



Curs nr.: *6 Anestezia în funcție de tipul de intervenție chirurgicală. Managementul perioperator*

Sub-categorie:

Data: *13-15-12-2017*

Localitatea: Tg.-Mureș

Țara: România

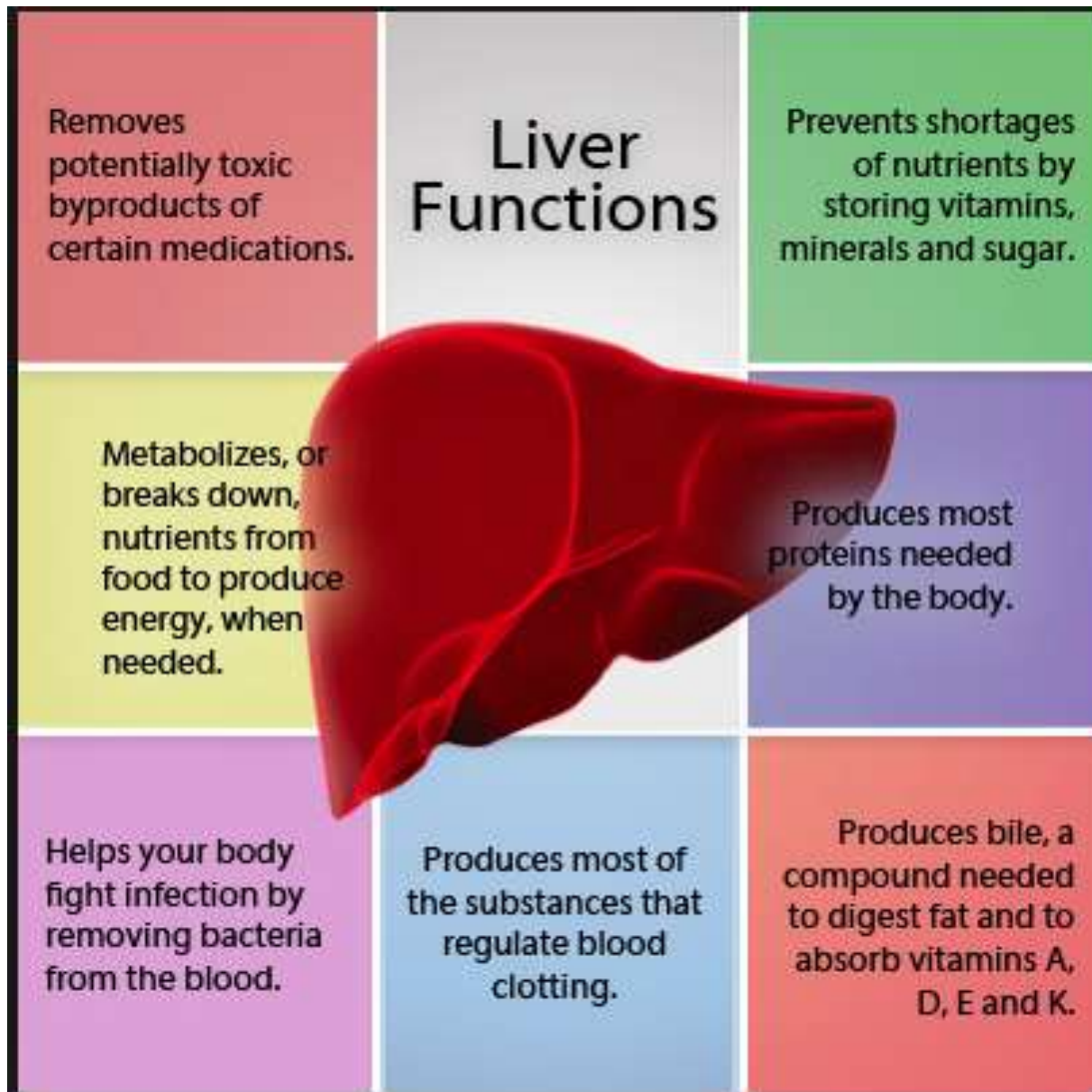
Lector: Mitre Călin

Anestezia la pacientul cu afecțiuni hepatice

Planul prezentării

- **Noțiuni generale de fiziologie și anatomie;**
- **Particularitățile pacientului hepatic;**
- **Abordarea anestezică a pacientului hepatic;**
- **Concluzii**

Funcțiile ficatului



Metabolism

Convertirea substanțelor liposolubile în
substanțe hidrosolubile(inactive farmacologic)

Faza I

- Oxidarea;
- Reducerea
- Hidroliza

Enzime:

- citocromul P-450(microzomale)
- Non citocrom P-450 (nonmicrozomale)
- Flavin-monooxygenază (FMO)

Faza II:

- Conjugarea (ac.glicuronic).

