



Lesión hepática inducida por fármacos anestésicos

Liver injury induced by anesthetic drugs

Dr. José Luis Pérez-Hernández,* Dr. Francisco Isaí Juárez-García,†
Dra. Irais Alejandra García-Espinosa,‡ Dr. Ernesto Javier Medina-Ávalos,§
Dra. María de Fátima Higuera-De la Tijera¶

Citar como: Pérez-Hernández JL, Juárez-García FI, García-Espinosa IA, Medina-Ávalos EJ, Higuera-De la Tijera MF. Lesión hepática inducida por fármacos anestésicos. Rev Mex Anestesiología. 2022; 45 (3): 188-191. <https://dx.doi.org/10.35366/105592>

RESUMEN. El daño hepático por medicamentos no es tan raro, su diagnóstico es por exclusión, en algunos casos puede inducir falla hepática aguda. Se realizó una revisión de la bibliografía de los medicamentos más utilizados en los procedimientos anestésicos y el riesgo que existe en estos medicamentos de desarrollar daño hepático por fármacos; los únicos medicamentos que tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad son los inhalados halogenados, particularmente el halotano, ahora en desuso, el resto de los medicamentos son seguros.

ABSTRACT. Liver damage by drugs is not so rare, its diagnosis is by exclusion, in some cases can induce acute liver failure. A review of the literature of the drugs most used in anesthetic procedures and the risk that exists of these drugs in the development of liver damage by drugs was carried out; the only drugs that have a higher risk of hepatotoxicity are halogenated inhaled ones, particularly halothane now in disuse, the rest of the drugs are safe.

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática inducida por medicamentos DILI (por sus siglas en inglés *drug induced liver injury*) adquiere cada vez más importancia en varios ámbitos, no existe una prueba diagnóstica específica que permita establecer el diagnóstico, por lo tanto, el diagnóstico suele ser de exclusión. La hepatotoxicidad se refiere al daño que sufre el hígado como resultado de la administración de medicamentos, y se detecta por la elevación de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y/o bilirrubinas. Las manifestaciones clínicas comprenden un espectro que va desde un curso benigno, en la mayoría de los casos, hasta un desenlace con insuficiencia hepática aguda (IHA) o evolución hacia la cronicidad, ambas con aumento en la morbilidad y mortalidad⁽¹⁾. Entre los factores de riesgo de desarrollar DILI se encuentran: la idiosincrasia, el género, la edad, antecedente de consumo de alcohol y/o tabaco, o el uso de otros fármacos, daño hepático previo, asociaciones genéticas y ambientales. Los medicamentos utilizados en anestesiología son diversos (*Tabla 1*). Se realizó una revisión bibliográfica para determinar el riesgo de desarrollar DILI con los más utilizados.

www.medigraphic.org.mx

ANESTÉSICOS INHALADOS HALOGENADOS

El grupo de anestésicos inhalados halogenados tienen actualmente un papel importante en la inducción y mantenimiento de anestesia general. Existen reportes con asociaciones de lesión hepática en el postoperatorio después de la exposición a este grupo de fármacos, el mecanismo más probable de toxicidad hepática es inmunoalérgico. La toxicidad hepática está bien demostrada.

Palabras clave:

Hepatotoxicidad, fármacos anestésicos, procedimiento anestésico.

Keywords:

Hepatotoxicity, anesthetic drugs, anesthetic procedure.

* Coordinador de la Clínica de Hígado. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático.

‡ Alumno del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático.

§ Alumno del Curso de Postgrado de Gastroenterología.

¶ Jefa del Servicio de Gastroenterología. Profesora Titular del Curso de Gastroenterología, UNAM.

Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». México.

