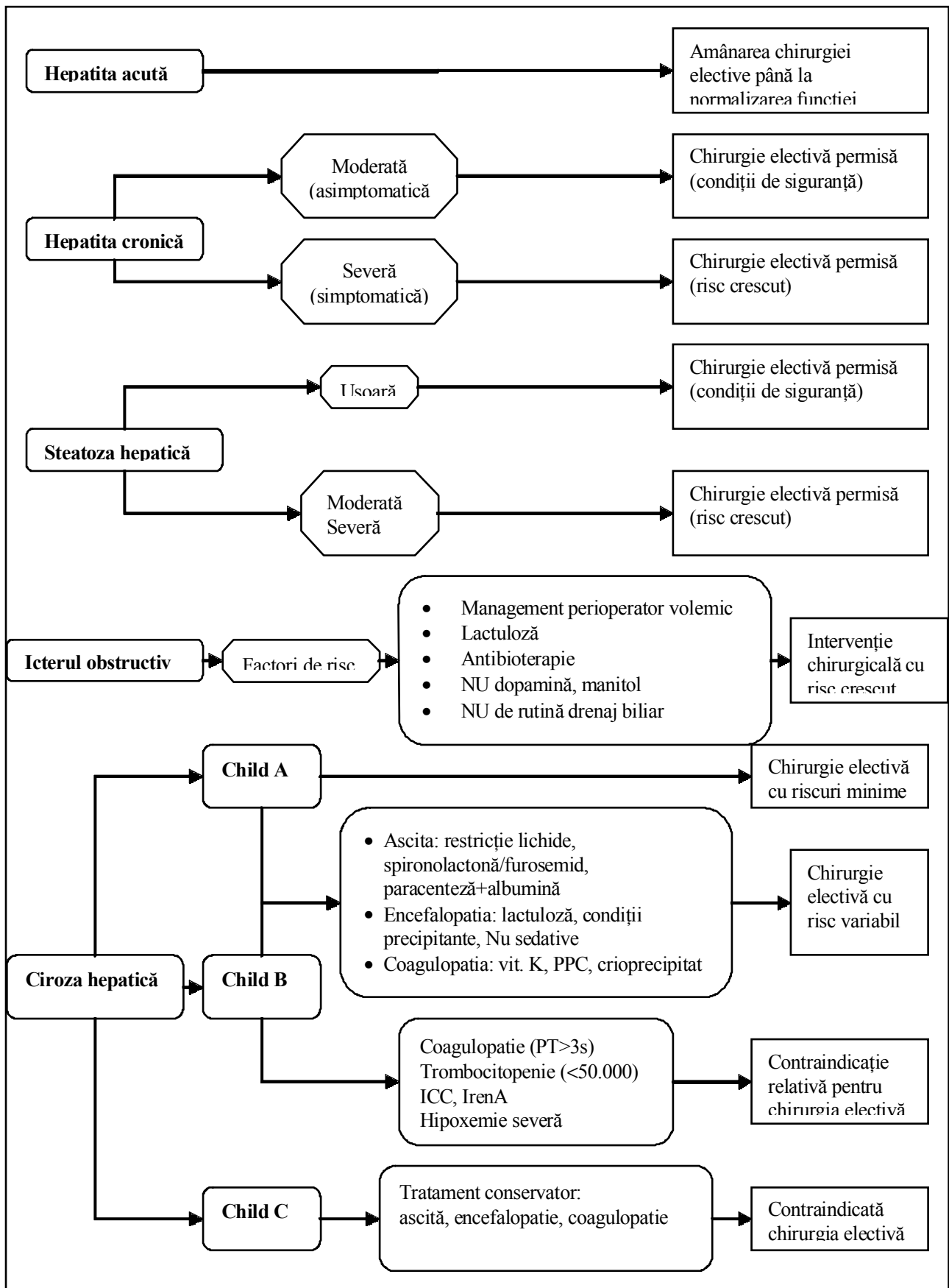


Figura 2. Protocol de management perioperator și de evaluare a riscului la pacientul cu boală hepatică.

1.4.1. Efectele anesteziei asupra funcției hepatice

Agenții anestezici pot să interfere cu funcția hepatică prin reducerea debitului sanguin hepatic, prin toxicitatea directă asupra hepatocitului sau prin modificarea activității enzimatiche hepatice.

Efectele anesteziei asupra metabolismului hepatic

Halotanul inhibă: consumul oxigenului din sinteza ureei, gluconeogeneza, căile de îndepărtare a lactatului, sinteza proteinelor. În plus, halotanul și anesteziile volatile inhibă transformarea drogurilor prin efect direct asupra citocromului P450 și glucuronil-transferazei, afectează metabolismul unor droguri, alterează activitatea citocrom c reductazei.

Efectele anesteziei asupra fluxului sanguin hepatic (FSH)

Mai multe elemente pot modifica fluxul sanguin hepatic în perioada perioperatorie. În primul rând intervenția chirurgicală însăși poate scădea FSH cu până la 60%. Elemente de gravitate suplimentare sunt intervenția majoră în etajul abdominal supramezocolic la pacienții cu rezervă funcțională hepatică redusă. Oxigenarea hepatică nesatisfăcătoare poate justifica creșterea transaminazelor după acest tip de intervenții.

Ventilația controlată scade FSH datorită creșterii rezistenței vasculare splanhnice. PEEP scade FSH prin creșterea presiunii venoase hepatice. Alcaloza respiratorie indusă iatrogen intraoperator reduce debitul sanguin hepatic și trebuie evitată.

Pierderile sanguine importante, posibile în cazul unor intervenții majore intraabdominale, pot influența negativ FSH. Circulația splanhnică nu face parte din ariile privilegiate în caz de insuficiență circulatorie. Debitul sanguin portal scade astfel brutal, cu compensare insuficientă din partea circulației arteriale hepatice. Aceste perioade de hipotensiune necontrolată intraoperatorie pot avea consecințe ischemice hepatice grave, cu posibilitatea constituirii unei insuficiențe hepatice postoperatorii.

Toate anesteziile și tehnicile anestezice care scad debitul cardiac scad proporțional FSH total, în special prin scăderea debitului sanguin portal. Oxigenarea celulei hepatice depinde în principal de componenta arterială a circulației hepatice care este crescută în cazul scăderii fluxului în vena portă. Halotanul scade FSH mai mult decât alte anestezice volatile, fiind singurul anestezic care nu permite răspunsul compensator arterial la scăderea constantă a fluxului portal. Isofluranul crește fluxul sanguin în artera hepatică (și la 1 și la 2 MAC) și crește FSH total. Deși toate formele de anestezie scad FSH, necesarul de oxigen al ficatului este de asemenea

scăzut astfel încât metabolismul anoxic nu apare de rutină.

Toate anesteziile, în special cele halogenate, scad fluxul sanguin hepatic total într-un grad legat de doză. Acestea au potențialul de a scădea fluxul sanguin hepatic și renal în funcție de efectul lor pe circulația centrală. Halotanul și enfluranul care au și efect inotrop negativ, pot scădea fluxul sanguin hepatic cu 30-50%.² Intervenții chirurgicale similare sunt asociate cu diferite grade de tulburări circulatorii când sunt administrate diferite tipuri de anestezie.

Rolul modulator al anesteziei în dezvoltarea tulburărilor circulatorii hepatice și al disfuncției hepatice în timpul intervenției chirurgicale poate fi mai important clinic decât efectul unuia sau a altui anestezic per se. Indiferent de tehnica anestezică folosită se va urmări prezervarea debitului cardiac și a fluxului sanguin hepatic, scăderea ultimului fiind proporțională cu scăderea debitului cardiac.²

Hepatotoxicitatea anesteziilor

Hepatitele toxice apărute după actul anestezico-chirurgical sunt rare, au un tablou clinic și biologic care nu poate orienta spre o cauză toxică decât prin excludere.

