

Hepatotoxicidad en el paciente crítico. El hígado bajo agresión aguda grave

A. García de Lorenzo y Mateos* y J. A. Rodríguez Montes**

*Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. **Catedrático de Cirugía General. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la mayoría de los nutrientes pues es un órgano principalmente metabólico y lleva a cabo una serie de procesos fisiológicos y bioquímicos relacionables con el metabolismo proteico y energético. Consideramos al tracto gastrointestinal como una pieza clave en el desarrollo del Fallo o Disfunción Multiorgánica (DMO) como consecuencia de una pérdida de su función de barrera (alteración de la permeabilidad) secundaria a hipoxia frente a toxinas, bioproductos y ocasionalmente bacterias intraluminales, siendo uno de los principales mecanismos fisiopatogénicos el insuficiente flujo de sangre a los órganos espláncnicos. La disfunción hepática y/o alteración en los test de función hepática es un evento común entre los pacientes críticos. Puede estar originada por una cirrosis previa o por causas más inmediatas de insuficiencia-fallo hepático como la sepsis, drogas, trasplante hepático o alguna de las múltiples etiologías de la hepatitis.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:19-24)

Palabras clave: *Hígado. Disfunción. Agresión.*

Introducción

Uno de los principales objetivos de la terapia del paciente críticamente enfermo es restaurar y mantener una adecuada oxigenación y perfusión de los órganos vitales en la fase de recuperación de una gran variedad de entidades nosológicas graves como son la sepsis y el trauma.

Hoy por hoy consideramos al tracto gastrointestinal como una pieza clave en el desarrollo del Fallo o Disfunción Multiorgánica (DMO) como consecuencia de una pérdida de su función de barrera (alteración de la

HEPATOTOXICITY IN THE CRITICALLY ILL PATIENT. THE LIVER UNDER AN ACUTE SEVERE INSULT

Abstract

The liver plays an essential role in the metabolism of most of the nutrients since it is a mainly metabolic organ carrying out a series of physiological and metabolic processes related with protein and energy metabolism. The intestinal tract is considered a key element in the development of Multiorgan Dysfunction (MOD) or failure by losing its barrier function (impaired permeability) against toxins, bio-products and occasionally intraluminal bacteria secondary to hypoxia, one of the main pathophysiological mechanisms being the insufficient blood flow to splanchnic organs. Liver dysfunction and/or impairment of liver function test are a common event in critically ill patients. They may be due to previous liver cirrhosis or to more immediate causes of liver failure such as sepsis, drugs, liver transplant or any of the multiple etiologies for hepatitis.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:19-24)

Key words: *Liver. Dysfunction. Injury.*

permeabilidad) secundaria a hipoxia frente a toxinas, bioproductos y ocasionalmente bacterias intraluminales, siendo uno de los principales mecanismos fisiopatogénicos el insuficiente flujo de sangre a los órganos espláncnicos. La traslocación de endotoxinas y bacterias a los linfáticos y sistema porta es el primer paso para la producción de fallo orgánico a distancia. Los macrófagos intestinales y hepáticos (células de Kupffer) son claves como primera barrera frente a esta alteración de la permeabilidad^{1,2}.

La disfunción hepática es un evento común entre los pacientes críticos. Puede estar originada por una cirrosis previa o por causas más inmediatas de insuficiencia-fallo hepático como la sepsis, drogas, trasplante hepático o alguna de las múltiples etiologías de la hepatitis.

Tras una agresión grave se objetiva una disfunción hepática de grado variable que está habitualmente relacionada con la severidad y etiología de la agresión³.

Correspondencia: A. García de Lorenzo.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.
E-mail: agdl@telefonica.net

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

- Los cambios o alteraciones son un hallazgo común en la batería hepática de estos pacientes por lo que *a priori* debemos hablar más de alteraciones de los test de función hepática que de lesión hepática propiamente dicha.
- Las alteraciones morfológicas que solemos encontrar pertenecen al grupo de la degeneración grasa y son *per se* reversibles dependiendo su significado clínico tanto de la causa como de la severidad de la acumulación (hay que destacar que este tema ha sido ampliamente estudiado en el contexto del paciente quemado crítico).
- La hipoperfusión del eje hepatoesplácnico condiciona un mayor incremento en los procesos sépticos y en la aparición de fallo orgánico⁴.