Correspondencia:

Dr. José Luis Pérez-Hernández
Dr. Balmis Núm. 148,
Col. Doctores, 06720,
Alcaldía Cuauhtémoc,
Ciudad de México, México.
Teléfono: 55 2789-2000, ext. 3047
E-mail: josluiperez@hotmail.com

Recibido: 03-05-2022

Aceptado: 01-06-2022



Tabla 1: Fármacos más utilizados en anestesiología y su asociación con lesión hepática inducida por fármacos (DILI).

Fármaco	Riesgo
Fentanyl	Sin evidencia
Sufentanyl	Sin evidencia
Midazolam	Sin evidencia
Ketamina	Bajo (incrementa con la cronicidad del uso)
Propofol	Bajo
Vecuronio	Sin evidencia
Rocuronio	Sin evidencia
Cisatracurio	Sin evidencia
Sevoflurano	Muy bajo
Desflurano	Bajo
Isoflurano	Bajo
Halotano	Alto

El halotano en su forma clásica fue introducido en 1956, llegó a ser muy utilizado hasta que se documentó daño hepático secundario a su uso, reportándose necrosis hepática con una incidencia de uno en 35,000 personas, por lo que su uso fue eliminado. Todos los anestésicos inhalatorios halogenados se asocian con daño hepático⁽²⁾. Después del halotano aparecieron otros anestésicos inhalados halogenados como el enflurano, el isoflurano y el desflurano, que se metabolizan a través de la vía metabólica que involucra al citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) y producen componentes trifluoroacetilados, algunos de los cuales pueden ser inmunogénicos; sin embargo, la cantidad producida de estos compuestos es menor comparado con el halotano. La severidad de la hepatotoxicidad está asociada con el grado en que sufren metabolismo hepático por este citocromo. De este grupo de fármacos, el sevoflurano no produce toxicidad hepática, ya que en su metabolismo no se producen compuestos de trifluoroacetilo. Si bien la lesión hepática inducida por halotano está bien establecida, en los anestésicos halogenados de la siguiente generación, al tener estructuras moleculares diferentes, existe menor hepatotoxicidad⁽²⁾. El enflurano tiene un inicio de acción lento y puede usarse para mantener la anestesia después de la inducción con otros agentes. Actualmente se usa poco, se estima que 2% se metaboliza por el hígado, lo cual genera casos raros de toxicidad hepática, el mecanismo de daño hepático es similar al halotano, con elevación de alanina aminotransferasa (ALT) de hasta de cinco a 50 veces su valor normal e ictericia de dos a 21 días posterior a su uso⁽³⁾. El isoflurano se considera un isómero del enflurano, puede causar daño hepático perioperatorio. Se aprobó en 1979, se desconoce el mecanismo por el cual se establece la lesión hepática. Yingxian y su grupo, en un estudio experimental en ratas utilizando isoflurano, observaron desarrollo de necrosis y apoptosis hepática en el grupo tratado con isoflurano con una significancia estadística ($p < 0.05$) en comparación con el grupo control, esto sugiere

que el isoflurano induce daño hepático quizá al regular la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). La toxicidad puede ser menor que el halotano y el enflurano⁽⁴⁾.

El desflurano es otro de los fármacos anestésicos inhalados halogenados, pero los casos asociados a hepatotoxicidad por este fármaco son raros. El sevoflurano se aprobó en 1995, y contrario a otros anestésicos halogenados, este fármaco no produce ácido trifluoroacético y su daño hepatotóxico es muy bajo.