Enzime:

- glucoroniltransferaza,
- glutation –S-transferaza,



Noțiuni de anatomie

The hepatic arterial buffer response

FSH = FSVP / FSAH

2.5% BW - 25% CO

Vena portă:

FSH = 70-75% FST

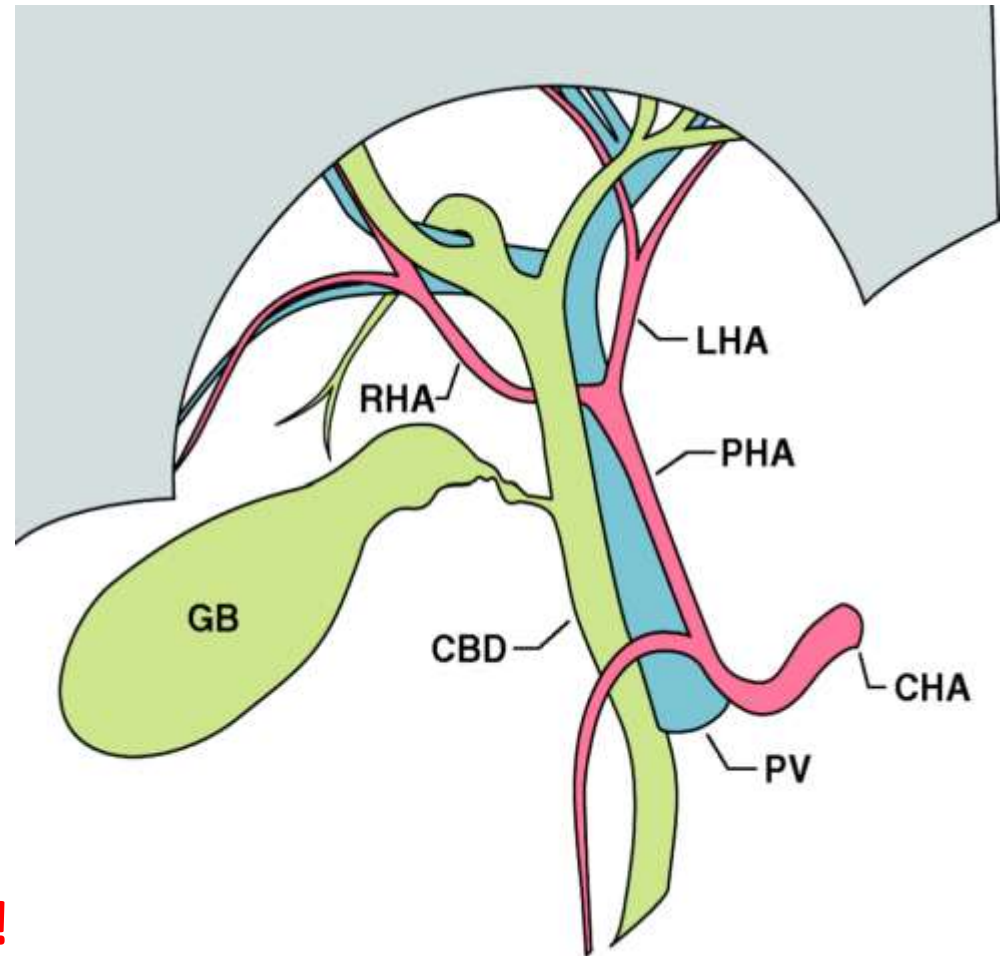
DO2 = 50-55%

Artera hepatică

FSH = 25 - 30 % FST

DO2 = 45 - 50%

↓ FSVP < ↑ FSAH !!!



FSH - Mecanismul de control

FSVP/FSAH

Intrinsec:

- hipoxia,
- hipercarbia,
- tensiunea portală a oxigenului
- pH ul portal.

Extrinsec:

SNVS/SNVP - plexuri nervoase:

- nivelul arteriolelor și al venulelor hepatice
- nivelul sfincterelor presinusoide hepatice.



Efectele SNV

Stimularea simpaticului = ↓ ↓ ↓ fluxul sanguin hepatic.

Dopamina are o importanță fiziologică scăzută pentru circulația hepatică.

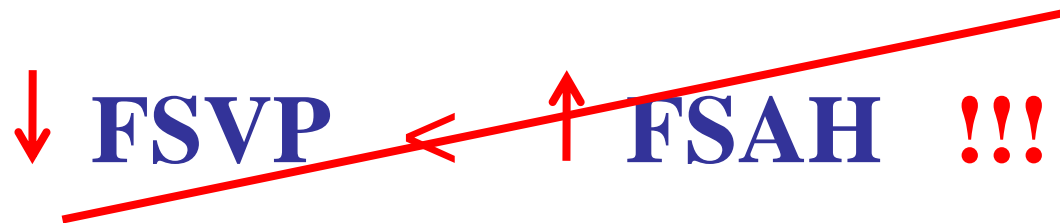
Angiotensina II

- ↓ vasoconstricție în ambele sectoare arterial și portal,
- ↓ fluxului mezenteric,
- ↓ fluxul sanguin hepatic total.