Mecanismos de lesión hepática

Ateración de la microcirculación hepática

La alteración de la microcirculación con alteración de la oxigenación tisular es clave en la situación crítica y la corrección de sus alteraciones se correlaciona con el pronóstico. Al contrario que otros órganos, la microcirculación hepática recibe sangre de dos tipos de vasos aferentes: el sistema portal (sinusoides y hepatocitos) y la arteria hepática. Aproximadamente el 25% del gasto cardiaco se distribuye al hígado con una razón porta:arteria hepática de 3:1 a 4:1 y mecanismos compensatorios entre los dos sistemas. Además, las endotelinas como vasoconstrictores y el óxido nítrico (NO) como vasodilatador son claves para la regulación local de la microcirculación hepática mientras que el papel de del sistema nervioso autónomo no ha sido claramente clarificado.

Proliferación hepatocitaria

La lesión hepática se ha asociado con mortalidad aumentada en las células hepáticas. Habitualmente esta muerte es secundaria a dos mecanismos diferentes: Apoptosis (muerte celular genéticamente programa o suicidio celular no-necrótico) y necrosis:

- La acelerada apoptosis parece deberse a hipoperfusión y a isquemia-reperfusión a nivel hepático. Por otra parte, también funcionan como aceleradores apoptóticos, en este contexto, la IL-1 y el TNF. No sería aventurado pensar que la suma de los dos mecanismos inician los mecanismos de comunicación intracelular. La apoptosis objetivada postagresión conlleva proliferación hepatocitaria, pero el hígado no puede recuperar la masa hepática y la concentración proteica lo que se traduce en una concentración

proteica hepática disminuida. Otra asociación fisiopatológica con la apoptosis es la alteración y disfunción mitocondrial.

- La rotura de membranas y la liberación de contenido celular asociado a la necrosis induce a inflamación con migración de células inflamatorias y liberación de citoquinas pro-inflamatorias y radicales libres que a su vez generan más destrucción tisular. Post-agresión se ha objetivado necrosis hepática en un 5-15% de pacientes, siendo esta necrosis focal o zonal, central o paracentral y algunas veces micro focal.

Formación de la bilis

La secreción biliar es un proceso activo y relativamente independiente del flujo sanguíneo total del hígado, excepto en condiciones de shock. En la situación de trauma y de sepsis se objetiva frecuentemente colostasis intrahepática no obstructiva hasta en un 26% de los pacientes críticos. Este fenómeno es secundario a un sumatorio de procesos del tipo de la sepsis, la nutrición parenteral y la toxicidad de los medicamentos. Su mecanismo de producción se asocia o relaciona con alteración basolateral y canalicular del transporte de ácidos biliares y aniones orgánicos. Ello es posiblemente secundario a una reducida expresión de las proteínas de transporte y del RNA que conlleva a un aumento de la bilis. Por otra parte y debido a que los ácidos biliares contribuyen a la regeneración hepática podemos especular que una disminución en la secreción biliar representa un factor más de lesión del hepatocito post-agresión.

Alteración de los test de función hepática

Los tres enzimas que se alteran más frecuentemente en la enfermedad hepática y en la disfunción hepática en la situación post-agresiva son la fosfatasa alcalina (FA), la transaminasa glutámicooxalacética (GOT), y la transaminasa glutámopirúvica (GPT). La aspartatotransaminasa (AST), la alanintransaminasa (ALT) y la FA se elevan entre el 50 y 200% sobre los valores normales. En los pacientes quemados se elevan la AST, ALT y FA durante la primera semana volviendo a rango de normalidad a las 3-5 semanas. Si el daño hepático persiste y/o se desarrolla sepsis, los enzimas persisten elevados o se vuelven de nuevo a elevar⁵.

Actualmente consideramos que no existe un test ideal que a tiempo real y a pie de cama valore la función hepática en los pacientes críticos. Se considera que los test dinámicos como la velocidad de desaparición plasmática del verde de indocianina o el test de monoetilglicinxilidique (metabolismo de la lidocaína) son superiores a los test estáticos⁶.

Respuesta hepática de fase aguda

Fisiopatología

Entendemos como respuesta hepática de fase aguda a una cascada de eventos que se inician para prevenir el daño tisular y reactivar los procesos de reparación. La respuesta de fase aguda se inicia por las células fagocíticas activadas, los fibroblastos y las células endoteliales que liberan citoquinas proinflamatorias y lideran la fase sistémica de la respuesta (fig. 1).

