

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Pediatría**



**ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN EL  
POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA EN NIÑOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Paula Vázquez López

Bajo la dirección del doctor

Jesús López - Herce

**Madrid, 2002**

**ISBN: 84-669-2113-3**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**ALTERACIONES DE LA  
FUNCIÓN HEPÁTICA EN EL  
POSTOPERATORIO DE  
CIRUGÍA CARDIACA EN NIÑOS**

**TESIS DOCTORAL**

**Paula Vázquez López.**

**Madrid, Enero 2002**

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Dr. D. Jesús López-Herce Cid, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA: Que D<sup>a</sup>. PAULA VÁZQUEZ LÓPEZ, licenciada en Medicina y Especialista en Pediatría, ha realizado bajo mi dirección el trabajo “ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA EN NIÑOS”, para su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid.

Considero que el estudio cumple las características de originalidad, metodología de investigación, y riguroso análisis estadístico para poder optar a la TESIS DOCTORAL.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado como DIRECTOR de esta Tesis Doctoral.

El Director de la Tesis

Prof Dr Jesús López-Herce

DNI: 789.592

Madrid a 26 de julio de 2001

## AGRADECIMIENTOS

Con estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de un modo u otro, han contribuido a la realización de este trabajo.

A todos cuanto trabajan en la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos del Gregorio Marañón; a los doctores Ángel Carrillo, Luis Sancho, Loti Serriñá, Ramón Moral, Amaya Bustinza, Jesús López-Herce, y al personal de enfermería que ha estado de algún modo vinculado a este proyecto. A los médicos del Servicio de Medicina Preventiva, Gregorio Garrido, Lola Vigil y Asunción Díaz por su ayuda y confianza.

A mi director de tesis, Dr. Jesús López-Herce por su tesón, dedicación y ánimo. Sin él habría sido imposible realizar este trabajo.

A los cardiólogos infantiles Carlos Maroto e Ignacio Zabala por tantas horas de amistad y trabajo compartido.

A Enrique Maroto por enseñarme una forma de trabajar y de ser mejor médico. En los momentos difíciles profesionales y personales nunca hizo falta llamarle porque siempre estuvo allí.

A José Luis “mi sufridor” sin quejas, por su cariño, paciencia y sentido del humor, que siempre confió en que este trabajo pudiera llegar a buen término.

A mis hermanos, Manuel, Victor, María, Alberto, Rita y Eloísa, por su cariño y continuo apoyo durante estos años.

A mis padres, Manuel y Eloísa, que han sabido transmitirme valores tanto científicos, como humanos, y en especial a mi padre, que estaría muy orgulloso de tener “otro doctor en la familia”.

# INDICE

## INTRODUCCIÓN ..... 9

### Hígado

1. Anatomía .....	10
1.a. El lobulillo hepático .....	10
1.b. El acino .....	11
2. Circulación esplácnica.....	13
2.a. Características .....	13
2.b. La circulación esplácnica en el shock .....	14
2.c. Efectos de los agentes adrenérgicos sobre la circulación esplácnica .....	15
2.d. Efectos de los agentes no adrenérgicos .....	16
2.e. Efectos de las transfusiones de sangre y soluciones de hemoglobina .....	17
3. Circulación hepática .....	19
4. Fisiología hepática .....	20
4.a. Nutrición .....	20
4.b. Función de síntesis .....	20
4.c. Función inmunológica .....	20
4.d. Función hematológica .....	20
4.e. Función de detoxificación.....	21
4.f. Función excretora y de metabolismo de ácidos biliares .....	21
4.g. Función endocrina .....	21
5. Fisiopatología .....	21
5.a. Citólisis .....	21
5.b. Colestasis .....	21
5.c. Disminución de la síntesis celular .....	21
5.d. Alteraciones en el metabolismo de aniones orgánicos .....	21

### Monitorización de la función hepática

1. Flujo sanguíneo hepático .....	22
1. a. Métodos directos .....	22
- Aclaramiento de verde-indocianina (ICG) .....	22
- Doppler-duplex .....	22
- Doppler-láser.....	23
1. b. Métodos indirectos .....	23
- Tonometría gástrica (pCO <sub>2</sub> ) .....	23
- Oximetría .....	24
- Aclaramiento de monoetilglicinoxilidide (MEGX) .....	24
2. Estudios bioquímicos .....	25
2.a. Parámetros de citólisis .....	25
- Transaminasas (AST, ALT) .....	25
- Láctico deshidrogenasa (LDH) .....	25

2.b. Parámetros de colestasis .....	26
- Fosfatasa alcalina (FA) .....	26
- Gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) .....	26
- Ácidos biliares .....	27
- Bilirrubina total y directa .....	27
2.c. Parámetros de síntesis .....	28
- Proteínas séricas .....	28
- Factores de coagulación .....	28
3. Pruebas de imagen .....	28
4. Anatomía patológica .....	29

### **Etiología de la alteración hepática en pacientes críticos**

1. Isquemia .....	30
2. Tóxicos .....	30
4. Traumatismos .....	30
5. Nutrición parenteral .....	30

### **Hepatitis isquémica**

1. Concepto .....	31
2. Patogenia .....	31
2.a. Disminución de la perfusión .....	31
2.b. El fallo cardiaco derecho e hipoxemia arterial .....	32
3. Diagnóstico analítico .....	32
3.a. Enzimas de citolisis .....	32
3.b. Enzimas de colestasis .....	33
3.c. Estudio de coagulación .....	33
3.d. Otros .....	33
4. Alteración en otros órganos .....	33
5. Anatomía patológica .....	34
6. Diagnóstico diferencial .....	34
6.a. Hepatitis viral aguda .....	35
6.b. Hepatitis tóxica y medicamentosa .....	35
6.c. Hepatitis por nutrición parenteral (NP) .....	36
7. Morbimortalidad .....	37
8. Prevención y tratamiento de la hepatitis isquémica .....	38
8.a. Tratamiento hemodinámico .....	38
8.b. Asistencia respiratoria .....	39
8.c. Administración de bloqueantes H <sub>2</sub> .....	39
8.d. Nutrición .....	39
8.e. Otras medidas .....	39

### **Alteración hepática secundaria a cirugía cardiaca**

1. Incidencia .....	40
2. Fisiopatología y factores de riesgo .....	40
2.a. Isquemia-hipoxia .....	40
2.b. Aumento de la presión venosa central .....	41
2.c. Duración de la cirugía .....	41
2.d. Circulación extracorpórea .....	41
2.e. Tipo de cirugía .....	43

2.f. Ventilación mecánica .....	45
2.g. Infección .....	45
2.h. Nutrición parenteral .....	45
2.i. Toxicidad por fármacos .....	45
3. <b>Diagnóstico. Pruebas de función hepática</b> .....	46
3.a. Transaminasas (AST y ALT) .....	46
3.b. Bilirrubina .....	47
3.c. Fosfatasa alcalina .....	48
3.d. Amonio .....	49
3.e. Coagulación .....	49
3.f. Glucemia .....	50
4. <b>Evolución, pronóstico y mortalidad</b> .....	50

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS** .....

### **Hipótesis**

### **Objetivo principal.**

### **Objetivos secundarios.**

## **PACIENTES Y MÉTODOS** .....

### **Unidad donde se realizó el estudio.**

### **Protocolo de estudio.**

## **RESULTADOS** .....

### **Estudio descriptivo general**

1. Características generales .....	64
2. Cardiopatías .....	64
3. Tipo de cirugía.....	64
4. Duración de la cirugía y tiempo de extracorpórea .....	64
5. Reintervención.....	66
6. Shock y administración de fármacos vasoactivos .....	66
7. Insuficiencia renal .....	68
8. Alteración pulmonar .....	69
9. Acidosis .....	70
10. Coagulación .....	70
11. Transfusiones .....	70
11.a. Concentrado de hematíes .....	70
11.b. Plasma fresco congelado .....	70
11.c. Plaquetas .....	71
11.d. Crioprecipitado .....	71

12. Infección .....	71
13. Nutrición parenteral .....	72
14. Drogas hepatotóxicas .....	72
15. Mortalidad .....	72
16. Evolución de los parámetros bioquímicos .....	73
17. Alteraciones hepáticas .....	78
18. Otras alteraciones bioquímicas .....	79

### **Relación entre las alteraciones de la ALT y la puntuación del fallo hepático con otras variables.**

1. Edad y sexo .....	80
2. Tipo de cardiopatía .....	80
3. Tipo de cirugía .....	81
4. Duración de la cirugía .....	82
5. Reintervención .....	82
6. Shock .....	82
7. Administración de fármacos vasoactivos .....	83
8. Insuficiencia renal .....	85
9. Alteraciones pulmonares y asistencia respiratoria .....	86
10. Acidosis .....	88
11. Alteraciones de coagulación .....	89
12. Infección .....	90
13. Nutrición parenteral .....	91
14. Administración de fármacos hepatotóxicos .....	91
15. Relación con otras alteraciones bioquímicas .....	91
16. Mortalidad .....	92
17. Estudio anatomopatológico .....	93