Vasopressina

- vasoconstricție splanhnică marcată cu scăderea presiunii din sistemul port.

Pacientul cirotic + Anestezia



Etiologia afecțiunilor intrahepatice

Hepatite de origine virală:

Hepatită A

Hepatita B - incidență România 5-6%

Hepatita C.

Hepatita D.

Citomegalovirusul (CMV) este un herpesvirus ubiquitar. - nu cronicizează.

Epstein-Barr (EBV) produce hepatite ușoare

Hepatite de etiologie toxică, produse de medicamente:

Analgezicele, anestezicele volatile, antibioticele, antihipertensive, anticonvulsivante, tranchilizante, intoxicația cu acetaminofen, *alcoolică*, amanita phalloides

A. NARDONE, A.Epidemiol. Infect. (2009), 137, 961–969

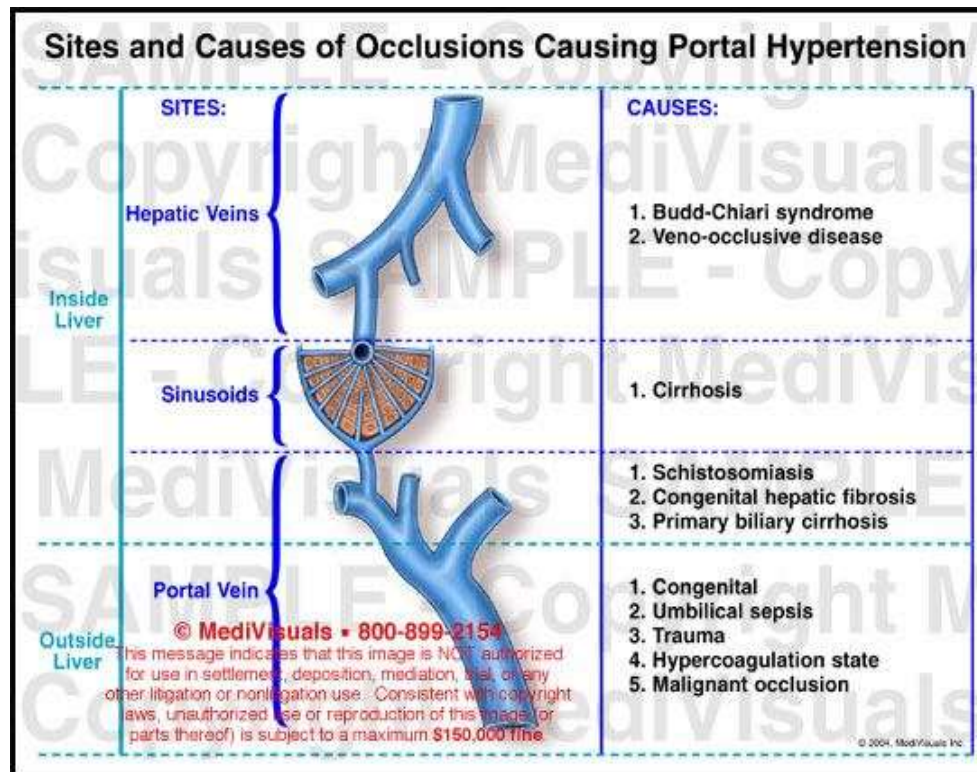
Sindroame hepatice

Sindromul hipertensiunii portale;

Sindromul icteric;

Insuficiența hepatică- reducerea brutală sau progresivă a funcțiilor hepatice

Sindromul hipertensiunii portale



Exhibit# 304205_02X

- **TP = 6 - 10 mm Hg**

- **HTP = ≥ 10 - 12 (15) mm.Hg**

Modificări locale în ciroză



Creșterea fluxului sanguin splahnic (excepție ficatul)

Sindromul icteric

Prehepatocitar :

- hiperproducție de bilirubină;

Hepatocitar:

– alterarea conjugării sau excreției de bilirubină

Posthepatocitar:

– Obstrucție a căilor biliare extrahepatice



Ciroza

Etiologie

- toxică (alcoolică),
- hepatită cronică B și C.

Alte etiologii:

- B.Wilson, postnecrotică, biliară, hemocromatoza, deficitul de alfa-antitripsină, by-passul jejunaleal, steatohepatita nonalcolică, sindromul Budd-Chiari.