Como es de antiguo conocido, a nivel hepático esta respuesta induce tanto insulín-resistencia⁷ como la síntesis y secreción de proteínas reactantes de fase aguda, pero quizá lo más importante en el tema que nos atañe es el conocimiento de la interacción entre la lesión en sí misma y el hígado, definido no solo como el principal órgano responsable de la producción de proteínas de fase aguda sino como el modulador de la respuesta inflamatoria sistémica⁸.

Post-agresión aguda y grave la síntesis proteica hepática deriva desde la síntesis de proteínas constituyentes (albúmina, prealbúmina, transferrina y RBP) hacia la síntesis de proteínas de fase aguda. Estas pueden ser divididas en Tipo I como la haptoglobina y la alfa-1 glicoproteína ácida que están mediadas por las citoquinas tipo IL-1 (IL-1 α/β TNF) y las proteínas de fase aguda Tipo II como la α -2 macroglobulina y el fibrinógeno que están mediadas por las citoquinas tipo IL-6 (IL-6 e IL-11) (fig. 2).

La citoquinas se unen a su receptor y:

- En la respuesta de fase aguda Tipo I se activan las señales intracelulares a través de la fosforilización de la tirosina interviniendo el c-Jun/c-fos, el factor kappa-B nuclear hepático o el CCATT/potenciador de la unión a proteínas (C/EBPs).
- En la respuesta de fase aguda Tipo II participa también la fosforilización de la tirosina así como la activación de las tirosin-quinasas intracelulares (JAKs), el factor de transcripción citoplasmático latente, el STAT1, el STAT3 y el STAT5 (activadores de la transcripción) y las proteínas activadas por mitógenos.

Todas estas señales activan la transcripción, traducción y expresión de las proteínas de fase aguda.

En contraste a las proteínas de fase aguda, las proteínas hepáticas constitutivas cursan con una infraregulación. La albúmina y la transferrina pueden caer hasta en el 50-70% por debajo de los valores normales. Ello se debe a dos circunstancias:

- Repriorización hepática de la síntesis proteica.
- Fuga capilar y pérdida al espacio extracelular.

La finalidad última de esta respuesta es proteger al organismo de ulteriores daños, pero ello solo puede ser conseguido si existe un balance exquisito entre todos los elementos constituyentes de la respuesta. Un aumento prolongado de la respuesta proinflamatoria se asocia a catabolismo, riesgo del aumento de sepsis y disfunción orgánica (DMO) con incremento de la morbi-mortalidad.