### **Pacientes con shock y ALT > 100UI/L**

1. Características generales .....	95
2. Tipo de cardiopatía y características de la intervención .....	95
3. Fármacos vasoactivos .....	96
4. Insuficiencia renal .....	97
5. Alteraciones pulmonares y asistencia respiratoria .....	97
6. Acidosis .....	98
7. Alteraciones de coagulación .....	99
8. Infección .....	100
9. Nutrición parenteral .....	100
10. Hiperbilirrubinemia .....	100
11. Hipoglucemia .....	100

### **Hiperbilirrubinemia. Relación con otras variables**

1. Características generales .....	101
2. Características y tipo de cirugía .....	101
3. Relación de la hiperbilirrubinemia con otras alteraciones .....	104
4. Hiperbilirrubinemia y mortalidad .....	107

### **Estudio de regresión logística**

1. Estudio de alteración hepática .....	108
---	-----

1.a. Estudio de probabilidad de ALT >100UI/L .....	108
1.b. Estudio de probabilidad de puntuación de daño hepático (PDH) moderado o severo .....	109
2. Estudio del riesgo de mortalidad .....	110

## **DISCUSIÓN** .....

1. Incidencia de alteración hepática .....	112
2. Factores de riesgo de alteración hepática .....	113
2.a. Edad y sexo .....	113
2.b. Tipo de cardiopatía y cirugía .....	114
2.c. Factores intraquirúrgicos .....	115
2.d. Shock .....	116
2.e. Fármacos vasoactivos .....	118
2.f. Insuficiencia cardíaca derecha .....	119
2.g. Insuficiencia renal .....	119
2.h. Alteraciones pulmonares .....	120
2.i. Acidosis metabólica .....	121
2.j. Alteraciones de la coagulación .....	122
2.k. Infección .....	123
2.l. Nutrición parenteral .....	123
2.m. Fármacos hepatotóxicos .....	124
2.n. Estudio de regresión logística .....	124
3. Hiperbilirrubinemia .....	125
4. Hipoglucemia .....	127
5. Relación entre la alteración hepática y la mortalidad.....	128
6. Relación entre la alteración hepática y la anatomía patológica .....	130

## **CONCLUSIONES** .....

## **RESUMEN** .....

## **BIBLIOGRAFÍA** .....

# INTRODUCCIÓN

# HÍGADO

## 1. ANATOMÍA

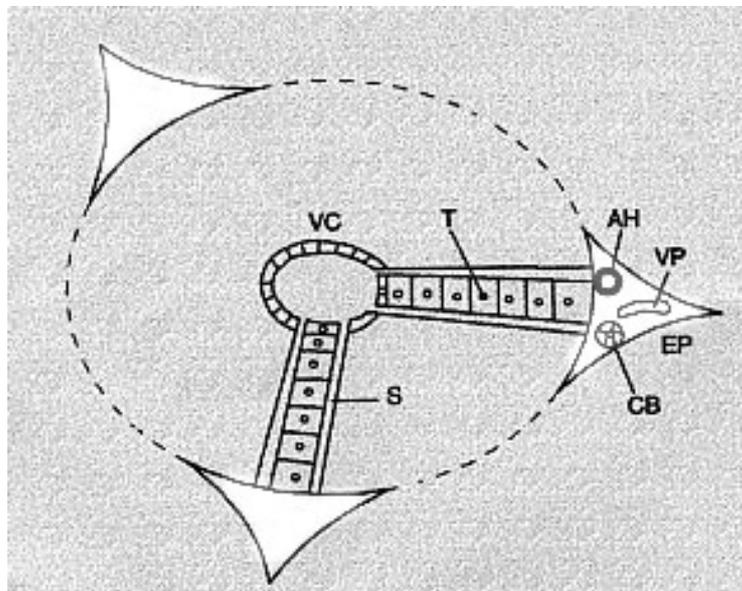
El hígado es un órgano sólido rodeado por tejido fibroconectivo (cápsula de Glisson). La inserción del ligamento falciforme lo divide en dos lóbulos, derecho e izquierdo. El lóbulo derecho forma la mayor parte del órgano.

Existen dos nociones principales acerca de la unidad estructural microscópica del hígado: la primera y más aceptada es el lobulillo hepático; la segunda, el acino (1).

**1.a. El lobulillo hepático** es una unidad de 0.5 a 2 mm de diámetro. En el centro, se encuentra la vena central, de la cual se irradian cordones de células hepáticas hacia la periferia del lobulillo. Los límites externos del lobulillo están señalados por las triadas portales, que son tabiques de tejido conectivo, cada uno de los cuales contiene una rama de la arteria hepática, de la vena porta y el conducto biliar. Los conductos biliares están revestidos por células cúbicas dispuestas regularmente. Los cordones radiados del lobulillo representan un sistema continuo de placas de células hepáticas comunicantes. Estas placas interconectadas se apoyan en un lado en los sinusoides vasculares, revestidos por células endoteliales y de Kupffer. Un espacio estrecho, llamado de Disse, está situado entre el endotelio de los sinusoides y la superficie de los hepatocitos y comunica con los sinusoides por las fenestraciones de las células endoteliales. Dentro del espacio de Disse existen fibras de reticulina, que se envuelven alrededor de los hepatocitos y dan sostén a la lámina de células hepáticas. En este espacio, también hay lipocitos o células de Ito.

Los conductillos biliares primarios son conductos de 1 a 2  $\mu\text{m}$  de diámetro situados entre placas adyacentes de parénquima hepático. Las paredes de los conductillos están formadas por porciones especializadas de la membrana citoplasmática de los hepatocitos y

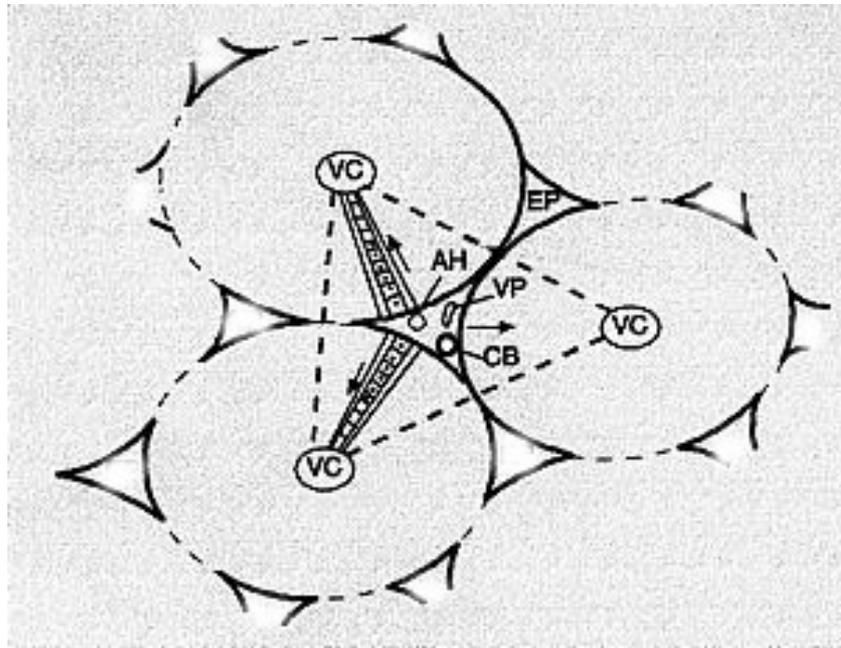
conectadas entre hepatocitos adyacentes por uniones estrechas. Hacia el interior de los conductillos sobresalen muchas microvellosidades y en el citoplasma se observan microfilamentos delgados de actina, que se extienden hasta el centro de las microvellosidades. El daño selectivo de los microfilamentos produce pérdida de microvellosidades y trastorno de la secreción de bilis. Los conductillos presentan interconexiones extensas y aumentan de calibre al acercarse a las vías portales, donde comunican con los lobulillos biliares terminales o conductos de Hering. Estos, a su vez, atraviesan la lámina limitante del aparato portal hasta los conductos biliares interlobulillares (1) (Figura 1).



**Figura 1.** Estructura básica de un lobulillo hepático. AH: rama portal de la arteria hepática, CB: conductillo biliar, EP: espacio porta, S: senoide, T: trabécula de células hepáticas, VC: vena centrolobulillar, VP: rama de la vena porta.

**1.b. El acino** consiste en la vía portal central que contiene vénulas portales terminales y una arteriola hepática. Los hepatocitos circundantes están dispuestos en zonas concéntricas. Las arteriolas hepáticas y las vénulas portales desembocan en sinusoides de la zona interna y la sangre fluye por los sinusoides hacia la vénula terminal (vena central) en la periferia del acino. Por lo tanto, los hepatocitos más cercanos al sistema portal reciben sangre con mayor

saturación de oxígeno y mayor concentración de solutos que los situados más periféricamente (Figura 2).



**Figura 2.** Estructura de un acino hepático. AH: rama portal de la arteria hepática, CB: conductillo biliar, EP: espacio porta, VC: vena centrolobulillar, VP: rama de la vena porta.