Administrarea de agenți inductori enzimatici precum barbituricele sau ketamina pot crește producția de metaboliți reactivi. Stresul chirurgical poate fi un factor inductor enzimatic, probabil prin creșterea secreției de cortizol. Utilizarea în perioada postoperatorie de analgetice, antibiotice etc. potențial hepatotoxice poate favoriza apariția unei hepatite medicamentoase prin interferarea cu sistemele de protecție și cu agenții inductori enzimatici.

Dintre anesteziile care sunt utilizate în prezent doar agenții volatile halogenați sunt incriminați în hepatotoxicitatea perioperatorie. Halotanul este anestezicul inhalator pentru care s-au adus suficiente argumente asupra hepatotoxicității sale. Hepatotoxicitatea anesteziilor volatile pare să fie în relație directă cu proporția metabolizării hepatice: halotan aprox. 20%, enfluran 2%, isofluran 0,2%. Hepatotoxicitatea ușoară (creșteri ușoare și tranzitorii ale enzimelor hepatice) este favorizată de hipoxie și apare la aprox. 1 din 700 de cazuri.²

Necroza hepatică fulminantă are incidență dificil de evaluat (1:35.000 expuneri la halotan în USA în 1966) și mortalitate ridicată. Halotanul este volatilul implicat cel mai frecvent („hepatita halotanică”), iar mecanismul pare să fie inducerea sensibilizării imune la acidul trifluoroacetic. Factorul de risc cel mai important este reexpunerea la halotan într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Incidența hepatotoxicității determinate de enfluran și isofluran este mult mai mică,

dar trebuie ținut cont că poate apare reactivitate încrucișată între volatile (hepatotoxicitate la isofluran după un episod anterior de toxicitate la halotan).²

Enfluranul suferă biotransformare hepatică în proporție de 8,5% din cantitatea absorbită, fiind implicat cu certitudine, dar și cu frecvență mică în etiologia hepatitelor toxice. Isofluranul pare să nu determine fenomene de hepatotoxicitate, biotransformarea sa hepatică fiind sub 1%. Sunt citate totuși cazuri de hepatite postoperatorii inexplicabile și atribute isofluranului. Studiile asupra unor agenți inhalatori noi precum sevofluranul și desfluranul nu sunt încă insuficiente și nu sunt edificatoare.

1.4.2. Biotransformarea hepatică a substanțelor anestezice

Pentru a putea fi eliminate urinar sau biliar drogurile anestezice, în cea mai mare parte hidrofobe, sunt transformate hepatic în molecule hidrofile în cadrul unor reacții de oxido-reducere și hidroliză (faza I) și de conjugare (faza II).

Activitatea enzimelor de biotransformare poate avea variații care țin de factori genetici, vârstă, alimentație, sarcină. Există de asemenea variații legate de existența unor medicamente inductoare, care induc atât propriul metabolism, cât și pe cel al altor substanțe. Mecanismul este variabil, cel mai frecvent fiind vorba de creșterea sintezei enzimelor implicate. Medicamentele cel mai frecvent implicate în inducția enzimatică sunt: barbituricele, carbamații, anti-depresoarele triciclice, spironolactona, etanolul, fenitoina, rifampicina, ketamina, cofeina, nicotina.

Majoritatea anesteziacelor sunt neionizate și solubile în lipide, iar în ficat suferă biotransformarea în metaboliți activi sau inactivi care sunt excretați prin bilă sau urină. În insuficiența hepatică este afectat clearance-ul medicamentelor prin mai multe mecanisme: scade fluxul sanguin spre ficat, crește fracțiunea nelegată de proteine (hipoalbuminemie, acidoză), scade capacitatea enzimatică și a sistemelor de transport care ar trebui să preia medicamentele din sânge. În afectarea hepatică severă apar și probleme de farmacodinamică. Toate aceste considerente recomandă reducerea dozelor de anestezice cu 25-50%.²

Clearance-ul sistemic al anesteziacului este dat de suma clearance-urilor diferitelor căi de eliminare (hepatic, renal, pulmonar, digestiv). Clearance-ul hepatic permite clasificarea anesteziacelor în trei categorii în funcție de rata extracției hepatice și de fracția liberă.¹²

1. Anestezice cu Eh mică (< 25%), puțin influențate de debitul sanguin hepatic, eliminarea depinzând aprox. 90% de activitatea enzimatică

periferică; fracția liberă influențează clearance-ul hepatic: thiopental, diazepam. De menționat că injectarea rapidă a thiopentalului determină o fracție liberă peste 10% (extracție hepatică mai mică), în comparație cu injectarea lentă în care fracția liberă este mai mică de 10%.

2. Anestezice cu Eh intermediară (25-60%) în care eliminarea depinde de coeficientul de extracție hepatică și de debitul sanguin hepatic: methohexital, ketamină, petidină, alfentanil

3. droguri anestezice cu eliminare hepatică mare în care Eh este de peste 60% și depind mult de fluxul sanguin hepatic: fentanyl, morfină, pentazocină.

Agenții anestezici a căror eliminare este dependentă de biotransformarea hepatică sunt: xilina, toate benzodiazepinele, opioizii, curarele nedepolarizante (cu excepția atracurium și cisatracurium).

Thiopentalul este puțin influențat de scăderea masei hepatocitare din ciroză, dar are acțiune prelungită după o administrare unică în cazul hipoproteinemiei severe (crește fracția liberă). Metabolismul diazepamului și midazolamului depinde de sistemul citocromului P450, fiind astfel mai sensibil la disfuncția hepatică decât metabolismul propofolului și lorazepamului care depind doar de glucuroconjugare. (Sladen ASA) Midazolamul are biotransformare aproape exclusiv hepatică, fiind legat într-o proporție mare de proteinele plasmatică (96-98%). Acțiunea sa este prelungită chiar în cazul cirozelor moderate, prin creșterea fracțiunii libere. Reinjectarea sau administrarea continuă va duce, ca și în cazul propofolului, dar într-o proporție mai mare, la prelungirea imprevizibilă a efectului. Propofolul are preponderent eliminare hepatică. Cu toate acestea utilizarea ca agent de inducție anestezică nu are consecințe decât în cazurile cu ciroză avansată.^{2,12}

Diminuarea debitului sanguin hepatic, care poate apare intraoperator în contextul unor pierderi sanguine importante sau sub efectul anumitor droguri anestezice, poate avea ca efect prelungirea efectului unor droguri cu rată de extracție scăzută hepatică, cum sunt cele din prima categorie.

Alte anestezice au o fracție liberă sau activă crescută datorită hipoalbuminemiei din insuficiența hepatică și dozele lor trebuie reduse cu 20-50%: tiopental, methohexital, diazepam. Hipoproteinemia are ca implicații creșterea fracțiunii libere active a drogurilor, diminuarea extracției hepatice și prelungirea duratei de acțiune.