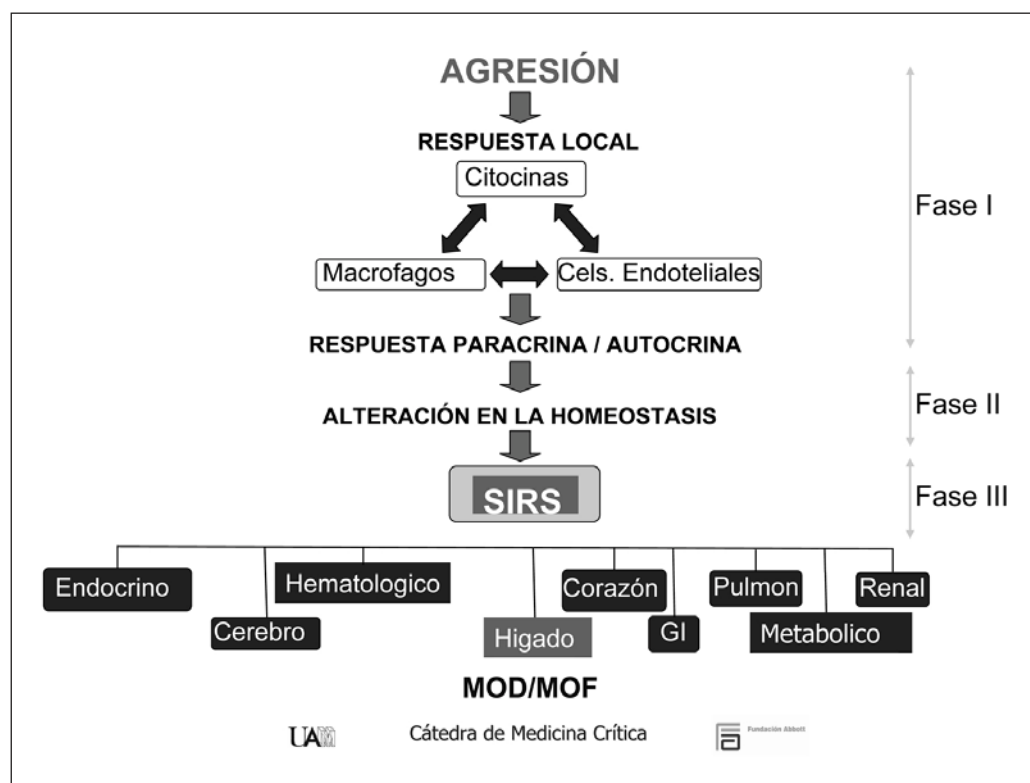


Fig. 1.—Cascada de la agresión.

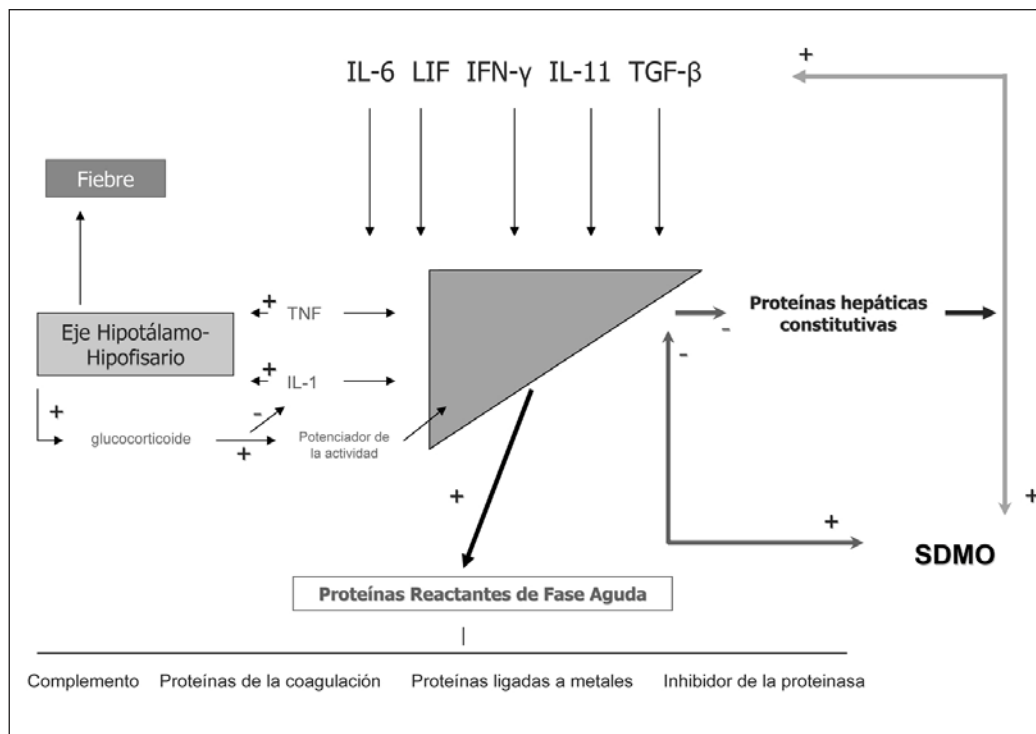


Fig. 2.—Respuesta hepática de fase aguda (modificado de Jeschke).