El hepatocito es poligonal y tiene un núcleo central con nucleolo. En el citoplasma se encuentran diversas organelas. La mitocondria, efectúa la fosforilación oxidativa y la oxidación de ácidos grasos. El retículo endoplásmico liso realiza muchas funciones como síntesis de colesterol y ácidos biliares, conjugación de bilirrubina, fármacos y esteroides, y degradación de glucógeno. El retículo endoplásmico liso posee enzimas esenciales, principalmente el sistema de oxidasa de función mixta, que incluye la NADPH, la citocromorreductasa y el citocromo P<sub>450</sub>. El retículo endoplásmico rugoso granular es la organela donde se sintetizan las proteínas. En el hepatocito también hay abundantes complejos de Golgi que participan en la secreción biliar. También se observan abundantes lisosomas ricos en hidrolasas ácidas que digieren y almacenan diversas sustancias intrínsecas y extrínsecas.

## 2. CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA

### 2.a. Características.

La circulación esplácnica consta de tres partes: mesentérica, que irriga el tracto gastrointestinal, esplénica y hepática. Una característica única de este sistema circulatorio es que la salida de sangre de dos de sus componentes (mesentérico y esplénico) representa la parte principal de la entrada del tercero, el hepático, a través de la vena porta. Todo el caudal esplácnico llega al hígado. El 70% lo hace por medio de la vena porta desde el estómago, intestino, bazo y páncreas; el 30% restante llega por la arteria hepática.

La circulación esplácnica representa un 25% del total del volumen sanguíneo, de la cual, una tercera parte se encuentra en el hígado. Este compartimento elástico juega un papel importante en la respuesta hemodinámica esplácnica al shock. La regulación de la circulación esplácnica es compleja, ya que puede actuar como distribución del gasto cardiaco y como reservorio de volumen, y un gran número de variables influyen sobre su presión y flujo (2-4).

- *Autorregulación del flujo sanguíneo.* En la mayoría de los órganos, la disminución aguda de la presión de perfusión se acompaña de una vasodilatación arteriolar compensadora produciéndose una disminución muy pequeña del flujo sanguíneo. Este fenómeno también ocurre en la circulación esplácnica, aunque en menor grado que en el cerebro o en el riñón. Si se compromete el flujo portal, el flujo sanguíneo hepático y el transporte de oxígeno se preservan, gracias a un aumento compensatorio del flujo de la arteria hepática. Este "*escape autorregulatorio*" o respuesta de la arteria hepática es más importante si la isquemia esplácnica se produce por estimulación del nervio simpático, como ocurre en la hiperemia reactiva tras un período de oclusión vascular (2). Los mecanismos involucrados en esta respuesta vasodilatadora de las arteriolas precapilares son una respuesta miogénica directa y/o una respuesta a la acumulación de metabolitos isquémicos locales, incluyendo la adenosina.

Cuando el flujo portal disminuye, la adenosina se acumula en los vasos de la arteria hepática, produciendo dilatación y aumento del flujo arterial.

Además de la autorregulación del flujo sanguíneo, los órganos espláncnicos responden a las reducciones de la presión de perfusión mediante redistribución del flujo sanguíneo dentro de los propios órganos. Esta redistribución se realiza por cambios en las resistencias arteriolas y en los esfínteres precapilares de los circuitos vasculares paralelos. En el shock, se mantiene la perfusión de la mucosa a expensas de la muscular. Por lo tanto, una disminución en la presión de perfusión produce una redistribución del flujo sanguíneo y una vasodilatación compensatoria de las resistencias vasculares espláncicas.

- *Mantenimiento del consumo de oxígeno.* El principal factor de protección del intestino al daño isquémico secundario a hipoperfusión es su capacidad para aumentar la extracción de oxígeno (hasta seis veces) y por lo tanto, mantener el consumo de oxígeno en niveles normales. Este efecto se consigue por un aumento en la difusión de oxígeno por gradiente de concentración y por la apertura de capilares no perfundidos.

- *Efecto de mediadores humorales y locales sobre la circulación espláncica.* Algunos agentes humorales como el glucagón, el péptido intestinal vasoactivo (PIV), la colecistoquinina y la tirotrópina pueden disminuir el flujo espláncico, y muchos metabolitos derivados del ácido araquidónico son vasoconstrictores o vasodilatadores espláncicos.

## **2.b. La circulación espláncica en el shock.**

La respuesta hemodinámica espláncica al shock es un mecanismo homeostático de protección caracterizada por una vasoconstricción selectiva de la vasculatura mesentérica mediada por el eje renina-angiotensina y la vasopresina. Este vasoespasmo, produce un aumento en la postcarga, que contribuye a mantener la presión media de la aorta y a preservar la perfusión del corazón, riñones y cerebro. La vasoconstricción espláncica produce una disminución de la perfusión mesentérica, que puede causar gastritis hemorrágica, colitis

isquémica, hepatitis isquémica y pérdida de la barrera epitelial del intestino, con absorción sistémica de toxinas de la luz que pueden inducir el desarrollo de fallo multiorgánico (2). Estudios recientes sugieren que los enterocitos y las células endoteliales pueden ser el lugar de inicio del daño por reperfusión mediado por radicales libres (5).

### **2.c. Efectos de los fármacos adrenérgicos sobre la circulación esplácnica.**

En condiciones normales, el flujo sanguíneo mesentérico aumenta con la estimulación  $\beta$ -adrenérgica y la estimulación dopaminérgica y disminuye con la  $\alpha$ -estimulación. Los agentes adrenérgicos generalmente combinan efectos  $\alpha$  y  $\beta$  y a veces acciones dopaminérgicas, por lo que sus efectos sobre el flujo sanguíneo esplácnico pueden ser diferentes (tabla 1) (2, 6).

- **Dopamina.** La dopamina se une a todos los tipos de receptores adrenérgicos. A dosis bajas (menos de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), predomina la estimulación de los receptores dopa y  $\beta$  adrenérgicos, que aumentan selectivamente el flujo sanguíneo esplácnico. A dosis altas predomina el efecto  $\alpha$  y el flujo sanguíneo disminuye. La dopamina incrementa el flujo hepatoesplácnico en pacientes con shock séptico y tras cirugía cardíaca. Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con sepsis, la dopamina disminuyó el pH intramural ( $\text{pH}_i$ ) y el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal medido por laser-doppler (7). En resumen, la dopamina puede tener diferentes efectos sobre el flujo sanguíneo esplácnico con aumento o disminución según las circunstancias clínicas.

- **Dopexamina.** La dopexamina estimula los receptores dopaminérgicos y  $\beta$ -adrenérgicos. A diferencia de la dopamina, este inotrópico no estimula los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Varios estudios experimentales han demostrado que la dopexamina mejora el flujo sanguíneo esplácnico y revierte la producción de lactato en la mucosa intestinal (8). El efecto de la dopexamina sobre el flujo de la mucosa gástrica en humanos es más controvertido. Algunos investigadores no han encontrado beneficios de este fármaco sobre el  $\text{pH}_i$  en pacientes

operados de cirugía cardíaca (9), mientras que en otros estudios en pacientes sépticos la dopexamina sí aumentó el  $pH_i$  (10). En resumen, los estudios clínicos indican que la dopexamina aumenta el flujo hepatoesplácnico, pero sus efectos sobre el flujo de la mucosa gástrica son todavía poco conocidos.

- **Dobutamina.** La dobutamina actúa principalmente sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, pero también sobre los receptores  $\alpha$ . No tiene acción sobre los receptores dopaminérgicos. En condiciones experimentales, la dobutamina aumenta el flujo sanguíneo esplácnico y aumenta el  $pH_i$  (11). En pacientes sépticos, la dobutamina aumenta el flujo hepatoesplácnico, mientras que en algunos estudios realizados en pacientes tras cirugía cardíaca, la dobutamina no aumentó el  $pH_i$ , ni el flujo sanguíneo de la mucosa (12). En resumen, estudios clínicos y experimentales indican efectos contradictorios de la dobutamina sobre el flujo sanguíneo esplácnico, el flujo sanguíneo de la mucosa y el  $pH_i$ .

- **Adrenalina.** En trabajos experimentales, los efectos de la adrenalina sobre el flujo sanguíneo intestinal son muy variables. Un limitado número de estudios sugiere que la adrenalina puede disminuir el flujo sanguíneo esplácnico en pacientes sépticos (13).

- **Noradrenalina.** Tiene efecto predominantemente  $\alpha$ . Los efectos de este inotrópico sobre el flujo sanguíneo de la mucosa no están bien estudiados. En estudios experimentales, los resultados son muy variables, pero parece que puede incrementar el flujo hepatoesplácnico en pacientes sépticos (14, 15).

#### **2.d. Efectos de los agentes no adrenérgicos.**

- **Prostaciclina.** La prostaciclina aumenta el flujo sanguíneo esplácnico y el flujo sanguíneo de la mucosa gastrointestinal (16).