FENTANYL Y SUFENTANYL

El fentanyl es una fenilpiperidina sintética que comparte actividades analgésicas similares a las de la morfina, pero es de 50 a 100 veces más potente. Al igual que la morfina, el fentanyl es un agonista de los receptores opiáceos de tipo μ que se encuentran en el sistema nervioso central, pero también en las células cardíacas, pulmonares, vasculares e intestinales. Su inicio de acción es rápido y de corta duración, lo que lo hace particularmente eficaz en la inducción y el mantenimiento de la anestesia. El sufentanyl es un análogo estructural del fentanyl, que es 10 veces más potente y por lo general se reserva para la anestesia en pacientes con tolerancia o dependencia de opiáceos. Sus efectos adversos son similares a los del fentanyl. El fentanyl y sus análogos se metabolizan en el hígado en gran parte por el sistema enzimático P450, y los niveles plasmáticos se ven afectados por los inhibidores (que producen niveles más altos y aumentan la toxicidad) y los inductores (que producen niveles más bajos y reducen la eficacia) de CYP 3A4. Aunque el fentanyl tiene muchos efectos secundarios graves, principalmente relacionados con la depresión respiratoria, no se ha relacionado con casos de daño hepático clínicamente evidente. En grandes ensayos clínicos, la terapia crónica con fentanyl para el dolor no se asoció con elevaciones de las enzimas séricas o casos de hepatotoxicidad⁽⁵⁾.

MIDAZOLAM

Es una benzodiazepina con actividad sedante particularmente potente. La actividad sedante se debe a su capacidad para potenciar la inhibición mediada por ácido gamma-aminobutírico (GABA) de la transmisión sináptica a través de la unión al receptor GABA A. Se utiliza para la sedación consciente en procedimientos ambulatorios, o para la inducción de la anestesia general y para la sedación preoperatoria. Se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos que se excretan en la orina. Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas, confusión, agitación aguda y depresión respiratoria. La sobredosis aguda de midazolam puede causar paro respiratorio y muerte.

No se ha informado daño hepático clínicamente evidente por midazolam y debe ser muy raro, si es que ocurre. Se han notificado casos de daño hepático clínicamente evidente con otras benzodiacepinas, incluidos alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam y triazolam. El patrón clínico de daño hepático agudo por benzodiazepinas es típicamente colestásico, pero se han informado patrones hepatocelulares de daño con clorazepato y clotiazepam. La lesión hepática de las benzodiazepinas probablemente se deba a un metabolito intermedio producido rara vez. La ausencia de daño hepático con midazolam se debe quizás a la corta duración de la terapia y a las bajas dosis utilizadas⁽⁶⁾.

KETAMINA

La ketamina es un anestésico de arilciclohexilamina que actúa como un inhibidor no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el cerebro. Las infusiones de ketamina producen rápidamente anestesia y un estado cataléptico único con analgesia profunda, amnesia y falta de respuesta. La falta de depresión respiratoria severa y mantenimiento relativo de la función cardíaca con anestesia con ketamina la ha hecho útil en pacientes con alto riesgo de broncoespasmo o hipotensión. Las indicaciones actuales son como único agente anestésico para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico a corto plazo, para la inducción de la anestesia antes que otros agentes anestésicos generales y como complemento de agentes de baja potencia. El uso a corto plazo de ketamina para la anestesia se ha asociado con casos raros de elevación de las enzimas séricas, pero no con daño hepático clínicamente evidente. Sin embargo, con el uso crónico o intermitente, se han descrito complicaciones biliares y hepáticas inusuales. La ketamina puede causar anomalías en el sistema biliar con dilatación e irregularidad de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Clínicamente los pacientes pueden presentar dolor y sensibilidad en el cuadrante superior derecho asociado con elevaciones en los niveles séricos de fosfatasa alcalina y aminotransferasa, con un aumento mínimo o nulo de la bilirrubina. La ketamina sufre un extenso metabolismo hepático, en gran parte a través del sistema del citocromo P450 (CYP 3A4). La lesión hepatobiliar podría deberse a un efecto directo o a un intermediario tóxico de su metabolismo en la célula epitelial biliar. La mayoría de los pacientes mejoran una vez que se suspende la ketamina y no se han descrito casos de cirrosis o insuficiencia hepática aguda por su uso⁽⁷⁾.