Fiziopatologie:

- modificare grosolană a arhitecturii hepatice - noduli parenchimatoși;
- scade fluxul sanguin prin vena portă și crește compensator fluxul prin artera hepatică (efect limitat);
- modificarea tuturor funcțiilor hepatice

Cirrhosis of the liver



ADAM.

Tabloul histopatologic este același indiferent de etiologie

Modificări circulatorii la distanță

- **Modificări pulmonare**
- **Modificări hemodinamice**
- **Modificări renale**

Modificări pulmonare

Sindromul hepato-pulmonar (HPS)

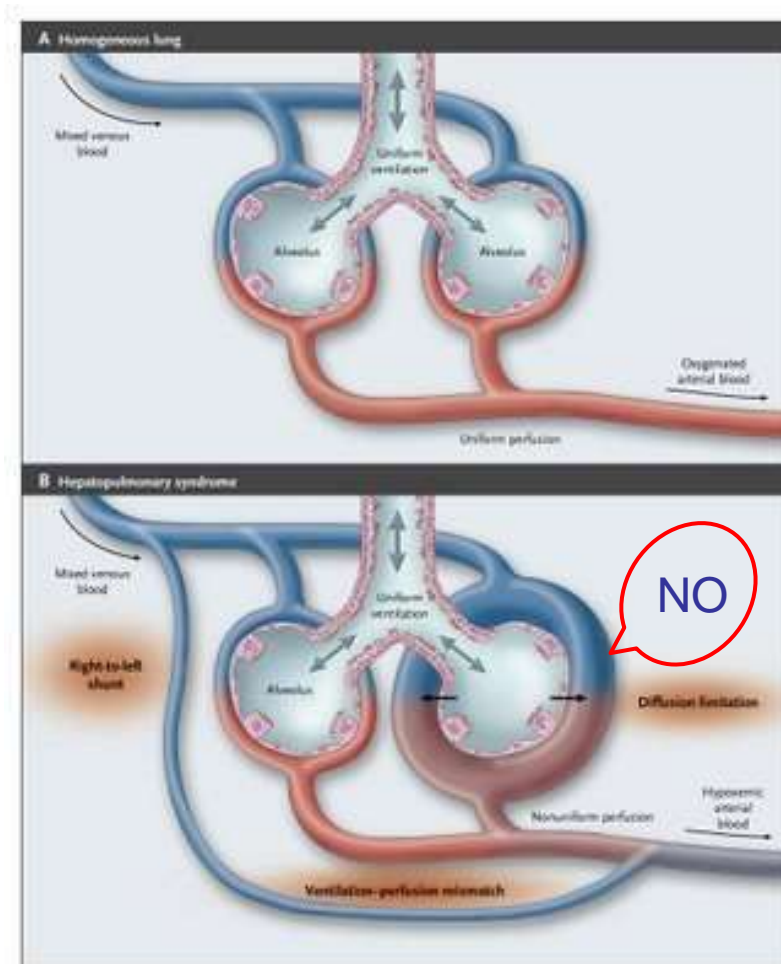
Definiție:

- Afecțiune hepatică cronică;
- Creșterea gradientului alveolo-arterial de oxigen;
- Evidențierea dilatațiilor vasculare intrapulmonare.(shunt)

Importanță:

O₂ – eficient în dilatățile precapilare

O₂ – ineficient în dilatățile largi arteriovenoase



Kaufman B S, Roccaforte JD. Anesthesia and the liver În Clinical Anesthesia Barash PG, Bruce FC, Stoelting RK, fifth edition 2006.1072-1111.

- Rezistență vasculară scăzută (vasodilatație periferică, șunt arterio-venos crescut);
- Creșterea volumului circulant și a CO – menținerea presiunii arteriale, presiunii de umplere, și a frecvenței cardiace;
- Cardiomiopatie posibilă, scăderea gradientului arterio-venos de concentrație pentru O₂;
- Scăderea răspunsului la catecolamine;
- Creșterea fluxului sanguin pulmonar și cutanat;
- Scăderea fluxului sanguin al ficatului : fluxul arterial hepatic menținut sau ușor crescut;
- Menținerea sau scăderea fluxului sanguin renal.

Modificări renale

Sindromul hepatorenal(10%):

- Insuficiență prerenală (Vasoconstricția circulației renale; filtrare glomerulară scăzută; rinichi normal histologic)

Afecțiuni renale:

- Reducerea excreției de apă și sodiu;
- Scăderea perfuziei renale;
- Scăderea filtratului glomerular.