- **Oxido nítrico e inhibidores de la oxido-nítrico sintetasa.** El óxido nítrico (NO) juega un importante papel en la regulación del flujo sanguíneo esplácnico, produciendo vasodilatación e inhibiendo la cascada inflamatoria. La inhibición del NO disminuye el flujo sanguíneo

esplácnico en varios modelos experimentales; aunque el azul de metileno, un inhibidor de la guanilato ciclasa a dosis bajas aumenta selectivamente el flujo sanguíneo esplácnico (17). Los efectos del NO sobre el flujo sanguíneo y la integridad intestinal son complejos y todavía poco conocidos. El NO puede participar en el desarrollo de la acidosis de la mucosa, pero la suplementación de NO tiene un efecto protector en las vellosidades disminuyendo la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana (18). Sin embargo, la inhibición del NO disminuye el estrés oxidativo y la translocación bacteriana (19).

### **2.e. Efectos de las transfusiones de sangre y soluciones de hemoglobina.**

Durante la hemorragia, la disminución del gasto cardiaco se acompaña de una reducción del flujo sanguíneo esplácnico y del  $pH_i$ . Durante la hemodilución, el flujo sanguíneo esplácnico aumenta, pero el transporte de oxígeno disminuye y la oxigenación de la mucosa puede no mantenerse cuando el hematocrito disminuye por debajo del 10%. En algunos estudios, las transfusiones de concentrados de glóbulos rojos aumentan el  $pH_i$ , pero su efecto varía en función de la edad de los hematíes. El  $pH_i$  sólo aumenta si los glóbulos rojos transfundidos tienen menos de 10 días (20).

En estudios experimentales las soluciones de hemoglobina sintética incrementan la oxigenación de la mucosa, disminuyen el daño de la mucosa intestinal y disminuyen la translocación bacteriana, manteniendo el flujo sanguíneo esplácnico (21).

## TABLA 1

### EFFECTO DE LOS AGENTES VASOCONSTRICTORES EN LA CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA

<u>AGENTE</u>	<u>ACCIÓN</u>
<b><u>Sistema nervioso autónomo</u></b>	
Simpaticomiméticos	
Noradrenalina-----	Vasoconstricción arteriolar no selectiva.
Adrenalina-----	Vasoconstricción mediada por el tono arteriolar.
Dopamina-----	Vasoconstricción venosa postcapilar.
Simpaticolíticos (Propranolol)-----	Bloqueo del tono vasodilatador beta.
Parasimpaticolíticos (Atropina)-----	Bloqueo del tono vasodilatador colinérgico.
Parasimpaticomiméticos (Fisostigmina)-----	Disminución del flujo sanguíneo por contracción muscular.
<b><u>Péptidos vasoconstrictores</u></b>	
Vasopresina-----	Vasoconstricción selectiva y potente.
Angiotensina II-----	Vasoconstricción muy selectiva y potente.
<b><u>Polipéptidos gastrointestinales</u></b>	
Péptido intestinal vasoactivo-----	Liberación de renina.
Glucagón-----	Generalmente dilatación, pero puede producir también vasoconstricción.
<b><u>Metabolitos del ácido araquidónico</u></b>	
Prostaglandinas F <sub>2α</sub> -----	Vasodilatación selectiva y potente.
Prostaglandinas B <sub>2</sub> -----	Vasodilatación selectiva.
Prostaglandinas D <sub>2</sub> -----	Vasodilatación selectiva.
Tromboxano-----	Vasodilatación selectiva.
Leucotrienos C <sub>4</sub> y D <sub>4</sub> -----	Vasodilatación selectiva.
Indometacina y ácido acetil salicílico-----	Bloqueo del tono vasodilatador de las prostaglandinas.
<b><u>Glucósidos digitálicos</u></b>	
Digoxina-----	Papel en la isquemia mesentérica no oclusiva.

### 3. CIRCULACIÓN HEPÁTICA

El hígado recibe los nutrientes de dos fuentes: la arteria hepática y la vena porta. La arteria hepática, rama del tronco celíaco, envía al hígado sangre arterial y la vena porta lleva sangre venosa del intestino y el bazo. Las ramificaciones pequeñas de la vena porta y de las arterias hepáticas cursan por el hígado en el tejido conectivo de la zona portal (4). La sangre de la vena porta y la de la arteria hepática se mezcla en el hígado en los sinusoides hepáticos y fluye unidireccionalmente a través de los sinusoides cercanos a las células hepáticas, a las venas centrales terminales, para salir a través de las venas hepáticas. Las resistencias vasculares a nivel sinusoidal permanecen altas para evitar el flujo retrógrado hacia la vena porta. La tensión de oxígeno disminuye conforme el sistema sinusoidal se acerca a la vena central. Las células cercanas al área centrolobular son las que están más lejanas de los vasos y por lo tanto, son más susceptibles al daño hipóxico-isquémico.

La mayor parte de la sangre que entra en el hígado proviene de la vena porta y el 30 % de la arteria hepática. Aunque la sangre portal presenta sólo una saturación del 80%, aporta un 50 a 60% de las necesidades de oxígeno de los hepatocitos a causa de su mayor flujo. La arteria hepática, con sangre oxigenada, perfunde el hígado con una presión igual a la presión arterial sistémica. Por el contrario, la circulación venosa portal tiene una presión de perfusión baja, de 10 mmHg y también es baja su resistencia vascular; cambios relativamente pequeños de la presión portal se acompañan de efectos notables sobre el flujo. Por tanto, los cambios del flujo de sangre en la vena porta son los principales determinantes del flujo sanguíneo hepático. La presión venosa portal está bajo la influencia de diversos factores: el tono arterial mesentérico y esplénico regula la entrada, mientras que la salida está determinada por el tono venular y la presión de los sinusoides hepáticos. Esta última, a su vez, depende del tono arteriolar hepático y la presión venosa hepática (determinada por la presión de la vena cava inferior) que regulan la entrada y la salida de los sinusoides.

El flujo sanguíneo hepático tiende a mantenerse constante cuando varía la presión de perfusión dentro de límites fisiológicos. Si se produce una hipotensión, el flujo portal disminuye, pero el transporte de oxígeno se mantiene gracias a un aumento del flujo de la arteria hepática. Estudios realizados en animales sugieren que el fallo hepático secundario al shock es producido por interrupción del flujo a la arteria hepática y que la oclusión portal no causa daño hepático si se mantiene la circulación sistémica (22).

#### **4. FISIOLÓGÍA HEPÁTICA**

En el hígado ocurren muchos procesos metabólicos y de síntesis, que son realizados principalmente por los hepatocitos (23).

**4.a. Nutrición:** El hígado recibe, procesa y almacena nutrientes absorbidos en el tubo digestivo (aminoácidos, grasas, carbohidratos y vitaminas); y libera metabolitos según la demanda. El hígado mantiene los niveles normales de glucemia mediante una combinación de glucogénesis, glucogenólisis, glucólisis y gluconeogénesis. Además, el hígado es el principal lugar de interconversión de aminoácidos y del metabolismo de algunos lípidos, como los ácidos grasos saturados.

**4.b. Función de síntesis:** El hígado tiene un papel fundamental en la síntesis de proteínas. En él se sintetizan la albúmina, una amplia variedad de proteínas secretoras, factores de coagulación (I, II, V, VII, IX y X), inhibidores de la coagulación y de la fibrinolisis y proteínas de enlace que regulan las concentraciones plasmáticas de calcio, magnesio y medicamentos.

**4.c. Función inmunológica:** El hígado está implicado en la eliminación de antígenos a través de las células de Kupffer.

**4.d. Función hematológica:** En el hígado se sintetizan y liberan los factores de coagulación y también se eliminan los factores de la coagulación activados.

**4.e. Función de detoxificación:** El hígado es el principal lugar de conversión metabólica de compuestos endógenos y exógenos.

**4.f. Función excretora y de metabolismo de ácidos biliares:** En el hígado se sintetizan ácidos biliares a partir del colesterol y se segregan al interior del intestino, regulando el flujo biliar y permitiendo una eficaz emulsificación y absorción de las grasas de la dieta.

**4.g. Función endocrina:** El hígado sirve como lugar importante de catabolismo de hormonas tiroideas y esteroideas; también es el órgano de metabolismo de la insulina.

## 5. FISIOPATOLOGÍA

El hígado presenta diferentes patrones de reacción ante una agresión. La reacción extrema es la muerte celular, aunque el hepatocito presenta una notable capacidad de regeneración. Las principales respuestas patológicas del hepatocito, de la vascularización hepática y del tejido de sostén, son las siguientes:

**5.a. Citolisis:** Se produce una inflamación y/o necrosis de los hepatocitos. Puede ser causada por infecciones, fármacos o toxinas, trastornos inmunológicos, isquemia o hipoxia.

**5.b. Colestasis:** Se produce una alteración en los mecanismos de conjugación y/o excreción con acumulación de sustancias normalmente excretadas por la bilis, como la bilirrubina, el colesterol, los ácidos biliares y los oligoelementos.

**5.c. Disminución de la síntesis celular:** Ocurre en los casos de daño hepático muy severo. Disminuye la producción de proteínas e hidratos de carbono.

**5.d. Alteración en el metabolismo de aniones orgánicos:** Se produce una alteración en la eliminación de bilirrubina y de otros aniones orgánicos que comparten las mismas vías metabólicas intrahepáticas.

# MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

## 1. FLUJO SANGUÍNEO HEPÁTICO

El flujo esplácnico se puede medir mediante métodos directos e indirectos (6, 24).