Mai importante sunt însă drogurile anestezice din ultima categorie. Scăderea numărului de hepatocite are drept consecință eliminarea hepatică scăzută a acestor droguri, care depinde mult de coeficientul de extracție hepatică. Astfel, fentanylul poate fi

readministrat, fie la intervale mai lungi, fie în doze mai mici, clearance-ul său în cazul cirozei putând fi redus la jumătate. Efectul său este bazat intraanestezic preponderent pe concentrația sanguină a substanței, apărută după fenomenul de redistribuție din țesuturi. Se poate spune că substanțele hidrofobe, cum este fentanylul, se comportă ca substanțe cu extracție mică atunci când este diminuat fluxul sanguin hepatic, întrucât se pare că scade mai mult debitul sanguin în teritoriile intrahepatice sănătoase decât în șunturile porto-cave. Prezența șunturilor porto-cave sau colestaza reduc clearance-ul hepatic al drogurilor cu rată de extracție mare, respectiv scade eliminarea biliară a drogurilor ce utilizează această cale. Alfentanylul este probabil morfonicul ale cărui caracteristici farmacocinetice sunt cel mai mult modificate de reducerea masei hepatocitare. Biotransformarea se face aproape exclusiv hepatic, fiind legat într-o proporție crescută de proteinele plasmatică. Extracția hepatică este de 30-50%, depinde de activitatea sistemului enzimatic al citocromului P450 și de debitul sanguin hepatic. Este de așteptat ca acest drog să aibă un timp de acțiune prelungit atunci când există o afectare hepatică severă, amputarea chirurgicală a unei porțiuni importante de țesut hepatic sau hipoproteinemie severă (crește fracția liberă).

În cazul rezecțiilor hepatice majore există o serie de particularități care țin de amputarea funcțională temporară a ficatului (manevra Pringle sau excluderea vasculară totală) și de diminuarea masei de celule hepatice secundară intervenției. În aceste situații se poate considera că toate drogurile anestezice au o durată de acțiune prelungită, cu precădere cele hidrofobe, dependente de coeficientul de extracție hepatică și de fluxul sanguin hepatic și a căror acțiune este importantă nu numai imediat după injectarea intravenoasă, ci mai ales după redistribuirea din țesuturi.

Succinilcolina asigură o intubație traheală în condiții bune și fără efecte secundare la pacienții cu afectare hepatică. Colinesteraza serică sintetizată de ficat scade doar în insuficiența hepatică cronică severă și nu în cea fulminantă. Utilizarea sa în intervențiile pentru hepatectomie parțială nu comportă riscuri decât dacă ar fi utilizată în administrare continuă, opțiune care nu este recomandată.

Pancuroniul este puțin legat de proteinele plasmatică și este metabolizat parțial în ficat. Timpii de înjumătățire și de eliminare sunt dublați la pacientul cirotic și crescuți într-o proporție imprevizibilă la pacientul rezecat hepatic. Toate acestea contraindică relativ drogul în intervențiile chirurgicale la acești pacienți.

Vecuroniul are eliminare predominant hepatică, motiv pentru care este de așteptat o prelungire importantă postoperatorie a curarizării.

Atât în cazul pancuroniului, cât și a vecuroniului volumul de distribuție după administrarea inițială este crescut aproape dublu la pacientul cirotic, astfel încât obținerea unor condiții optime de intubație traheală impune fie o doză mai mare, fie un timp de instalare prelungit. Dozele mai mari conduc însă la o prelungire importantă a efectului.

Atracuriumul a fost recomandat ca miorelaxantul de elecție în insuficiența hepatică. Eliminarea sa este independentă de ficat, bazată pe degradarea plasmatică Hofmann. Totuși sunt două elemente de care trebuie să se țină cont și în acest caz: volumul de distribuție crescut la cirotic și existența unui metabolit dependent parțial de funcția hepatică, laudanosina. În primul caz este de așteptat o prelungire a timpului de instalare a bocalului muscular după doza inițială, iar în cazul laudanosinei la o prelungire a timpului de recuperare musculară după o rezecție hepatică majoră.

Anestezicele care se metabolizează în sânge independent de ficat nu se acumulează, dar poate fi anticipat un răspuns farmacodinamic alterat (tabel 4).

Tabelul 4. Anestezice independente de eliminarea hepatică.²

Anestezic	Metabolizare
Succinilcolină	Pseudocolinesterază
Esmolol	Esterază eritrocitară
Remifentanyl	Esteraze nespecifice
Atracurium	Eliminare Hofmann
Cisatracurium	

1.5. TEHNICI ANESTEZICE

1.5.1. Particularitățile anesteziei generale la pacientul cirotic

În inducția anesteziei generale se vor lua măsuri de prevenire a aspirației: capul ridicat, secvență rapidă de inducție, presiune cricoidiană. Pacientul va fi preoxigenat și se vor administra 250-1000 ml lichide în preinducție (chiar dacă este oliguric) pentru a preveni scăderea presarcinii indusă de anestezice și de ventilația cu presiune pozitivă.² Retenția hidrosodată care poate fi întâlnită perioperator la pacienții cu ciroză crește volumul de distribuție. Farmacocinetica drogurilor anestezice sistemice este alterată de prezența unui volum mare de distribuție și de eliminarea hepatică deficitară. Pot fi necesare doze mai mari de încărcare, dar durata de acțiune va fi prelungită. Doza pentru toate drogurile sedative va fi redusă substanțial.

Metabolizarea extrahepatică a atracuriumului și cisatracuriumului recomandă utilizarea acestora de elecție. Laudanosina, metabolit al acestora, se poate

acumula la pacienții cu afectare hepatică, dar nu sunt citate cazuri de efecte secundare la om. Cazurile rare de apnee postoperatorie după utilizarea de succinilcolină pot avea explicație în nivelurile foarte scăzute de colinesterază plasmatică.

Toate anestezicele volatile scad mai mult sau mai puțin fluxul sanguin hepatic prin efectele lor centrale, efect care poate fi evitat printr-un management hemodinamic corespunzător.

Hipercapnia peste 45 mm Hg scade fluxul sanguin portal și trebuie evitată. Opioizii, cu excepția remifentanylului, se pot acumula în prezența disfuncției hepatice. Propofolul își păstrează calitatea de drog cu acțiune scurtă, dar are efecte nedorite pentru un pacient cu tendința la hipotensiune: depresie miocardică, inhibiția tahicardiei reflexe, vasodilatație.

Terapia intensivă intraoperatorie se adresează în principal hipoxemiei datorate ascitei și șunturilor intrapulmonare, dar și hemoragiei (tulburări de coagulare) și oliguriei (nefropatia vasomotorie).

În cazul hepatectomiei parțiale la pacientul cirotic sau a transplantului hepatic problema principală perioperatorie este reprezentată de riscul mare hemoragic. Studiile din ultimii ani au arătat că la acești pacienți este indicată, dimpotrivă, restricția lichidiană cu menținerea presiunii venoase centrale la valori de 6 mm Hg. În acest mod se evită congestia venelor suprahepatice și hemoragia care ar putea apare prin fenomenul de „back-flow” din vena cavă inferioară.

Problemele care pot apare în perioada postoperatorie imediată sunt: depresie respiratorie, hipotensiune, vărsături cu risc de aspirație. Se recomandă ca, în anumite situații, pacientul cirotic să fie menținut postoperator pentru o scurtă perioadă ventilat mecanic până la trezirea completă și reversia efectului anestezicelor. Complicațiile care pot apare ulterior în perioada postoperatorie sunt: hemoragia, oliguria, encefalopatia, insuficiența respiratorie acută, sepsisul, eviscerația și insuficiența hepatică acută.

1.5.2. Sindromul hepato-renal – particularități anestezice

Prezența sindromului hepato-renal impune administrarea cu atenție a anestezicelor cu mecanism de eliminare renal:²

- Medicamente cu eliminare predominant renală: digoxin, peniciline, cefalosporine, aminoglicozide, vancomicină, ciclosporina A; doza de încărcare rămâne neschimbată, dar dozele de menținere se reduc drastic.