Insuficiența renală acută

Necroză tubulară acută

Anestezia

Plan

- **Evaluarea pacientului și a disfuncției hepatice;**
- **Stabilirea medicației;**
- **Stabilirea tehnicii anestezice;**
- **Monitorizarea;**
- **Stabilirea conduitei postoperatorii**

Semne de afectare hepatică

Anamneza:

- Icter = tehnici anestezice, transfuzie,
- Consumul de *alcool*, sau alte medicamente inclusiv droguri
 - 500-1000 de medicamente au potențial hepatotoxic

Examen fizic:

- Prurit, anorexie, pierdere în greutate, oboseală, vărsături, grețuri, dureri asociate ingestiei de alimente grase, distensie abdominală, episoade de sângerare gastrointestinală, icter, ascită, splenomegalie, eritem palmar, ginecomastie, asterixis, atrofie testiculară, peteșii, echimoze.

Analize de laborator

Sindromul de hepatocitoliză

- AST(aspartat aminotransferaza) și ALT(alanine aminotransferaza)

Sindromul hepatopriv (scăderea fctiilor de sinteză)

- proteinemie, albumină, colesterol, factori de coagulare II-V-VII-IX-X
- timpul de protrombină ,raportul normal international (INR) și trombelastografia.

Sindromul de colestază(retenție biliară)

- enzimele de colestază (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, gammaglutamil transpeptidaza, glutamat dehidrogenaza), bilirubinei.

Sindromul inflamator (disproteinemic)

- VSH, PCR, fibrinogen, raport alb./proteine

- Ecografia;
- CT și RMN (angio);
- Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)

Alte tehnici de diagnostic:

- Determinarea fluxului sanguin hepatic - administrare de indocyanine green.
- Teste serologice - utile pentru diagnosticarea hepatitei virale
- Biopsia hepatică: rol principal

Stabilirea efectului anesteziei și intervenției chirurgicale

Riscul perioperator Scorul Child-Pugh modificat

Puncte	1.	2.	3.
Bilirubina serică (mg/dl)	< 2 (4)*	2-3 (4-10)*	>3 (>10)*
Albumină serică (mg/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Timpul de protrombină (PT)	< 4	4-6	> 6 sec.
Secunde de prelungire International normalized ratio	< 1.7	1.7-2,3	> 2.3
Ascită	-	Moderată, ușor de controlat medicamentos	Mare, sub tensiune, greu de controlat medicamentos
Encefalopatie	-	Gr. I-II	Gr. II

Clasa A= 5-6puncte; Clasa B = 7-9p; Clasa C = 10-15p.

* În afecțiunile colestactice. Bilirubina = mg/dl

Mortalitate: Clasa A 10%; Clasa B 30%; Clasa C 82%.

•Kamath PS. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results Mayo Clin.

Proc. 71: 1089,1996.

BACKGROUND: The effect of commonly used anesthetics on postoperative aminotransferase levels in patients with preoperatively elevated values is unclear.

METHODS: The medical records of 25,567 adult patients undergoing elective general anesthesia were retrospectively reviewed. Patients were classified into normal (≤ 40 IU/L), mild (41–119 IU/L), moderate (120–199 IU/L), and marked elevation (200+ IU/L) groups according to their preoperative alanine aminotransferase levels

Changes of alanine aminotransferase		Used anesthetics		
Before surgery (n = 25,567)	→ After surgery (n = 25,567)	Sevoflurane (n = 20,509)	Desflurane (n = 1380)	TIVA (n = 3678)
Normal (n = 22,883)	→ Normal [n = 21,270 (93.0)]	17,029 (92.6)	1126 (92.8)	3115 (95.0)
	Mild elevation [n = 1377 (6.0)]	1157 (6.3)	74 (6.1)	146 (4.5)
	Moderate elevation [n = 123 (0.5)]	100 (0.5)	8 (0.7)	15 (0.5)
	Marked elevation [n = 113 (0.5)]	104 (0.6)	6 (0.5)	3 (0.1)
Mild elevation (n = 2508)	→ Normal [n = 1433 (57.1)]	1126 (56.8)	88 (56.4)	219 (59.2)
	Mild elevation [n = 1019 (40.6)]	810 (40.9)	65 (41.7)	144 (38.9)
	Moderate elevation [n = 40 (1.6)]	33 (1.7)	2 (1.3)	5 (1.4)
	Marked elevation [n = 16 (0.6)]	13 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.5)
Moderate elevation (n = 139)	→ Normal [n = 6 (4.3)]	4 (3.6)	0 (0.0)	2 (9.1)
	Mild elevation [n = 113 (81.3)]	90 (81.8)	7 (100.0)	16 (72.7)
	Moderate elevation [n = 18 (13.0)]	15 (13.6)	0 (0.0)	3 (13.6)
	Marked elevation [n = 2 (1.4)]	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (4.5)
Marked elevation (n = 37)	→ Normal [n = 3 (8.1)]	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mild elevation [n = 13 (35.1)]	10 (37.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
	Moderate elevation [n = 17 (46.0)]	11 (40.7)	2 (66.7)	4 (57.1)
	Marked elevation [n = 4 (10.8)]	3 (11.1)	0 (0.0)	1 (14.3)

Values are number (%) of patients. The arrows indicate how the level of aminotransferases have changed.