### 1.a. Métodos directos:

#### - Aclaramiento de verde-indocianina (ICG):

El aclaramiento de verde-indocianina mide el flujo sanguíneo global hepatoesplácnico, incluyendo el flujo de la arteria hepática, ya que este colorante sólo se metaboliza en el hígado.

Técnica: Se introduce mediante fluoroscopia un catéter en la vena hepática, se infunde de forma continua el colorante y se realizan extracciones venosas para determinar la concentración de verde-indocianina en el plasma y valorar de forma efectiva el flujo sanguíneo hepatoesplácnico.

Utilidad: Esta técnica se ha utilizado en pacientes tras circulación extracorpórea (25). Además, el catéter en la vena hepática permite monitorizar de forma continua la saturación de oxígeno y calcular el transporte de oxígeno ( $DO_2$ ) y la extracción de  $O_2$ . Una saturación hepática menor del 10% puede sugerir hipoxia hepática en un período temprano (26, 27).

Limitaciones: Esta técnica es muy invasiva, por lo que no puede ser utilizada de forma rutinaria en la UCI. Además la extracción hepática del colorante puede ser baja en el shock y en la sepsis y en estos casos el aclaramiento sistémico no es un buen método para valorar el flujo sanguíneo hepatoesplácnico.

#### - Doppler-duplex:

Técnica: El doppler-duplex mide los cambios en la velocidad de flujo en la arteria celíaca, mesentérica superior y vena porta (24).

Utilidad: Es una técnica no invasiva, altamente eficaz en detectar precozmente cambios en la perfusión mesentérica (velocidad de pico sistólico, índice de resistencias, frecuencia de pulso, etc).

Limitaciones: Tiene menor sensibilidad que otras técnicas para valorar el flujo portal.

#### **- Doppler-láser:**

Técnica: El doppler láser se introduce en el estómago y estudia el flujo sanguíneo mucoso y submucoso del estómago e intestino, midiendo la velocidad y concentración de los hematíes en la mucosa (28).

Utilidad: Es un método no invasivo que detecta los cambios de perfusión de la mucosa intestinal a nivel local.

Limitaciones: No existe siempre una correlación entre la perfusión local de la mucosa intestinal y la perfusión mesentérica.

### **1.b. Métodos indirectos:**

#### **- Tonometría gástrica (pCO<sub>2</sub>).**

Técnica: La tonometría intraluminal (intramucosa) se realiza mediante un catéter balón (tonómetro) que se inserta en el estómago y mide la pCO<sub>2</sub> intraluminal. A partir de la pCO<sub>2</sub> y el bicarbonato arterial se puede deducir el pH intramucoso (pH<sub>i</sub>), mediante la aplicación de la ecuación de Henderson- Hasselbalch.

Utilidad: Esta técnica ha sido validada en pacientes pediátricos críticamente enfermos (29-30). Estudios recientes, han observado que un incremento de la diferencia de pCO<sub>2</sub> y una disminución del pH<sub>i</sub> se asocian con mayor morbi-mortalidad en pacientes críticos (7, 31-35).

Ventajas: Su mayor ventaja es que es una técnica poco invasiva y que actualmente se puede realizar medición continua (36).

Inconvenientes: La sensibilidad y la especificidad de la tonometría para detectar isquemia de la mucosa y su valor pronóstico no están todavía totalmente definidos. La tonometría mide el pH de la mucosa gástrica, que está determinado no solo por el flujo sanguíneo sino por otros factores locales (aporte de oxígeno, niveles de bicarbonato...). Además, aunque existiera una adecuada relación entre el  $pH_i$  y el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, puede no existir correlación entre éste y el flujo sanguíneo hepático (37).

#### **- Oximetría.**

Técnica: Esta técnica mide la oxigenación de la mucosa del colon, e indirectamente valora el flujo sanguíneo, mediante la absorción de los rayos de luz roja e infrarroja a su paso por los tejidos.

Utilidad: Su mayor ventaja es ser no invasiva.

Limitaciones: La oximetría no mide directamente el flujo sanguíneo sino la oxigenación de la mucosa, que puede estar disminuida tanto por isquemia como por hipoxia. Esta técnica se ha utilizado poco en la práctica clínica. Son necesarios estudios que comparen su eficacia con respecto a otras técnicas (38).

#### **- Aclaramiento del monoetilglicinoxilidide (MEGX).**

Técnica: Se inyecta lidocaína intravenosa. Los enzimas microsomales  $P_{450}$  del hígado transforman la lidocaína en un metabolito llamado MEGX y éste se mide en plasma. Los niveles bajos de MEGX en plasma indican una inadecuada función y/o perfusión hepática.

Utilidad: Algún estudio ha sugerido que el aclaramiento de MEGX puede predecir la morbi-mortalidad en pacientes críticos, pero se necesitan más trabajos que confirmen estos hallazgos (39). Se ha encontrado relación entre el flujo del láser doppler, el aclaramiento del verde de indocianina y los niveles de MEGX con el  $pH_i$  (30, 40, 41).

Limitaciones: La técnica mide globalmente perfusión y función hepática.

## 2. ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

### 2.a Parámetros de citolisis:

#### - **Transaminasas (AST, ALT).**

La AST, o GOT (aminotransferasa aspártica) y la ALT, o GPT (aminotransferasa de alanina) catalizan la transferencia de los radicales gamma-amino del asparto y la alanina, respectivamente, al radical gamma-ceto del cetoglutarato, dando lugar a la formación de ácidos oxalacético y pirúvico. Existen diferentes isoenzimas de la AST en el citosol y mitocondrias. No se conoce el origen de la actividad sérica de la AST y ALT en sujetos normales, ni tampoco el mecanismo encargado de la eliminación de estas enzimas.

Cuando ocurre necrosis de células hepáticas las enzimas AST y ALT se liberan hacia la sangre. La ALT (GPT) es una enzima casi exclusivamente hepática y está presente únicamente en el citosol, por lo que es el signo *más específico* de lesión de hepatocitos. La enzima AST (GOT) está presente en muchos tejidos además del hígado, tales como el músculo cardíaco y esquelético, riñón y cerebro, y por tanto es un indicador menos específico.

Los niveles puntuales de transaminasas no guardan una buena correlación con la gravedad ni con el pronóstico de una alteración hepática grave y es más útil la realización de determinaciones seriadas. En las hepatopatías los niveles de AST y ALT oscilan de forma paralela, con dos excepciones, la hepatitis alcohólica (la relación AST/ALT puede ser mayor de 2) y el hígado graso asociado al embarazo (la relación AST/ALT es mayor de 1).

#### - **Láctico deshidrogenasa (LDH).**

La LDH también es un parámetro de necrosis hepática, pero la determinación de la actividad sérica total de la LDH o de sus isoenzimas no suele ser útil en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas, porque esta enzima se distribuye prácticamente por todo el organismo.

Otras deshidrogenasas (isocitrato, sorbitol, glutamato), se han propuesto como indicadores de enfermedad hepática, pero no ofrecen ventajas respecto a las transaminasas.

## **2.b. Parámetros de colestasis:**

### **- Fosfatasa alcalina (FA).**

La enzima marcadora de colestasis o trastorno de la secreción biliar es la fosfatasa alcalina, que es una enzima derivada de la membrana celular, cuya función fisiológica no es conocida y que hidroliza ésteres de fósforo a pH 9. La FA se sintetiza en el intestino, hígado, placenta y hueso. La elevación de la isoenzima hepática traduce un aumento de la síntesis enzimática por los hepatocitos y por el epitelio de la vía biliar.

En muchos pacientes con enfermedades hepáticas parenquimatosas como hepatitis y cirrosis se producen aumentos ligeros o moderados de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, los aumentos más llamativos de la FA (3 a 10 veces respecto a la normalidad) se producen en las obstrucciones extrahepáticas del árbol biliar de origen mecánico y en las colestasis intrahepáticas de origen funcional, como en las colestasis inducidas por fármacos o en la cirrosis biliar primaria. En niños su valor diagnóstico como enzima colestática es menor, ya que la fracción ósea está elevada debido al crecimiento.

### **- Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT).**

La GGT es una enzima que cataliza la transferencia del grupo gamma-glutamil de péptidos como el glutatión a otros aminoácidos y también puede intervenir en el transporte de aminoácidos. Se detecta en todo el sistema hepatobiliar y también en el tejido renal. En las hepatopatías, la GGT oscila paralela a los niveles de FA y es el indicador más sensible de la enfermedad del árbol biliar. Sin embargo, las elevaciones de la GGT son inespecíficas, ya que también se asocian con enfermedad pancreática, cardíaca, renal, pulmonar, diabetes melitus y alcoholismo.

### **- Ácidos Biliares.**

El parámetro bioquímico más sensible y específico de la colestasis es la retención de ácidos biliares en el suero. El aumento de la concentración sérica de ácidos biliares en ayunas siempre indica trastorno de la secreción de bilis (23).