- Medicamente cu eliminare renală parțială: pancuronium, pipecuronium, vecuronium, rocuronium, doxacurium, milrinonă, amrinonă, fenobarbital, aprotinină, acid aminocaproic, acid tranexamic; doza

inițială este nemodificată, dar dozele de menținere se reduc cu 30-50% sau se titrează în funcție de efect

- Medicamente cu metaboliți activi cu eliminare renală: morfină, meperidină, diazepam, midazolam, pancuronium, vecuronium, nitroprusiat; aceste medicamente ar trebui evitate sau dozele reduse cu 30-50% sau titrate.

Nefrotoxicitatea volatilelor nu trebuie neglijată la un pacient cu boala hepatică avansată, întrucât poate deveni o altă cauză pe lângă cele prezentate de insuficiență renală acută. Enfluranul poate genera concentrații de fluoruri de 25-50 μM, care pot deveni nefrotoxice în synergism cu alte medicamente. Deși sevofluranul generează concentrații mai mari de fluoruri nu a fost raportată insuficiența renală poliurică, probabil datorită prezenței unui metabolism intrarenal al anestezicului. Datorită componentului A, cu efecte renale care rezultă din interacțiunea sevofluranului cu calcea sodată la un flux de gaze proaspete sub 2 l/min se recomandă evitarea fluxurilor scăzute și chiar evitarea sevofluranului la pacienții cu risc mare de dezvoltare insuficiență renală. Isofluranul și desfluranul produc cantități neglijabile de fluoruri, nefiind considerate nefrotoxice.²

1.5.3. Anestezia regională

Anestezia regională are o serie de avantaje legate de hepatotoxicitate și prezervarea debitului cardiac, dar frecvent este contraindicată de prezența tulburărilor de coagulare sau limitată de prezența ascitei sau encefalopatiei. Anestezia regională poate scădea fluxul sanguin hepatic (FSH). Rahianestezia scade FSH în funcție de nivelul blocului, ascensiunea la T4 scăzând FSH cu 20% (merge în paralel cu scăderea tensiunii arteriale sistolice).

Dacă nu există tulburări de coagulare și pacientul cu boală hepatică este programat pentru o operație periferică, se va face bloc regional de elecție. Dacă există coagulopatie, anestezia regională este contraindicată. Coagulopatia trebuie corectată oricum înaintea rahianesteziei sau anesteziei peridurale.

Utilizarea xilinei în anestezia regională sau în perfuzie continuă este grevată de riscul acumulării și toxicitate sistemică la pacienții cu boală hepatică avansată (metabolitul său metilglicinexilidid poate fi folosit ca indicator al rezervei funcționale hepatice).

Folosirea anesteziei/analgeziei epidurale se asociază cu o scădere a incidenței și severității dereglărilor fiziologice perioperatorii și a morbidității postoperatorii. În majoritatea cazurilor, analgezia/anestezia epidurală toracică cu anestezic local administrat pe tot parcursul perioadei perioperatorii, cu începere înaintea stimulării chirurgicale și continuată 24-72 h postoperator, constituie un element

esențial în ameliorarea evoluției postoperatorii. Avantajele cupării optime a durerii postoperatorii după chirurgia abdominală majoră sunt: scade incidența complicațiilor respiratorii și cardiace, scade timpul necesar pentru mobilizarea pacientului și timpul de recuperare postoperatorie, scade incidența durerii cronice postoperatorii.¹³

Hematoamele epidurale simptomatice se asociază de obicei cu anticoagularea, disfuncția hepatică cu coagulopatie și/sau traumă pe parcursul plasării/îndepărtării cateterului. Anestezia/analgizia peridurală continuă a devenit o tehnică acceptată în rezecțiile hepatice. Chirurgia hepatică poate determina tulburări ale coagulării în perioada postoperatorie, chiar și la pacienții cu coagulare normală preoperatorie. Acest lucru se poate întâmpla și la pacienții cu ciroză hepatică stabilă care sunt supuși unor intervenții majore abdominale sau cardiace. Riscurile apariției hematomului epidural sunt legate de alegerea momentului optim al îndepărtării cateterului peridural. Acestea vor fi minime dacă se va aștepta normalizarea coagulării sau se va administra plasmă proaspătă congelată pentru normalizarea timpului de protrombină înaintea îndepărtării cateterului peridural.^{14,15,16}

Blocul paravertebral continuu (cateter la nivel toracic) pare să fie o metodă analgezică utilă în cazuri selecționate (analgezie unilaterală) pentru pacienții cu afecțiuni hepatice care prezintă tulburări moderate de coagulare și trombocitopenie.¹⁷

Managementul perioperator al pacientului cu ciroză propus pentru transplant hepatic se face în centre specializate de chirurgie hepatică și transplant. Selectarea candidaților pentru transplant hepatic se face pe baza pentru criteriilor UNOS (United Network for Organ Sharing).¹⁸

1.6. MONITORIZAREA POSTOPERATORIE

În perioada postoperatorie pacientul cu boală hepatică cunoscută va fi urmărit cu atenție pentru identificarea semnelor de decompensare hepatică (icter, ascită, encefalopatie). Evaluarea paraclinică prin timpul de protrombină și nivelul bilirubinei serice pare să fie metoda cea mai utilă. Se va ține cont că bilirubina poate crește tranzitor în primele zile postoperator după intervenții extensive, rezecții hepatice, transfuzii sanguine multiple, hemorație importantă, instabilitate hemodinamică sau infecție sistemică. Vor fi urmărite atent funcția renală și homeostazia glucozei

2. INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Hepatita acută cu icter și coagulopatie, fără encefalopatie hepatică este considerată hepatită acută severă, prognosticul fiind în general foarte bun.

Anumiți pacienți pot evolua spre insuficiență hepatică sau spre hepatită cronică.

Insuficiența hepatică fulminantă (IHF) este un sindrom de hepatită acută severă complicată de dezvoltarea rapidă a encefalopatiei hepatice într-un interval de 8 săptămâni de la debutul icterului, la un pacient fără istoric de suferință hepatică anterioară (definiția originală din 1970 a lui Trey și Davidson). O definiție alternativă mai recentă (Bernau et al.) consideră ca insuficiență hepatică fulminantă apariția encefalopatiei într-un interval de 2 săptămâni de la debutul icterului. Pacienții cu un debut insidios al encefalopatiei la 8-12 săptămâni sunt clasificați ca insuficiență hepatică subfulminantă (IHSF), etiologia mai frecventă fiind infecțiile virale și reacțiile idiosincrazice la medicamente. Această diferențiere este importantă pentru că, deși etiologia și manifestările clinice sunt similare, prognosticul este diferit.^{19,20,21}

Etiologia insuficienței hepatice acute este extrem de variată: virală, medicamentoasă (fie dependentă de doză – acetaminofen, fie ca reacție idiosincrazică), toxică, metabolică, boli sistemice (inclusiv sepsisul și infiltrarea neoplazică), tromboza de venă portă, insuficiența cardiacă dreaptă, rezecția hepatică extinsă.^{19,20,21}

Insuficiența hepatică se dezvoltă ca urmare a injuriei citotoxice (injurie directă) sau citopatice (mecanism imun). Histologic apare necroza hepatocitară, cu sau fără prezervarea arhitecturii hepatice.