PROPOFOL

Es el agente anestésico parenteral más utilizado para procedimientos quirúrgicos menores y ambulatorios debido a su rápido inicio y reversión de la acción. Su mecanismo de acción consiste en la unión a los receptores del ácido gamma-

aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central. La lesión hepática inducida por propofol después de una dosis baja o una exposición breve es poco frecuente, existen únicamente seis reportes de caso en el mundo. Parece ser una reacción idiosincrásica rara y se cree que es secundaria a que el propofol puede inducir una alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, que en consecuencia conduce a un suministro insuficiente de energía y finalmente, a insuficiencia hepática. El patrón de elevación de las enzimas séricas por lo general es hepatocelular y algunos casos se acompañaron de ictericia y prolongación de la actividad del tiempo de protrombina⁽⁸⁾.

ROCURONIO Y VECURONIO

Son bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción intermedia y comienzo de acción rápido. Actúan compitiendo por los receptores colinérgicos de la placa motora terminal. Son fármacos ampliamente utilizados en ventilación mecánica. Hasta el momento no se ha registrado una asociación directa entre su uso y lesión hepática; sin embargo, en 2017 se publicó un estudio en el *European Journal of Anaesthesiology*, en un modelo *in vitro* que mostró la hepatotoxicidad del rocuronio y la evidencia de que estos efectos eran dosis dependientes. El mecanismo de la hepatotoxicidad del rocuronio no está claro y necesita más investigaciones en modelos *in vitro* e *in vivo* adecuados, pero nos hace reflexionar sobre su uso, por ejemplo, en un entorno de cuidados intensivos donde se utilizan dosis repetidas o infusión continua y los efectos tóxicos directos en las células del hígado, que podrían además alterar la farmacocinética, conduciendo a mayor duración de acción del fármaco⁽⁹⁾.

CISATRACURIO

Es un agente bloqueador neuromuscular estereoisómero del atracurio de inicio y duración intermedia. Comparte el mismo mecanismo de acción que el rocuronio. Hasta el momento no se ha documentado hepatotoxicidad al emplearlo. Incluso en pacientes con enfermedad hepática crónica su uso como bloqueador neuromuscular parece ser favorable y seguro⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIÓN

En general los medicamentos más utilizados para procedimientos anestésicos tienen un riesgo muy bajo de desarrollar daño hepático, incluidos los relajantes musculares, por lo tanto son seguros; el único medicamento con mayor riesgo es el halotano, ya que en su metabolismo produce componentes trifluoroacetilados, algunos de los cuales pueden ser inmunogénicos y por esta vía desarrollan daño hepático, pero es un medicamento que se usa ya muy poco.

REFERENCIAS

1. Sierra AF, Torres PDP. Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. *Rev Col Gastroenterol.* 2005;20:18-31.
2. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16:e20153.
3. Sinha A, Clatch RJ, Stuck G, Blumenthal SA, Patel SA. Isoflurane hepatotoxicity: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2406-2409.
4. Zhu Y, Xiao X, Li G, Bu J, Zhou W, Zhou S. Isoflurane anesthesia induces liver injury by regulating the expression of insulin-like growth factor 1. *Exp Ther Med.* 2017;13:1608-1613.
5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-.
6. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology.* 2015;148:1340-52.e7.
7. Wong SW, Lee KF, Wong J, Ng WW, Cheung YS, Lai PB. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J.* 2009;15:53-56.
8. Hui J, Chok K, Wong G. A rare case of propofol-induced acute hepatitis in after a brief endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP). *Surg Case Rep.* 2020. doi: 10.31487/j.SCR.2020.02.10.
9. Sauer M, Piel I, Haubner C, Richter G, Mann M, Nöldge-Schomburg G, et al. Rocuronium is more hepatotoxic than succinylcholine *in vitro*. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:623-627.
10. Mohamed ZA, Reeham SE, Maha AA, Hossam HS, Amr AM, Mounis AAS, et al. Cisatracurium dose-response relationship in patients with chronic liver disease. *Egypt J Anaesth.* 2014;30:197-202. doi: 10.1016/j.egja.2013.10.007.