#### **- Bilirrubina total y directa.**

Las determinaciones espectrofotométricas de bilirrubina miden dos fracciones del pigmento: la bilirrubina no conjugada, indirecta, ligada fuertemente a la albúmina de forma reversible, no covalente, y la bilirrubina conjugada, o fracción hidrosoluble, glucuronizada o directa que es la única fracción que aparece en la orina. La fracción delta, o bilirrubina unida de forma irreversible por un enlace covalente a la albúmina, es la que aparece en el suero cuando la excreción hepática de bilirrubina conjugada está alterada. La fracción delta es la responsable de la persistencia de la bilirrubina conjugada en la circulación y retrasa la resolución de la ictericia (23).

La medición de la bilirrubina sérica se suele efectuar por la reacción de van den Bergh. En esta reacción los pigmentos biliares se unen con ácido sulfanílico y los productos cromógenos se miden con el colorímetro. Esta reacción distingue entre la bilirrubina conjugada y la no conjugada debido a las diferentes solubilidades de ambos pigmentos. Las fracciones no conjugada y conjugada de la bilirrubina sérica ayudan a distinguir entre las elevaciones debidas a hemólisis y las secundarias a disfunción hepática. El predominio de la fracción conjugada indica lesión hepatocelular o de disfunción hepática excretora.

#### **2.c. Parámetros de síntesis:**

La función de síntesis hepática se valora principalmente por la determinación de la concentración sérica de proteínas séricas (albúmina), el tiempo de protrombina y otros factores de la coagulación.

### **- Proteínas séricas.**

Un daño hepático importante puede originar un descenso de las concentraciones sanguíneas de albúmina y otras proteínas sintetizadas por los hepatocitos.

Al contrario que las determinaciones de enzimas séricas, los niveles de proteínas en el suero reflejan el estado de función hepática de síntesis, más que el daño celular. Por lo tanto:

1. No son indicadores precoces, ni sensibles de enfermedad hepática, debido a la amplia reserva hepática y a su hemivida prolongada.
2. Poseen escaso valor en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías.
3. Los descensos de sus niveles séricos no son específicos de enfermedad hepática.

### **- Factores de coagulación.**

El hígado sintetiza seis factores de coagulación, el I (fibrinógeno), el II (Protrombina), el V, VII, IX, y X.

Con la excepción del factor V, la producción de factores de coagulación requiere la presencia del cofactor de la vitamina K. Los factores de coagulación tienen una hemivida más corta que la albúmina y por ello el tiempo de protrombina puede ser un indicador más precoz de lesión hepática grave que la albúmina sérica.

## **3. PRUEBAS DE IMAGEN**

La tomografía computarizada (TC) y la ecografía hepatobiliar pueden ser útiles para establecer el diagnóstico etiológico. Sin embargo, ambas pruebas tienen una alta incidencia de falsos positivos en pacientes críticamente enfermos y no sirven para valorar la función hepática (42).

## **4. ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

La biopsia hepática tiene poco valor en el estudio de la función hepática, aunque puede orientar el diagnóstico etiológico. Además, en el paciente crítico es mayor el riesgo de complicaciones como hemorragia, hematoma, fístula arteriovenosa, neumotórax o peritonitis (23).

## **ETIOLOGÍA DE LA ALTERACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CRÍTICOS**

Las causas más frecuentes de alteración hepática en los pacientes críticos son:

- **Isquemia.** Es la causa más importante de alteración hepática tras cirugía cardíaca, shock o parada cardiorrespiratoria.
- **Tóxicos.** Aproximadamente el 25% de los casos de hepatitis fulminante son secundarios a fármacos.
- **Infecciones.** Virales o bacterianas. De forma global, del 0.2 al 1% de las hepatitis víricas desarrollan fallo hepático. Este porcentaje es mayor en enfermos inmunodeprimidos o en la coinfección por virus B y delta.
- **Traumatismos.** La lesión hepática es la responsable de un porcentaje importante de las muertes por trauma abdominal.
- **Nutrición parenteral.** La alteración hepática está relacionada generalmente con la duración de la nutrición parenteral, el aporte calórico y la patología asociada (shock, sepsis).

## HEPATITIS ISQUÉMICA

### 1. CONCEPTO

La hepatitis isquémica (HI) es una inflamación del hígado con aumento rápido y transitorio de transaminasas, sin marcadores séricos positivos de hepatitis aguda, infarto agudo de miocardio o exposición a fármacos tóxicos. Fue descrita por primera vez por Rich en 1930 en un paciente con shock (43). Los términos de shock hepático, isquemia hepática e infarto hepático agudo, reflejan una patología similar, pero el nombre de hepatitis isquémica define mejor el cuadro clínico (27, 44, 45), ya que se produce en aquellos pacientes que sufren un período transitorio de hipotensión o de bajo gasto cardiaco (27, 44, 45, 46). Esta entidad puede ocurrir debido a shock, cardiopatía, asfixia, convulsiones prolongadas, etc. Algunos autores han referido una incidencia de un 2 % en adultos críticamente enfermos (47), aunque probablemente su frecuencia sea mayor, ya que generalmente no produce manifestaciones clínicas.

## **2. PATOGENIA**

### **2.a. Disminución de la perfusión:**

El mecanismo patogénico principal de la HI es la disminución de la perfusión hepática. La lesión isquémica depende del grado de hipoperfusión y del tiempo que ésta dure (48).

Incluso un corto período de shock puede ser suficiente para causar HI (46, 49), ya que los hepatocitos son sensibles a tiempos cortos de isquemia. El flujo hepático disminuye de forma paralela al descenso del gasto cardiaco, que se compensa inicialmente con aumento de extracción de oxígeno. Si el flujo hepático disminuye a niveles críticos, esta compensación es inadecuada causando anoxia hepática. El hecho crítico es la alteración del consumo de oxígeno con deplección de ATP y acidosis celular (2).

### **2.b. El fallo cardiaco derecho e hipoxemia arterial:**

El fallo cardiaco derecho y la hipoxemia arterial parecen jugar un papel secundario. Todo aumento de la presión en el sistema de la vena hepática, como en el caso de la insuficiencia cardiaca congestiva, conlleva un decremento del flujo de salida del hígado, con isquemia de los hepatocitos más cercanos a las venas hepáticas y congestión hepática pasiva. Con el tiempo aumentan la presión linfática y las resistencias en la porta y hay secuestro o pérdida del volumen sanguíneo hacia el tercer espacio (50, 51, 52). El flujo biliar es dependiente de la tensión arterial de oxígeno y la hipoxia enlentece la secreción biliar produciendo colestasis (53).

Parece por tanto que la HI se produce más por disminución de la perfusión hepática que por congestión venosa hepática. En estudios anatomopatológicos la congestión crónica pasiva se correlacionó con la severidad del fracaso del ventrículo derecho, pero no con la insuficiencia cardiaca izquierda, mientras que la necrosis centrolobular se correlacionó con la hipotensión y el fracaso renal y no con insuficiencia cardiaca congestiva (27, 52). Sin embargo, la congestión crónica pasiva, puede desarrollar necrosis centrolobular si existe previamente un episodio de shock.

### **3. DIAGNÓSTICO ANALÍTICO**

El diagnóstico de HI en niños puede ser realizado en base a parámetros no invasivos, clínicos y bioquímicos, no siendo necesarios criterios histológicos (45, 47).

#### **3.a. Enzimas de citolisis:**

En la HI se produce un rápido aumento en paralelo de la AST y ALT, a las 24-48 horas del episodio desencadenante, con elevaciones de más de 40 veces lo normal, y una disminución de las mismas también rápida, con normalización en menos de 7 días. También se produce una elevación de la isoenzima hepática de la LDH. En algún estudio se ha encontrado relación entre el nivel de elevación de transaminasas y el grado de hipoperfusión

del hígado (54), aunque no existe relación entre la elevación de transaminasas y el pronóstico (5, 27,54).

### **3.b. Enzimas de colestasis:**

En la HI la GGT puede no alterarse, ya que su aumento se produce probablemente por inducción hepática enzimática y no por la isquemia. La bilirrubina aumenta ligeramente (es raro que sea cuatro veces mayor de lo normal) y ocasionalmente se manifiesta con ictericia clínica, y la fosfatasa alcalina no suele aumentar más de dos veces de lo normal.

### **3.c. Estudio de coagulación:**

Los parámetros de la coagulación pueden alterarse en los casos más severos, con alteración del tiempo de protrombina y de cefalina. Las alteraciones de la coagulación se resuelven en los primeros diez días (4).

### **3.d. Otros:**

La hiperglucemia, que a veces requiere insulina para su control es debido a una intolerancia a la glucosa y a una pobre respuesta a la insulina (27).

## **4. ALTERACIÓN EN OTROS ÓRGANOS**

Los pacientes con HI pueden presentar también alteraciones de origen isquémico en otros órganos:

- La insuficiencia renal por inadecuada perfusión renal es una manifestación frecuente y temprana que suele ocurrir de forma concomitante con la HI y que también es generalmente reversible (27, 46).
- También puede existir alteración neurológica con disminución en el nivel de conciencia, que se ha relacionado con la severidad del fracaso hepático agudo, y que se recupera al resolverse la alteración hepática (27, 48, 52).