2.1. TABLOU CLINIC

Reperetele clinice ale IHF sunt icterul, biochimia hepatică alterată (în special transaminaze mult crescute) și prin definiție encefalopatia hepatică. Amploarea creșterii transaminazelor și rata lor de declin nu modifică prognosticul pacienților.¹⁹ La pacienții cu recuperare spontană bilirubina serică și timpul de protrombină se normalizează, în timp ce la pacienții la care boala progresează nivelul bilirubinei continuă să crească și timpul de protrombină să se prelungească, deși transaminazele scad. Rata crescută a mortalității din IHF se datorează complicațiilor: edemul cerebral, insuficiența renală, sepsisul, disfuncția multiplă de organe.

Encefalopatia diferențiază IHF de hepatita acută severă, iar timpul acesteia de apariție de la debutul icterului face diagnosticul diferențial între IHF și IHSF. Severitatea encefalopatiei evaluată prin grade de la 1 la 4 (Scor Child-Pugh) poate fluctua în fazele inițiale. În cazul intoxicației cu acetaminofen, encefalopatia apare de obicei la 3-4 zile de la ingestie și poate progresa rapid spre stadiul 4 în 24-48 de ore. Alterarea statusului mental crește riscul pneumoniei de aspirație, hipoxiei și ARDS-ului.