Maniobras terapéuticas en la respuesta de fase aguda

- **Hormona de crecimiento humana recombinante:** La rhGH modula la respuesta de fase aguda a través de la expresión de la IL-1. De esa forma decrece la respuesta Tipo I e incrementa las proteínas constitutivas hepáticas aunque no se ha demostrado efecto sobre la respuesta Tipo II o la IL-6. Como efecto secundario se ha descrito el incremento de los triglicéridos y el hígado graso⁹.
- **Factor de crecimiento hepatocitario (HGF):** este factor estimula a las proteínas constitutivas tras agresión. Aunque su mecanismo de acción no queda claro parece ser que estimula la síntesis de la C/EBP, que regula a esas proteínas¹⁰.
- **ILGF-I combinado con IGFBP:** El ILGF-I, asociado a su principal proteína transportadora, modula la respuesta de fase aguda y participa en la regeneración hepática post-trauma¹¹.
- **Insulina:** aumenta la síntesis proteica hepática (aumento de la albúmina y disminución de las proteínas c-reactivas) decreciendo la respuesta inflamatoria hepática al disminuir la citoquina hepática proinflamatoria, IL-1 β y el TNF a niveles pre-trasacionales. Además afecta a la señal de transcripción hepática y atenúa la transcripción a niveles moleculares¹².
- **Propranolol:** decrece el almacenamiento hepático de grasa al limitar la liberación de ácidos grasos¹³.

Implicaciones metabólicas y nutricionales de la disfunción hepática

El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la mayoría de los nutrientes pues es un órgano principalmente metabólico y lleva a cabo una serie de procesos fisiológicos y bioquímicos relacionables con el metabolismo proteico y energético. En el paciente crítico concurren las siguientes circunstancias:

- **Reducción de la ingesta enteral:** anorexia por supresión central del apetito causada por el incremento de las citoquinas proinflamatorias, fármacos e iatrogenia.
- **Ayuno iatrogénico:** interrupción de la ingesta por pruebas diagnósticas y terapéuticas.
- **Sepsis y poli-intervenciones quirúrgicas.**
- **Anormalidades metabólicas:** intolerancia a la glucosa, gluconeogénesis e incremento del catabolismo lipídico y proteico (oxidación de aminoácidos, pérdida de masa proteica y aceleración de la oxidación grasa).
- **Nutrición artificial¹⁴:** exceso de hidratos de carbono y/o de lípidos. Déficit de micronutrientes (más frecuente en nutrición parenteral). Se produce vacualización de los hepatocitos, proliferación de los ductos biliares y depósitos de grasa.
- **Pérdidas proteicas intestinales:** sangrado y alteración de la motilidad intestinales secundarios a la hipertensión portal, paracentesis evacuadoras de

gran volumen y sobrecrecimiento bacteriano asociado a la cirrosis.

- Alteraciones en los micronutrientes secundarias a problemas con el almacenamiento hepático, la disminución en el transporte de las proteínas hepáticas, y las pérdidas renales.
- *Fármacos*: el tratamiento farmacológico de la disfunción hepática también puede causar malnutrición:
 - *Neomicina y colestiramina*: disminuyen la absorción de las grasas, vitaminas y minerales.
 - *D-penicilamina*: incrementa la eliminación del Zn, Cu y piridoxina.
 - *Diuréticos*: incrementan la eliminación urinaria de los minerales (Zn, Mg, K).

Papel de los nutrientes

- *Aminoácidos ramificados (AARR)*: La alteración del metabolismo de los AA es uno de los marcadores de la enfermedad hepática. Se caracteriza por niveles bajos de AA ramificados y niveles elevados de AA aromáticos y metionina. Estos cambios juegan un papel importante en la patogénesis de muchas de las complicaciones de la cirrosis, como la encefalopatía. Los AA aromáticos se transportan a través de la barrera hematoencefálica, se acumulan y generan falsos neurotransmisores que promueven la encefalopatía. En el fallo hepático fulminante no hay ningún beneficio probado en la administración de AA ramificados (rica en AARR y baja en AAAA) ya sea por vía enteral o parenteral¹⁵.
- *Glutamina*: La adición de glutamina a la nutrición parenteral total puede reducir el efecto de los episodios sépticos. Se ha observado, en estudios experimentales en ratas, que revierte la inhibición del metabolismo mitocondrial del hepatocito durante la endotoxemia. La glutamina también puede proteger de la disfunción hepática secundaria a nutrición parenteral; disminuye la permeabilidad intestinal y reduce la traslocación bacteriana¹⁶. También mejora la inmunidad intestinal. Su empleo en pacientes con enfermedad hepática y ureagénesis alterada se asocia a hiperamonemia de difícil traducción clínica¹⁷.
- *Taurina*: El déficit de taurina puede jugar un papel en la enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral. Es fundamental en la formación de las sales biliares conjugadas (ácido taurocólico).
- *Cisteína*: Precursor del glutatión, que tiene actividad antioxidante. Su biosíntesis está comprometida en la enfermedad hepática. La adición de cisteína a la nutrición parenteral permite la reducción de la cantidad de metionina, limitando la hepatotoxicidad.
- *Tirosina*: Se sintetiza a partir de la fenilalanina en el hígado y su actividad está disminuida en la dis-

función hepática. La ubicuidad en los alimentos previene su déficit.