TIVA = total IV anesthesia.

Biochemical Changes of Liver Enzymes; ALT, AST, ALP in Patients after Surgical Operation Under General Anesthesia

Mohammed Abed Kadhim Al-Saadi, Mufeed Jalil Ewadh, Ahmed Ibraheem Rashi

Aim of this study was to evaluation of liver enzymes (ALP, ALT, AST) changes that accompany surgical operation under general anesthetic drugs.

A total of (36) patients under go surgical operations under general anesthesia.

In conclusion this study showed that surgery and general anesthesia elevated serum level of ALT, AST, ALP enzymes.

CEEAA **Dificultatea aprecierii riscului preoperator**

- Toți cei asimptomatici cu anormalități biochimice minore, vor tolera bine intervenția și nu au nevoie de investigații suplimentare;
- Pacienții cu ciroze avansate - risc crescut.
- Trebuie apreciat foarte bine oportunitatea intervenției;
- **Intervenție chirurgicală contra indicată:**
 - Hep.ac. virală sau alcoolică,
 - Hep fulminante,
 - **Cirozele Child C decompensate, coagulopatiile severe, cei cu complicații extrahepatice: hipoxie, cardiomiopatie, IRAc.**
 - **Chirurgie majoră+ disfuncții hepatice severe = mortalitate 80%**



Friedman LS. *Hepatology*. 1999;29(6):1617–23

Table 2 Preoperative variables and mortality rates of survivors and non-survivors of abdominal surgery

Preoperative variables	Percent of mortality if factors present	Percent of mortality if factors absent
Child class		
A	10	
B	31	
C	76	
Ascites	58	11
Emergency surgery	57	10
Bilirubin > 3 mg/dL	62	17
Albumin < 3 mg/dL	58	12
Prothrombin time > 1.5 s above control	63	18
White blood cell count > 10 000	54	19
<i>P</i> < 0.01 for all variables		

Modificări intra anesteziice

- Vasodilatație periferică;
- Sensibilitate redusă la vasopresoare;
- Inabilitate de a transfera sânge din rezervoarele pulmonare și splahnice spre circulația sistemică.
- Fluxul sanguin hepatic total scade în anestezie.

Cauze:

Agenții anesteziici reduc cu **30-50%** fluxul sanguin hepatic

Alți factori: stressul chirurgical, stimularea simpatică, hipotensiunea, hemoragia, medicația vasoactivă, IPPV, pneumoperitoneul din chirurgia laparoscopică,

Tracțiunea pe viscerele abdominale poate produce dilatare reflexă a venelor splahnice și reducere dramatică a fluxului sanguin hepatic;

Tamakuma S, Wada N, Ishiyama M et al Jap.J. Surg. 5:255,1975.

- Menținerea unei funcții cardiace și pulmonare adecvată;
- Volum sanguin și tensiune arterială normală;
- Evitarea hipoxiei;
- Folosirea anestezicelor în doze reduse;
 - Doza de medicament imposibil de evaluat - modificări farmacologice;
 - Administrarea medicației anestezice - titrarea efectului.
- Reducerea sângerării prin scăderea tensiunii portale
 - reducerea volumului de lichide administrat (PVC sub 5mmHg.)

Stabilirea medicației

Anestezice inhalatorii

HEPATOTOXICITY

Conjugare

NU Trifluoroacetyl chloride;

DA Hexafluoroisopropanol (HFIP)

HALOTHANE

TFA (Trifluoro acetic acid)

Large amounts

ISOFLURANE/
ENFLURANE/
DESFLURANE

Minute quantities

SEVOFLURANE

Nil

-- depends on the quantity of drug getting metabolised

Halotanul - metabolizat 20% - controversat

Efecte:

- hepatita halotanică
- depresie cardiocirculatorie importantă
- hipoxie hepatică

Se va evita la pacientul hepatic .

Desfluranul – metabolism redus

Efecte:

- scade fluxul sanguin hepatic (30%)
- scade aportul de O₂ hepatic- scade rezerva de O₂ hepatică și intestinală

Izofluranul –metabolizat 0.17%,

Efecte:

- crește global debitul sanguin hepatic (1-2 MAC)
- menține aportul de O₂

Sevofluranul – de elecție

- Menține fluxul sanguin hepatic și aportul de O₂;
- Metaboliți cu toxicitate redusă

N₂O este admis. Atenție la pacientul hipoxic

Anesthesia for the patient with liver disease

Randolph H Steadman, Victor W Xia,

Uptodate Nov 2017. | This topic last updated: Jul 18, 2017.