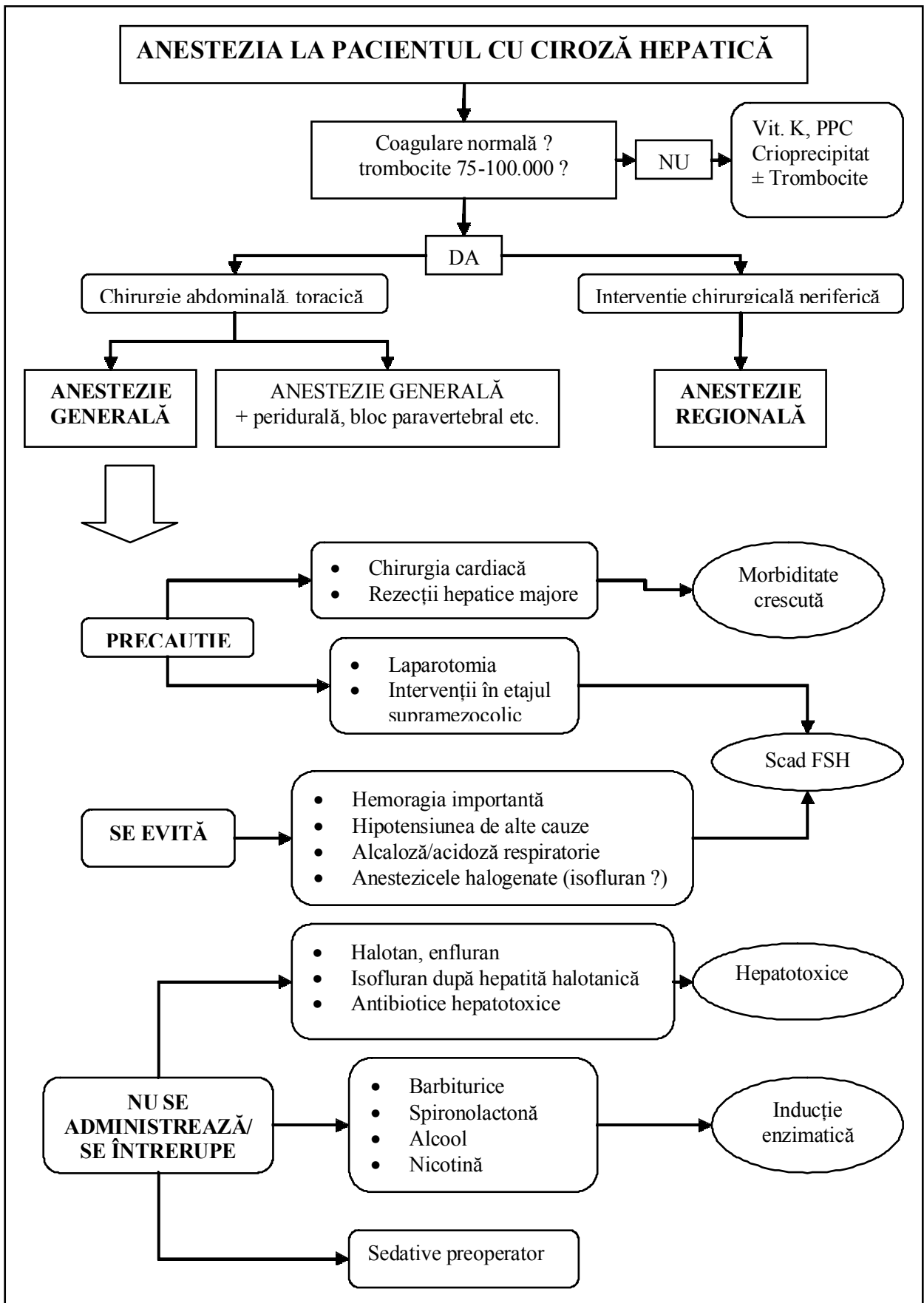


Figura 3. Protocol de anestezie la pacientul cu ciroză hepatică

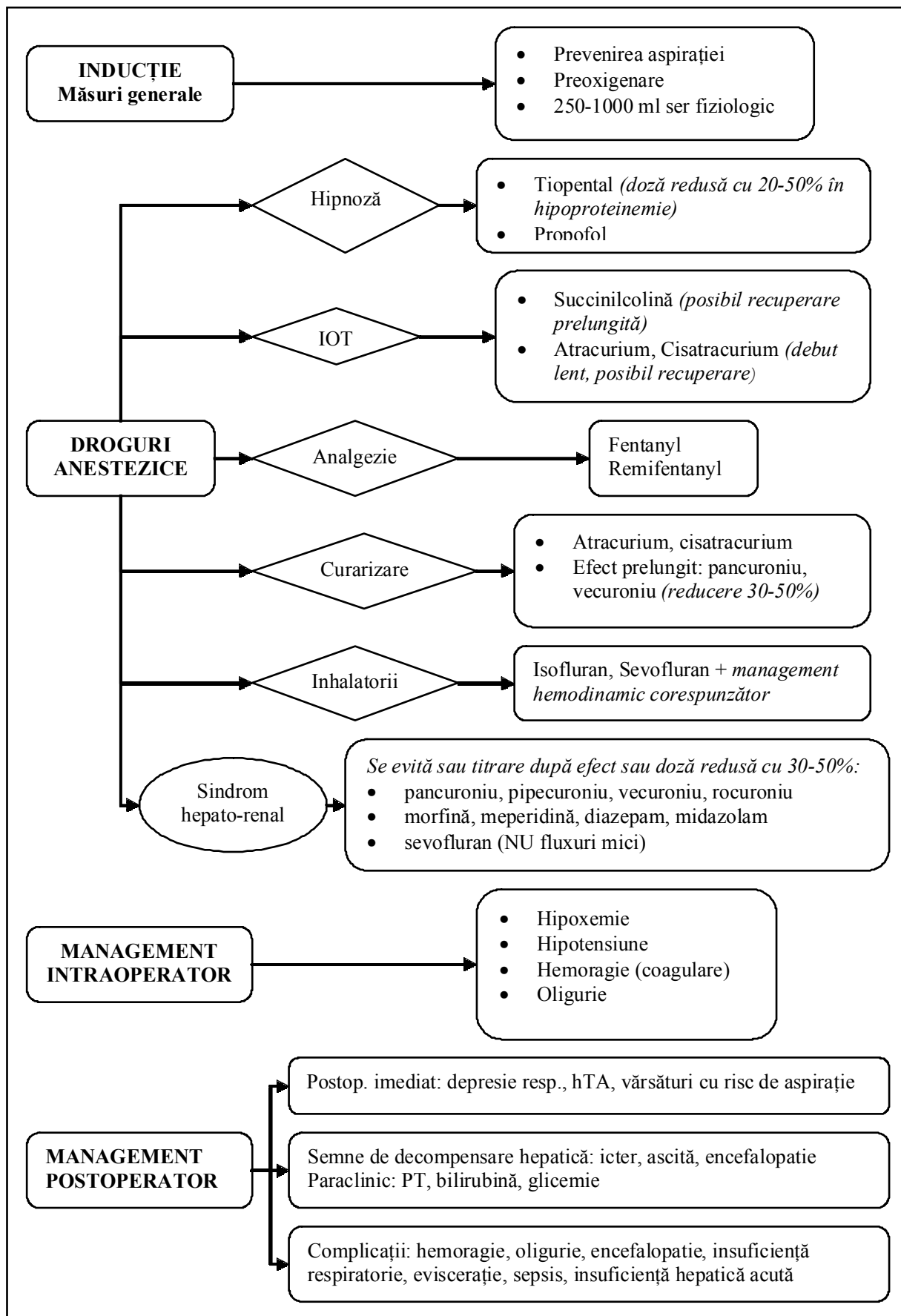


Figura 4. Protocol de anestezie generală la pacientul cu ciroză hepatică.

Bazele fiziopatologice ale encefalopatiei hepatice sunt încă puțin înțelese și multifactoriale: sunt implicate amoniacul, falșii neurotransmițători, acizii grași cu lanț scurt, benzodiazepinele și acidul gamma aminobutiric. Electroencefalograma arată activitate corticală lentă difuză și unde ample cu 5-7 cicli/sec. La pacienții cu encefalopatie grad 3-4 a fost identificată activitate convulsivantă subclinică explicată prin excesul de glutamat excitator din sistemul nervos central. Terapia profilactică cu fenitoină reduce activitatea convulsivantă subclinică, dar scade și edemul cerebral.^{19,20}

Edemul cerebral este singura manifestare întâlnită în IHF și care este neobișnuită în IHSF și bolile hepatice cronice. Edemul cerebral nu reprezintă o consecință a encefalopatiei, mecanismul său fiind incomplet elucidat: distrugerea barierei hematoencefalice cu acumularea moleculelor cu greutate mică și pierderea capacității de autoreglare a fluxului cerebral. Apare la 70-80% din pacienții cu encefalopatie grad 4, indiferent de cauza IHF și reprezintă principala cauză de deces. Tomografia computerizată nu este foarte utilă în diagnostic, monitorizarea presiunii intracraniene cu ajutorul cateterului epidural fiind probabil cea mai bună metodă de diagnostic și tratament pentru pacienții cu encefalopatie grad 3 și 4 (edemul cerebral apare când presiunea intracraniană depășește 30 mm Hg).^{19,20}

Manifestările clinice tardive ale edemului cerebral sunt hipertensiunea sistemică, postura de decerebrare, hiperventilația, anormalități pupilare, convulsii, abolirea reflexelor de trunchi și stopul cardio-respirator prin hernierea uncală.

Coagulopatia. Scăderea sintezei factorilor de coagulare este bruscă și profundă. Factorul VII are timpul de înjumătățire cel mai scurt (4-6 ore) și dozările seriate ale acestuia au importanță prognostică: imposibilitatea creșterii activității factorului VII peste 25% prin administrarea de vitamina K, sugerează o rezervă hepatică limitată. În unele centre europene este preferat factorul V ca element de prognostic: raportul factor VIII/factor V peste 30 este asociat cu un prognostic nefavorabil (factorul VIII este sintetizat în endoteliul vascular și este crescut în IHF). Prin alterarea sintezei și a altor factori anticoagulanți (proteina C și S) sau a clearance-ului unor factori de coagulare activați, se poate ajunge la un tablou paraclinic asemănător coagulării intravasculare diseminate.^{19,21}

Tulburările metabolice. Hipoglicemia apare la aprox. 45% din pacienții cu IHF prin depleția depozitelor de glicogen hepatic și gluconeogeneză deficitară și poate fi refractară la administrarea de glucoză.¹⁹ Alte tulburări metabolice sunt: hiponatremia,

hipopotasemia, hipofosfatemia, acidoza lactică, alcaloza respiratorie. Acidoza lactică apare târziu în cursul evoluției, ca urmare a hipoxemiei tisulare, dar acidoza metabolică este o problemă particulară în intoxicația cu acetaminofen, un pH sub 7,30 fiind asociat cu un prognostic prost.

Insuficiența renală acută apare la 30-70% din pacienții cu IHF, ca rezultat al hipovolemiei, sepsisului, coagulării intravasculare diseminate sau efectului nefrototoxic al drogurilor.

Deterioarea hemodinamică mimează sepsisul: debit cardiac mare cu hipotensiune prin rezistență vasculară sistemică scăzută, datorate endotoxinemiei și factorului de necroză tumorală. Scăderea presiunii arteriale medii va determina scăderea presiunii de perfuzie cerebrală, în condițiile în care presiunea intracraniană crește odată cu aprofundarea comei. Monitorizarea repleției volemică prin intermediul cateterului Swan-Ganz poate fi la un moment dat singura alternativă. Pot apărea tulburări cardiace datorate tulburărilor metabolice și electrolitice.

Complicațiile respiratorii sunt reprezentate de: hipoxemie, hiperventilație, hipercapnie, alcaloză respiratorie. Hipoxemia este multifactorială: sunt intrapulmonar, sepsis, ARDS.

2.2. EVALUAREA PROGNOSTICULUI IHF

Supraviețuirea pacienților cu IHF se situează între 40-80% și depinde de mai mulți factori: etiologie, vârstă, severitatea disfuncției hepatice, gradul de necroză hepatică, numărul și natura complicațiilor, durata de evoluție a bolii.

Pacienții cu encefalopatie gradul 2 au o mortalitate de 30%, în timp ce cei cu encefalopatie gradul 4 au o mortalitate de 80%. Rata de supraviețuire este mai bună când etiologia este hepatita cu virus A și intoxicația cu acetaminofen (40%), în contrast cu alte etiologii, precum reacțiile idiosincrazice la medicamente, toxice, hepatita B și coinfecție cu virus D, IHF idiopatică în care rata mortalității ajunge la 80-90%.^{19,22}

Biopsia hepatică poate confirma etiologia suspectată și poate determina gradul necrozei hepatocitare. Necroza peste 70% este asociată cu mortalitate de aproape 90%, dacă nu se efectuează transplantul hepatic.¹⁹ Biopsia poate fi periculoasă sau imposibilă în condițiile alterării coagulării, o alternativă fiind biopsia transjugulară. Biopsia hepatică, fiind grevată de riscuri, nu este obligatorie, dar este extrem de utilă în evaluarea prognosticului și luarea unei decizii precoce pentru transplantul hepatic.

Au fost concepute mai multe sisteme pentru a evalua *prognosticul IHF*, care trebuie, în același timp

să aibă calitatea de a identifica precoce pacienții candidați pentru transplant hepatic (tabel nr. 5).