## 5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hallazgo histológico característico de la HI es la necrosis centrolobular con mínima inflamación. Los hepatocitos que rodean la vena central reciben la sangre menos oxigenada y son más susceptibles al daño isquémico. La reversibilidad de los cambios hepáticos es debida a que el marco reticular del lóbulo hepático persiste tras la necrosis y así se inicia la regeneración (27, 46). En los casos severos se puede producir un infarto de todo un lóbulo del hígado.

La mayoría de los estudios que revisaron inicialmente la hepatitis isquémica utilizaron la biopsia hepática como método para establecer el diagnóstico. Por el contrario, Gibson y Dudley (55), sugieren que la biopsia hepática añade poca información para el diagnóstico y que éste puede ser realizado solamente con criterios clínicos y bioquímicos.

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La HI debe sospecharse en todos los pacientes con historia previa de hipotensión y debería considerarse en el diagnóstico diferencial de las hepatitis no explicadas. El diagnóstico diferencial de la HI se debe realizar con otras causas de fracaso hepático agudo (45, 56).

### 6.a. Hepatitis viral aguda:

En la HI el intervalo de tiempo tras el shock o la cirugía es corto, dentro de las 48 horas del episodio isquémico y la autopsia no sugiere el diagnóstico. La rápida recuperación de la AST, ALT, glucemia, actividad de protrombina (AP), e incluso insuficiencia renal, al restablecerse la presión de perfusión, apoya más el papel del bajo gasto cardiaco.

Por el contrario, en la hepatitis vírica aguda, la elevación de las transaminasas dura más tiempo y precede al aumento de la bilirrubina. Suelen aparecer neutropenia y linfopenia transitorias, a las que sigue una linfocitosis relativa. Por otra parte, la hepatomegalia es poco

frecuente en la hepatitis viral fulminante no así en la HI. Además, la temprana e importante elevación de la LDH que está presente en la HI, no aparece en la hepatitis viral de poca severidad (27). El diagnóstico se confirmará con la positividad de los marcadores serológicos.

#### **6.b. Hepatitis tóxica y medicamentosa:**

Algunos agentes tóxicos o farmacológicos producen daño hepático al ser inhalados, ingeridos o administrados por vía parenteral. Es esencial determinar el antecedente de exposición a un determinado fármaco. Existen dos tipos, las hepatitis tóxicas directas y las reacciones idiosincráticas. Las primeras, dependen de la dosis y el período de latencia entre la exposición y la lesión hepática suele ser breve, de unas horas. En las reacciones idiosincráticas, la hepatitis es imprevisible, independiente de la dosis y se presenta en cualquier momento, durante la exposición o poco después. El halotano, puede producir una necrosis hepática idéntica a la necrosis hepática masiva por hepatitis viral. Se manifiesta clínicamente por fiebre, leucocitosis moderada y eosinofilia durante la primera semana, mientras que la ictericia suele aparecer siete a diez días después de la exposición. Algunos individuos tienen una predisposición genética y además los adultos, las personas obesas y las mujeres tienen mayor susceptibilidad. La metildopa, también puede causar hepatotoxicidad por reacción idiosincrática y directa (57, 58). La hepatitis medicamentosa suele ser un diagnóstico de presunción y puede resultar difícil establecer la relación causal entre el fármaco y la lesión hepática. La clínica y el antecedente de la exposición al fármaco ayudan al diagnóstico diferencial (tabla 2).

**TABLA 2. ALTERACIONES HEPÁTICAS SECUNDARIAS A FÁRMACOS**

<b>ALTERACIÓN HEPÁTICA</b>	<b>AGENTE</b>
	- Esteroides anabólicos

<b>COLESTASIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antitiroideos</li> <li>- Quimioterápicos</li> <li>- Anticonceptivos</li> <li>- Hipoglucemiantes</li> <li>- Tranquilizantes</li> </ul>
<b>HIGADO GRASO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterápicos</li> <li>- Anticonvulsivos</li> </ul>
<b>HEPATITIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anestésicos</li> <li>- Anticonvulsivos</li> <li>- Antihipertensivos</li> <li>- Quimioterápicos</li> <li>- Diuréticos</li> <li>- Laxantes</li> </ul>
<b>NECROSIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrocarburos</li> <li>- Metales</li> <li>- Hongos</li> <li>- Analgésicos</li> </ul>

### 6.c. Hepatitis por nutrición parenteral (NP):

La GGT es la primera enzima que se altera, elevándose ya en la primera semana de administración de NP (59), mientras que las transaminasas lo hacen entre la primera y segunda semanas y la fosfatasa alcalina y la bilirrubina lo hacen más tardíamente (60). Aunque las alteraciones enzimáticas generalmente se normalizan a los 15 días de retirada de la NP, en los pacientes con NP prolongada la elevación puede persistir (60). La lesión histológica por NP no es patognomónica, pero sí característica. La evolución generalmente sigue un patrón típico: esteatosis hepática, colestasis, hepatitis crónica activa, fibrosis y cirrosis, pero su desarrollo está condicionado por la existencia de otros factores coadyuvantes como shock, hipoxia, infección y ayuno. La esteatosis es la alteración histológica inicial y puede no estar acompañada de alteraciones analíticas de la función hepática. La falta de

administración de lípidos en la NP y la administración aislada de glucosa hipertónica o de aminoácidos son los factores predsonentes más importantes. La esteatosis es rápidamente reversible tras la suspensión de la NP. La colestasis es más frecuente en niños, sobre todo en los prematuros, que en adultos y generalmente se manifiesta con elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y bilirrubina. Histológicamente se observa proliferación ductal biliar, colestasis centrolobular e inflamación periportal. La aparición de colestasis se ha relacionado con la cantidad de grasas, proteínas y calorías administradas en la NP (se recomienda que no se administre parenteralmente más de 1.3 veces el gasto energético necesario) y al ayuno que favorece el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la translocación bacteriana hacia el flujo portal (61, 62, 63).

## **7. MORBIMORTALIDAD**

La presencia de HI aumenta la morbimortalidad del paciente crítico, pero la causa de muerte en estos pacientes depende más de la patología del paciente y del estado cardiovascular, que de la hepatitis isquémica (26, 27, 45, 64). En los pacientes con daño hepático previo el desarrollo de una HI puede derivar en una hepatitis fulminante o infarto agudo hepático. Tras la recuperación de la patología subyacente, las alteraciones hepáticas desaparecen sin existir riesgo de alteración hepática crónica, excepto en los pacientes con cirugía de Fontan (26). Algunos trabajos describen como secuela a largo plazo calcificaciones hepáticas difusas (27).

## **8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE HEPATITIS ISQUÉMICA**

La prevención de la HI es esencial. Los factores más importantes son mantener una tensión arterial, gasto cardíaco y oxigenación adecuadas y una PVC normal (2, 46, 52, 53).

Una vez establecida la HI, es prioritario el diagnóstico precoz, la monitorización, y el uso apropiado de vasopresores.

### **8.a. Tratamiento hemodinámico:**

El objetivo fundamental es mantener la presión de perfusión hepática en niveles tan altos como sea posible, manteniendo la PVC al nivel más bajo. Los esfuerzos deben ir dirigidos a mantener un adecuado gasto cardiaco (64).

Los fármacos vasopresores son importantes reguladores del flujo hepático.

- La adrenalina a dosis bajas produce vasodilatación arterial hepática por acción sobre los receptores beta-2 que se encuentran en la vasculatura arterial hepática. Sin embargo, a dosis elevadas puede disminuir la perfusión.
- También existen receptores específicos para la dopamina en el lecho vascular arterial hepático. Dosis bajas de dopamina producen vasodilatación y sin embargo dosis altas causan vasoconstricción. Por tanto, la administración de dosis elevadas de adrenalina y/o dopamina puede ser un factor precipitante en el desarrollo de la hepatitis isquémica (46).
- La digoxina también produce una importante vasoconstricción esplácnica (2).
- La dobutamina puede mejorar la perfusión hepática al aumentar el gasto cardiaco (44, 46).

Por lo tanto, si se necesita aporte inotrópico, se prefieren fármacos con cierto efecto vasodilatador como la dobutamina, milrinona, prostaciclina o dopexamina.

### **8.b. Asistencia respiratoria:**

Es esencial mantener al mínimo la presión media de vía aérea (PMVA) y la presión de distensión continua (PEEP), para evitar la transmisión de la presión pasiva a la circulación venosa y así no alterar el llenado cardiaco ni disminuir el flujo de la vena hepática. Algunos autores, preconizan la aplicación de PEEP “intermitente” y así balancear el efecto potencial de la PEEP en el sistema hemodinámico y esplácnico (50, 66).

### **8.c. Administración de bloqueantes H<sub>2</sub>:**

La administración de bloqueantes H<sub>2</sub>, como la ranitidina, son necesarios para mantener el pH gástrico mayor de 4 y prevenir la hemorragia gastrointestinal.

#### **8.d. Nutrición:**

La nutrición debe ser preferentemente enteral e instaurarla de forma precoz, ya que preserva la integridad esplácnica al aumentar el flujo sanguíneo hepático (50, 52, 66). Si existe fallo hepático severo es necesario disminuir el aporte proteico.