Hepatotoxicitate:

halotan >> izofluran > desfluran > sevofluran

Reducerea FSH și DO₂:

halotan > desfluran > izofluran = sevofluran

Clearance-ul hepatic

- Fluxul sanguin hepatic/extracția hepatică
- Perfusion-dependent elimination
 - Extracție hepatică mare >0.7 = clearance-ul va depinde de fluxul sanguin hepatic
- Capacity - dependent elimination.
 - Extracție hepatică mică < 0.3 = clearance-ul va depinde de legarea de proteinele plasmatică sau creșterea activității enzimatică

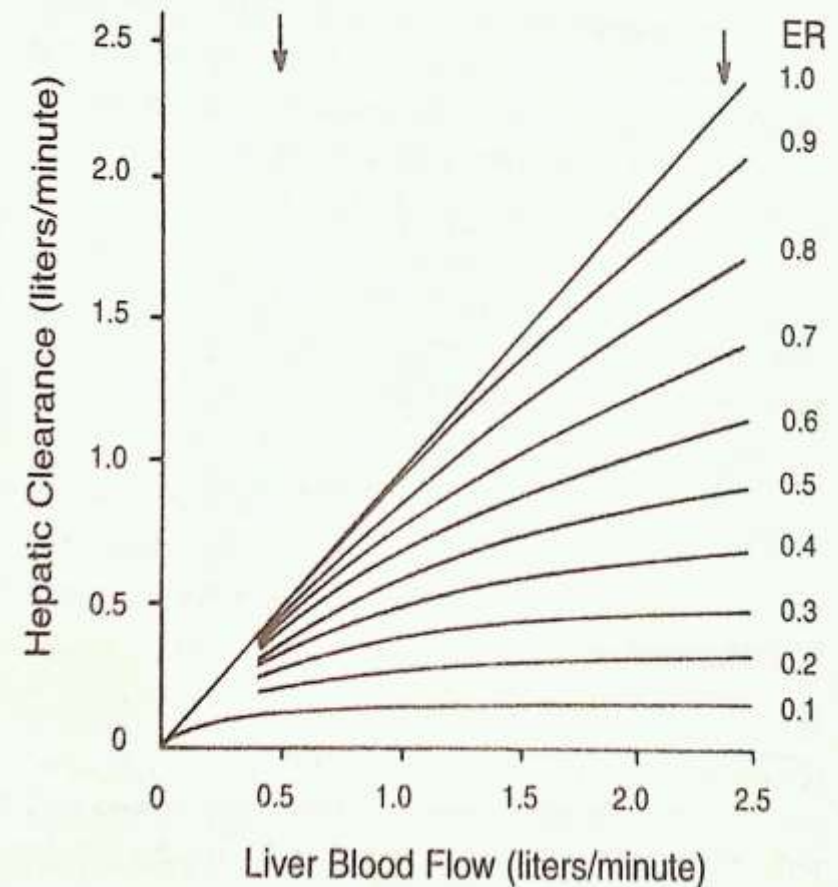


Figure 1-8. An increase in hepatic blood flow within the physiologic range.

Clasificarea medicamentelor în funcție de raportul de extracție hepatic

Clearance scăzut (Extracție < 30%)	Clearance intermediar (Extracție 30- 70%)	Clearance crescut (Extracție > 70%)
<ol style="list-style-type: none">1. Diazepam2. Lorazepam3. Tiopental4. Rocuronium5. Fenitoin	<ol style="list-style-type: none">a. Alfentanilb. Midazolamc. Metohexitald. Vecuroniu	<ol style="list-style-type: none">1. Bupivacaină2. Lidocaină3. Nifedipin4. Verapamil5. Diltiazem6. Propofol7. Morfină8. Fentanyl9. Sufentanil10. Meperidină11. Ketamină12. Propranolol13. Metoprolol14. Naloxon15. Etomidat
Mentținerea fluxului sanguin hepatic !!!		

Legarea de proteinele serice

Proteinele serice sunt: albumina, alfa1-acid glicoproteic, lipoproteine.