Tabelul 5. Criteriile de prognostic utilizate în insuficiența hepatică fulminantă.^{19,20,21}

Kings College Criteria	
• Intoxicația cu acetaminofen	pH arterial < 7,30 (indiferent de gradul encefalopatiei) <i>sau</i> toate trei din următoarele: - PT > 100 sec, creatinină serică > 3,4 mg/dl, encefalopatie grad 3-4
• Alte cauze de IHF:	PT > 100 sec, INR > 6,7 (indiferent de gradul encefalopatiei) <i>sau</i> trei din următoarele: cauză nefavorabilă (non A, non B, reacție idiosincrazică la medicamente, hepatita halotanică), icter > 7zile înaintea encefalopatiei, vârstă > 40 sau < 10 ani, PT > 50 sec, bilirubina > 17,4 mg/dl
Criteriile Cliché	Factor V sub 20% la indivizi sub 30 ani sau factor V sub 30% și encefalopatie grad 3-4
Biopsie hepatică	Necroză 70%

Se consideră că, în prezența unui criteriu King's College pozitiv, mortalitatea este de 80% cu tratament medical, iar în prezența a trei criterii pozitive, mortalitatea este de 95%. Transplantul hepatic va fi luat în considerare când rata de supraviețuire este sub 20%, deci când sunt îndeplinite criteriile King's College.^{18,20,22}

La acestea se mai adaugă: hipertensiunea cerebrală incorectabilă, scăderea prelungită a presiunii de perfuzie cerebrală, semne de herniere cerebrală, acidoză metabolică, gradul encefalopatiei, prezența sepsisului, prezența disfuncției unui alt organ (ex. insuficiența renală).

2.3. TERAPII SPECIFICE ÎN INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Terapia IHF este suportivă, cu scopul acordării de timp ficatului pentru regenerare. Tratamentul medical specific este practic absent, dar administrarea de N-acetilcisteină în primele 12 ore de la intoxicația cu acetaminofen este un exemplu de tratament specific.

Terapia vizează, în general, aceleași linii de susținere a funcției hepatice ca în insuficiența hepatică cronică, cu câteva particularități: tratamentul edemului cerebral, terapii preventive sau suportive specifice disfuncției multiple de organe, utilizarea suportului artificial hepatic și indicația precoce de transplant hepatic.

Măsurile generale suportive cuprind :¹⁰

- bilanț hidric optim
- tratarea agresivă a infecției (mulți pacienți cu infecție și IHF nu dezvoltă febră sau leucocitoză)
 - se va evita medicația nefrotică (amino-glicozide, antiinflamatoare nesteroidiene)
 - suport renal (hemofiltrare continuă veno-venoasă)
 - prevenirea ulcerului de stres
 - corectarea coagulopatiei: vitamina K 10 mg/zi timp de 3 zile (trial); plasma proaspătă congelată (PPC)sau crioprecipitatul se vor utiliza doar dacă apare o sângerare spontană sau este necesară o procedură invazivă
 - intubație traheală pentru prevenirea aspirației la pacienții cu encefalopatie gr. 3-4
 - suport nutritiv peste 1 săptămână de evoluție: parenteral sau enteral (preferabil), cu glucoză, lipide, aminoacizi (preferabil aminoacizi cu lanț ramificat); monitorizare atentă a glicemiei
 - alte măsuri: insulină, glucagon, prostaglandina E1, corticosteroizi

Edemul cerebral. Managementul optim al edemului cerebral presupune menținerea echilibrului între presiunea medie arterială (PAM), presiunea intracraniană (PIC) și consumul cerebral de oxigen, care este dependent de presiunea de perfuzie cerebrală (CPP). Injuria ireversibilă a creierului apare când timp de 2 ore PIC se menține peste 30 mm Hg, iar CPP scade sub 40 mm Hg. Manitolul reprezintă terapia de elecție, dar se va administra cu precauție la pacienții cu risc de insuficiență renală. Dozele mari de corticosteroizi nu și-au dovedit eficiența în edemul cerebral din IHF. Măsurile generale se referă la ridicarea capului cu 30-40° și evitarea tusei. Pot fi utile hiperventilația pentru a menține PaCO₂ la 30 mm Hg, administrarea de fenitoin pentru prevenirea activității convulsivante subclinice, thiopentalul pentru diminuarea activității cerebrale și limitarea leziunilor cerebrale ireversibile.¹⁰

Suportul artificial hepatic

Metodele convenționale de epurare renală (hemodializa, hemofiltrarea etc.) și-au dovedit o eficiență limitată în ameliorarea encefalopatiei portale și mai puțin a prognosticului pacientului. Perfuzia hepatică extracorporeală (ECLP) este superioară acestor metode, dar nu suficientă pentru evoluția pe termen lung a pacientului. Transplantul hepatic a făcut ca cercetările în acest domeniu să fie un timp abandonate, dar numărul mic de organe disponibile, precum și rolul pe care l-ar putea avea suportul artificial hepatic în ameliorarea rezultatelor intervențiilor pentru transplant, au condus la o nouă etapă de reevaluare și dezvoltare a dispozitivelor de suport artificial hepatic

și de utilizare a sistemelor hibride bazate pe culturi de celule hepatocitare.^{23,24,25,26}

Scopul sistemelor de suport artificial este eliminarea eficientă a toxinelor circulante. Sursa acestor toxine poate fi intestinul (amoniemia) sau ficatul necrotic însuși. Îmbunătățirea statusului mental a fost criteriul uzual de apreciere a eficienței sistemelor de suport artificial hepatic.

Hemodializa convențională poate ameliora encefalopatia din insuficiența hepatică fulminantă prin reducerea amoniemiei (utilizarea de membrane

semipermeabile) și prin reducerea edemului cerebral, dar nu este modificat prognosticul pacienților.^{23,25} Pacienții cu insuficiență hepatică dezvoltă adesea insuficiență renală, fiind necesară instituirea suportului artificial renal. În această situație este recomandată utilizarea metodelor de dializă continuă, procedurile dialitice standard determinând o distribuție intercompartimentală a lichidelor organismului care agravează edemul cerebral (hemofiltrarea continuă veno-venoasă). Hemoperfuzia are utilitate parțială în coma hepatică, dar cu prețul unei rate ridicate a