- *Pre-probióticos*: Pueden ser beneficiosos en pacientes cirróticos potencialmente por mejorar la composición del tracto gastrointestinal y su función barrera; se reduce el riesgo de infección y sepsis¹⁸. En un ensayo clínico realizado en pacientes después de un trasplante hepático, la incidencia postoperatoria de infecciones bacterianas disminuía significativamente en pacientes que recibían pre y probióticos frente a los que recibían prebióticos solos. Además, la duración de la antibioterapia era menor.
- *Simbióticos*: La fibra fermentable y las bacterias vivas pueden tener beneficios en los pacientes sometidos a trasplante hepático o hepatectomías, principalmente secundarias a neoplasia biliar.

Situaciones especiales: trasplante y técnicas depurativas

Tema independiente es el que contempla los efectos que sobre el metabolismo y la cinética de los fármacos tienen algunas opciones terapéuticas específicas como son el trasplante hepático y las técnicas depurativas externas:

- *Trasplante hepático*: Situación que se tratará en otro capítulo de la monografía.
- *Técnicas depurativas hepáticas*: Aunque se empiezan a publicar resultados positivos del MARS sobre los disturbios hemodinámicos, renales y el prurito en los pacientes con hepatopatía severa, poco conocemos de los aspectos metabólicos que induce esta técnica depurativa hepática. Por otra parte, se sabe que incrementa el aclaramiento de la extensa serie de fármacos unidos principalmente a proteínas plasmáticas con lo que estos pueden ver disminuida su concentración sérica con la consiguiente pérdida de eficacia terapéutica en el transcurso del tratamiento. En este caso sería necesario utilizar dosis suplementarias con el fin de mantener la eficacia terapéutica del tratamiento farmacológico².

Referencias

1. Van der Hoven B, Gommers D, Bakker J. Critical illness and the hepatic microcirculation: a review. Vincent JL (ed.). Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer. Berlin. 2007: 643-650.
2. García de Lorenzo A, Acosta J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la traslocación bacteriana. *Nutr Hosp* 2007; 22 (S2):50-55.
3. Jeschke MG, Herndon DN. The hepatic response to severe injury. Vincent JL (ed.). Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer. Berlin. 2007: 661-665.
4. Derik JP, Poeze M, Van Bijnen AA y cols. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock* 2007; 28:544-548.

5. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after severe thermal injury. *Shock* 2007; 28:172-177.
6. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:207-214.
7. Xu J, Kim HT, Ma Y y cols. Trauma and hemorrhage-induced acute hepatic insulin resistance: dominant role of tumor necrosis factor (TNF)-(alpha). *Endocrinology* 2008 [Epub ahead of print].
8. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181:257-266.
9. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Recombinant human growth hormone treatment in pediatric burn patients and its role during the hepatic acute phase response. *Crit Care Med* 2000; 28:1578-1584.
10. Jeschke MG, Herndon DN, Wolf SE y cols. Hepatocyte growth factor modulates the hepatic acute-phase response in thermally injured rats. *Crit Care Med* 2000; 28:504-510.
11. Jeschke MG, Barrow RE, Suzuki F y cols. IGF-I/IGFBP-3 equilibrates ratios of pro- to anti-inflammatory cytokines, which are predictors for organ function in severely burned pediatric patients. *Mol Med* 2002; 8:238-246.
12. Klein D, Schubert T, Horch RE y cols. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg* 2004; 240:340-349.
13. Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR y cols. The use of beta-adrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly. *Ann Surg* 2006; 243:115-120.
14. Grau T, Bonet A, Rubio M y cols. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patient. *Crit Care* 2007; 11:R10.
15. Charlton M. Branched-Chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006; 136:295S-298S.
16. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130:S70-S77.
17. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:545-551.
18. Stratton RJ, Smith TR. Role of enteral and parenteral nutrition in the patient with gastrointestinal and liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20:441-466.