- Medicamentele acide = albumină;
- Medicamentele bazice = alfa1-acid glicoproteic;
- V_d / capacitatea de legare de proteine;
- Bilirubina inhibă legarea proteică;
- Numai fracția liberă de medicament este activă
- Alterarea capacității de legare de proteine afectează numai medicamentele care au o mare afinitate (propranolol, warfarina, fenitoin, diazepam)

Medicația anestezică

Miorelaxante-DA

Succinilcolina se poate utiliza pentru intubație - colinesteraza serică este scăzută;

Miorelaxantele nondepolarizante

Vd crescut- doza inițială va fi mai mare pentru rocuronium, atracurium, pancuronium. Următoarele doze trebuie scăzute

Vecuronium sub 0.15 mg/kg –farmacocinetică nemodificată

Benzodiazepinele:

Atenție la encefalopați –absorbția cerebrală crește

Thiopentalul poate fi administrat - fracția nelegată de proteine este mai mare !!

Propofolul recomandat o singură doză (metabolism hepatic și extrahepatic)

Ketamina – Nu

- Produce o creștere a markerilor de afectare hepatică:
 - Efect hepatotoxic direct ?
 - Alterarea metabolismului hepatic ?
 - Creșterea catecolaminelor serice ?

Opioizii – DA

- Dozele de opioizi trebuie reduse
 - efect potențat de anesteziicele inhalatorii;
 - extracția hepatică este redusă - reducerea fluxului sanguin hepatic.
- **Fentanyl**- clearance plasmatic scăzut, timpul de înjumătățire crescut, farmacocinetică nemodificată
- **Sufentanilul**- farmacocinetică nemodificată
- Alfentanilul - efect prelungit și mai puternic
- Morfina - date contradictorii.

Catecolamine - doze crescute

Anestezia generală:

Sevofluran (Izofluran)+ Propofol+ Fentanyl + N2O

Analgeticele neopioide

- **Acetaminofen** (Algocalmin® , Tylenol®)
- Dozele zilnice 3 – 8 g /zi adminstrate o perioadă îndelungată de timp pot rezulta în afecțiuni hepatice cronice.
- **Paracetamol** (derivat de para-aminofenol)
 - Metabolism hepatic, = metaboliți netoxici.
 - Este bine tolerat la pacientul cu afecțiuni hepatice cronice sau ciroză.
 - Doza maximă **2g/zi sau 3g/doză/zi** o singură doză ;
 - Contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice grave sau la alcoolici;
 - În caz de supradozare, produce necroză centrolobulară și hepatită acută fulminantă
- **Analgeticele antiinflamatorii nesteroidiene(NSAID)**
Vor fi evitate la pacientul cu afecțiuni hepatice avansate sau ciroză.

Administrarea de fluide și compuși de sânge

- Coloizii sunt utili dar produc modificări ale coagulării
- Se pot administra și cristalozii cu verificarea continuă a nivelului electroliților sanguini.
- Nu există date concludente

Stabilirea tehnicii anestezice

Alegerea tehnicii anestezice

Tehnicile anestezice nu sunt afectate de bolile hepatice.

Anestezie regională

- Coagularea ?
- Modificările farmacologice: timpul de înjumătățire al lidocainei este crescut cu 300%
- **Analgo – sedare;**
- **Anestezie generală;**

Monitorizarea intraoperatorie

În funcție de severitatea afecțiunilor hepatice și amploarea intervenției chirurgicale:

- Cateter arterial
- Cateter venos central – **eficiență redusă**
- Monitorizare hemodinamică invazivă/neinvazivă
- Cateter pulmonar
- Coagularea:
 - Timpul de coagulare(TP)
 - Trombelastografia

Gravitate medie

- Ușoară creștere a enzimelor.
- Icter - 20% dintre cazuri după intervenții majore.
 - reabsorbția hematoamelor chirurgicale sau transfuzia de sânge
- Hemoglobinopatii sau alte disfuncții hemolitice.
- Injurii asimptomatice preexistente.
- **Encefalopatia** - insuficiență hepatică fulminantă.
- **Mortalitatea postoperatorie este corelată cu evoluția encefalopatiei.**

Coagulopatia: Nimic particular.

- **Se va administra:**
- Masă eritrocitară, PPC, trombocite, crioprecipitat.
- Ac. aminocaproic, ac. tranexamic, estrogen conjugat și fact. VII recombinat.

Concluzii

- Identificarea pacienților cu risc crescut și ameliorarea funcției hepatice;
- Tratarea preoperatorie a tuturor complicațiilor;
- Se va temporiza intervenția până când se consideră benefic pentru pacient;
- Alegerea unei medicații care să mențină oxigenarea hepatică și stabilitatea hemodinamică, fără să afecteze funcțiile hepatice;
- Doza de medicament administrat trebuie titrată;
- Stabilirea tehnicii anestezice în funcție de amploarea intervenției și a modificărilor parametrilor hepatici;
- Menținerea unei perfuzii hepatice, splahnice și renale adecvată;
- Atenție la efectul hepatotoxic al medicamentelor administrate



MISSION



ACCOMPLISHED