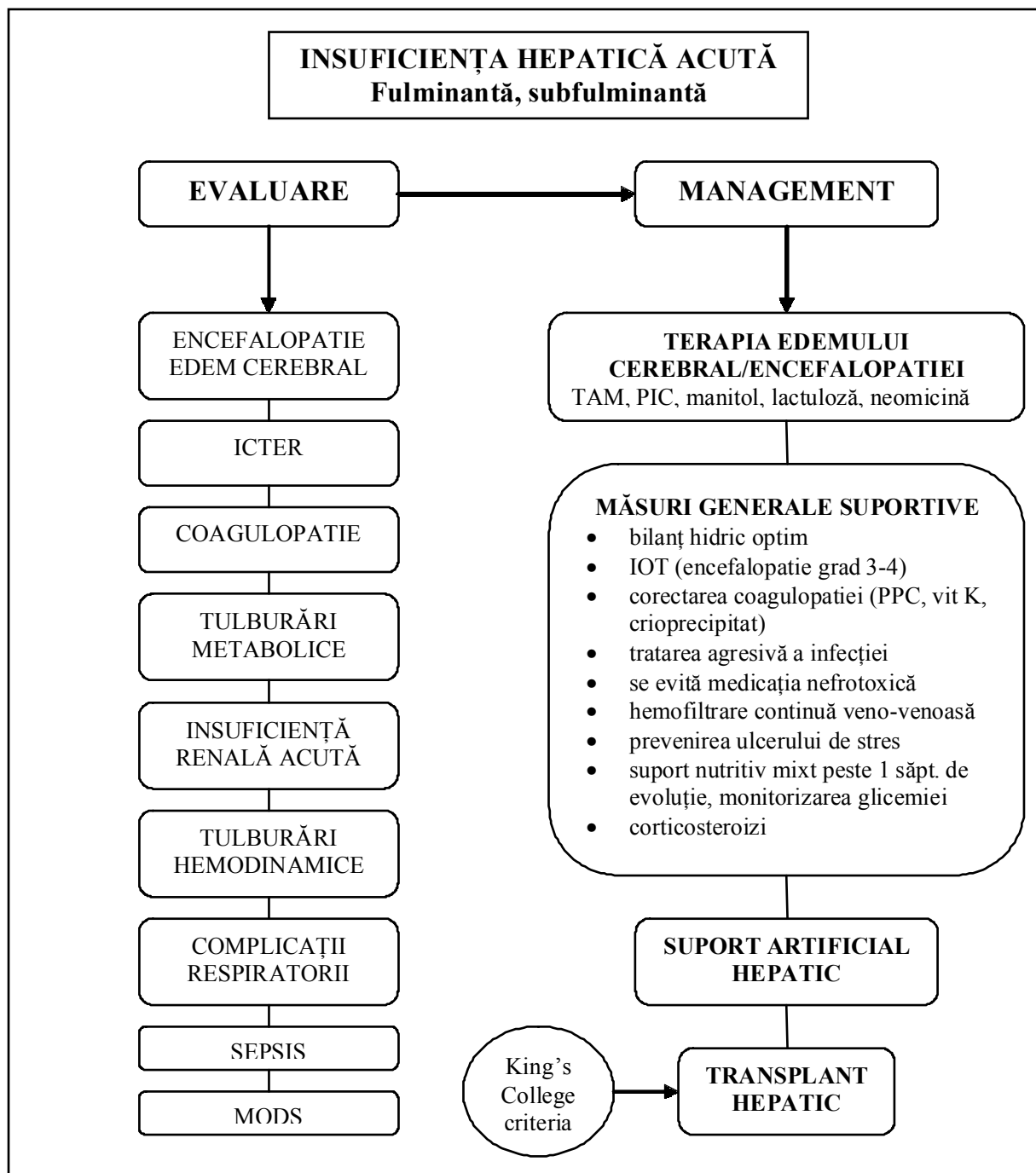


Figura 5. Protocol de evaluare și management al pacientului cu insuficiență hepatică acută

complicațiilor: leucopenie, trombocitopenie, hipotensiune, embolie pulmonară.

Dispozitivele mai frecvent utilizate în practica clinică sunt (Adham, Kaptanoglu, Voiculescu): *Biologic-DT* cunoscut și ca *Liver Dialysis Unit*, *Biologic-DTPF* (filtrarea plasmei cu un adsorbant care înconjoară membranele - „push-pull pheresis system”), *sistemul de reciclare cu adsorbant molecular (MARS)* - funcționarea se bazează pe ipoteza legării de albumină a produșilor toxici și dispozitivul tip „all-in-one” *Prometheus*, care combină plasmafereza, cu adsorbția și cu hemodializa cu flux mare cu scopul eliminării tuturor deșeurilor toxice din organism.^{23,25}

Indicațiile pentru suportul hepatic trebuie să se bazeze pe criteriile de prognostic, care iau în considerare nu numai evoluția nefavorabilă a pacientului în absența unui suport artificial, ci și posibilitatea ca pacientul să poată fi recuperat prin procesul propriu de regenerare hepatocitară. Identificarea pacienților recuperabili este dificilă întrucât nu există criterii clare de predicție a posibilității de recuperare a funcției hepatice. Decizia de instituire a suportului hepatic, precum și întreruperea acestuia pot deveni, astfel, dificile. Majoritatea studiilor sunt orientate pe stabilirea criteriilor de instituire a suportului artificial, dar nici unul nu stabilește când ar trebui întrerupt acest suport.^{23,25}

Sistemele de suport hepatic artificial actuale nu pot fi o soluție completă pentru complexitatea tulburărilor din insuficiența hepatică. Acestea pot realiza clearance-ul toxinelor, dar nu pot suplini satisfăcător funcțiile de sinteză și de regenerare hepatică.

Transplantul hepatic reprezintă singura metodă de tratament cu eficiență dovedită în insuficiența hepatică acută. Supraviețuirea după transplant are o rată de 50-90%, în funcție de morbiditatea pretransplant.¹⁰ O soluție adaptată lipsei cronice de organe disponibile este transplantul de lob hepatic de la pacient viu înrudit.

BIBLIOGRAFIE

1. Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004, vol. 32, no. 4 (Suppl.):106-115
2. Sladen RN. Anesthetic concerns for the patient with renal or hepatic disease. *ASA Refresher Courses* 2001, 29:213-228
3. Nietsch HH. Management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39(3): 232-236
4. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001, 49: 729-737
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002, 35:716-721
6. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999, 29(6): 1617-1623
7. Klemperer JD, Ko W, Connolly M et al. Cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 1998, 65: 85-87
8. Kay JH. Surgical treatment of tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1992, 53: 1132-1133
9. Morris JJ, Hellman CL, Gawey BJ et al. Three patients requiring both coronary artery bypass surgery and orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995, 9: 322-332
10. Schneider Ph D. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin N Am* 2004, 84: 355-373
11. Fan ST, Lo CM, Lai ECS, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994, 331: 1547-1552
12. Ozier Z. Métabolisme hépatique des médicaments et agents anesthésiques. In Viars P. *Anesthésie-Reanimation Urgences*. Université Paris VI-Médecins du Monde 1994: 1012-1024
13. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 2003, 238(5): 663-673
14. Matot I, Scheinin O, Eid A, Jurim O. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection. *Anesth Analg* 2002, 95: 1179-1181
15. Borromeo CJ, Stix MS, Lally A, Pomfret EA. Epidural catheter and increased prothrombin time after right lobe hepatectomy for living donor transplantation. *Anesth Analg* 2000, 91: 1139-1141
16. Cywinski JB, Parker BM, Xu M, Irefin SA. A comparison of postoperative pain control in patients after right lobe donor hepatectomy and major hepatic resection for tumor. *Anesth Analg* 2004, 99: 1747-1752
17. Ho AMH, Karmakar MK, Cheung M, Lam GCS. Right thoracic paravertebral analgesia for hepatectomy. *Brit J Anaesth* 2004, 93(3): 458-61
18. Krasko A, Desphande K, Bonvino S. Liver failure, transplantation and critical care. *Critical Care Clinics* 2003, 19(2)
19. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001, 33(3): 191-198
20. Lee WM. Medical progress: acute liver failure. *N Engl J Med* 1993, 329(25): 1862-1872
21. Obaid Shakil A, Mazariegos GV, Kramer DJ. Liver transplantation: current management. Fulminant hepatic failure. *Surg Clin N Am* 1999, 79(1): 77-108
22. Penko ME, Tirbaso DRN. An overview of liver transplantation. *Advanced Practice in Acute & Critical Care* 1999, 10(2): 176-184
23. Adham M. Extracorporeal liver support: waiting for the deciding vote. *Am. Soc. of Artif. Intern. Org. Journ.* Vol. 49(6), Nov./Dec 2003, p. 621-632
24. Maguire PJ, Stevens C, Humes HD, Shander A, Halpern NA, Pastores SM. Bioartificial organ support for hepatic, renal and hematologic failure. *Critical Care Clinics* vol. 16, no. 4, Oct. 2000
25. Kaptanoglu L, Blei AT. Current status of liver support systems. *Clinics in liver disease* vol 4(3), Aug. 2000
26. Voiculescu M. Sisteme suportive hepatice. In: Popescu I. *Chirurgia ficatului*. Editura Universitară “Carol Davila”, București 2004: 981-991