#### **8.e. Otras medidas:**

- La lactulosa, que minimiza la absorción de amonio por el intestino y la neomicina que impide el sobrecrecimiento intestinal, son útiles en los pacientes con fallo hepático severo.
- Es esencial mantener niveles adecuados de hematocrito y de proteínas séricas.
- Si existen alteraciones de la coagulación deben tratarse con administración de plasma fresco congelado y/o vitamina K.
- Estudios experimentales han obtenido efectos beneficiosos con la administración de metilprednisolona y adenosina trifosfato cloruro magnésico (27).

# **ALTERACIÓN HEPÁTICA SECUNDARIA A CIRUGÍA CARDIACA.**

## **1. INCIDENCIA.**

La incidencia de complicaciones gastrointestinales tras cirugía cardíaca varía entre un 0.3 y un 3%. Los pacientes con complicaciones gastrointestinales presentan una mortalidad del 12 al 67% (42). No existen estudios, ni en niños, ni en adultos, que analicen específicamente la incidencia de las alteraciones hepáticas en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

## **2. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

La causa de la mayor parte de las complicaciones hepáticas tras cirugía cardíaca no está clara y parece tener un origen multifactorial. La isquemia y la reperfusión juegan un papel principal, ya que la mayor parte de las complicaciones ocurren en el contexto de una hipotensión. Sin embargo, se ha sugerido que otros factores como microémbolos, toxinas, infecciones, fármacos vasopresores, etc también influyen en su desarrollo, ya que no todos los pacientes que presentan complicaciones hepáticas han desarrollado un episodio previo de shock (4, 42).

Jenkins y colaboradores, encontraron dos factores precipitantes fundamentales del fallo hepático tras cirugía cardíaca (52), la isquemia-hipoxia y el aumento de la presión venosa central.

### **2.a. Isquemia-hipoxia:**

La disminución del flujo hepático con hipoxia hepatocelular secundaria a bajo gasto cardiaco parece ser el factor fisiopatológico fundamental de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardiaca. La disminución de la saturación arterial de oxígeno provoca hipoxia hepatocelular, que produce una necrosis centrolobular.

### **2.b. Aumento de la presión venosa central:**

Las presiones venosas elevadas producen una disminución secundaria del flujo sanguíneo hepático con reducción del transporte de oxígeno, lo que produce una atrofia de hepatocitos y un edema perisinusoidal. Se ha demostrado que los pacientes que precisan una PVC elevada para mantener el gasto cardiaco, presentan mayor riesgo de HI (67). En los pacientes con cirugía de Fontán, el flujo pulmonar es totalmente dependiente de la presión venosa (PVC) y de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Algunos estudios han encontrado que PVC mayores de 22-24 disminuyen la perfusión hepática y provocan daño anóxico hepatocelular. Por lo tanto, para prevenir el daño hepático es esencial mantener unas RVP y PVC bajas (52, 67).

### **2.c. Duración de la cirugía:**

El tiempo de duración de la cirugía y principalmente de la duración de la circulación extracorpórea aumentan el riesgo de desarrollo de alteración hepática (68).

### **2.d. Circulación extracorpórea:**

La circulación extracorpórea (CEC) altera el flujo sanguíneo hepático. Durante la CEC se produce una disminución del flujo de la mucosa gástrica de un 50%, y probablemente también del flujo sanguíneo hepático, que vuelve a la normalidad durante el calentamiento. Diversos estudios han demostrado que existe una relación directa entre las complicaciones gastrointestinales y hepáticas y el tiempo de circulación extracorpórea (4, 68, 69, 70).

Se han sugerido diversos mecanismos para explicar la alteración hepática secundaria a CEC:

- Microembolias y alteraciones de la coagulación: En el circuito extracorpóreo se forman cientos de microémbolos gaseosos entre 10 y 40  $\mu\text{m}$ . Además, las plaquetas agregadas pueden contribuir a la embolia y el plástico del circuito puede actuar como toxina. También se han visto cambios crónicos en la histología hepática debidos a la acumulación intrahepática de partículas de la silicona (71).
- Aumento de catecolaminas y hormonas de estrés: La circulación extracorpórea aumenta los niveles circulantes de angiotensina II y de otros mediadores incluidos la vasopresina, el tromboxano A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>, adrenalina, noradrenalina, endotelinas y radicales libres, que producen un aumento en las resistencias vasculares con disminución del flujo sanguíneo hepático desde el inicio de la circulación extracorpórea hasta el período temprano del postoperatorio. Por otra parte, la pérdida de presión de pulsación en las arterias renales también activa la angiotensina II. Una vez que la vasoconstricción se ha establecido, se desarrolla un mecanismo de retroalimentación con disminución del gasto cardiaco, inadecuada circulación periférica y liberación de mediadores periféricos de vasoconstricción, que empeoran la situación.
- Cambios de temperatura. Isquemia caliente y fría: Durante la cirugía, el hígado puede tolerar períodos de isquemia caliente durante más de una hora. La hipotermia puede prolongar el tiempo de isquemia tolerable, ya que el ATP hepático disminuye muy poco en hígados perfundidos a 0°. Existe evidencia experimental que sugiere inhibición de la actividad ATPasa a temperaturas de 0 a 4°. Además, cuando la temperatura central baja de 37° a 28° disminuye el consumo de oxígeno un 50% (72).
- Aumento de la permeabilidad capilar: El circuito de la CEC es inmunogénico e induce la activación del complemento, plaquetas y neutrófilos, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias que, en las primeras horas del postoperatorio, producen un aumento de la permeabilidad transcápilar y secundariamente edema. Por otra parte, la interleuquina-1, el

factor de necrosis tumoral, metabolitos del ácido araquidónico, radicales libres, peptidasas y la endotelina-1, producen durante la CEC un aumento de la presión venosa portal (68).

- Hipoxemia e hipocapnia: La hipoxemia causa vasoconstricción de la arteria hepática, probablemente mediada por la estimulación simpática, mientras que la hiperoxia no altera el flujo sanguíneo hepático. La acidosis metabólica y respiratoria producen vasoconstricción de la arteria hepática y vasodilatación simultánea del sistema portal. La hipocapnia disminuye ambos flujos, el de la arteria hepática y el de la vena porta (2).
- Reperusión: La reperusión de órganos isquémicos tras la CEC produce una respuesta inflamatoria exagerada que causa vasodilatación sistémica, fiebre, sangrado postoperatorio y puede provocar lesiones de distintos órganos. Además, durante el calentamiento, disminuye el transporte de oxígeno y aumenta el consumo, produciéndose acidosis láctica si el flujo hepático es menor del 20% (2). Además, durante el calentamiento, hay un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, con un aumento de los niveles de noradrenalina (2), que puede aumentar la isquemia hepática.

## **2.e. Tipo de cirugía:**

La tabla 3 muestra las complicaciones esplácnicas más importantes de las distintas patologías y cirugías cardíacas y los factores patogénicos implicados en cada uno de ellos. Las cirugías que presentan HI con mayor frecuencia son la cirugía de Fontán, la técnica de Norwood para corrección del ventrículo izquierdo hipoplásico, la corrección de la coartación de aorta, de la D-Transposición de grandes arterias, de la tetralogía de Fallot y la del canal aurículo-ventricular.

Jenkins y colaboradores (53), encontraron que los niños sometidos a cirugía de Fontan modificado tenían una baja presión de perfusión hepática (gradiente de presión entre tensión arterial y presión venosa central) y presentaban mayor prevalencia de disfunción hepática y mortalidad, y con los años, presentaban mayor riesgo de cirrosis hepática (27).

TABLA 3.

## COMPLICACIONES ESPLÁCNICAS TRAS CIRUGÍA CARDIACA EN NIÑOS

<b>COMPLICACIÓN ESPLÁCNICA</b>	<b>PATOLOGÍA CARDIACA</b>	<b>CIRUGIA</b>	<b>FACTOR PATOGENICO</b>
<b>ISQUEMIA MESENTÉRICA</b>	SVIH T. Fallot	Norwood Corrección	Bajo gasto cardiaco
<b>HEPATITIS ISQUÉMICA</b>	Atresia tricúspide Ventrículo único Atresia mitral Atresia pulmonar T. Fallot Canal AV Coartación aorta SVIH	Fontan Fontan Fontan Corrección Corrección Corrección Corrección Norwood	Bajo gasto cardiaco PVC elevada
<b>LAMG</b>	CIV T. Fallot CIA Coartación aorta	Corrección Corrección Corrección Corrección	Hipotensión Hipoxia
<b>ENTEROPATÍA PIERDE PROTEÍNAS</b>	D-TGA Atresia tricúspide	Mustard Fontan	Obstrucción vena cava superior Obstrucción vena cava inferior
<b>COLITIS ISQUÉMICA</b>	D-TGA+CIV+D.A.P Reemplazamiento válvula aórtica	Mustard	Hipotermia profunda Parada cardiaca e hipoxemia
<b>RUPTURA ESPLÉNICA</b>	Reemplazamiento valvular		Yatrogenia

LAMG ( lesión aguda de la mucosa gastrointestinal), SVHI (síndrome hipoplasia VI), T. Fallot (tetralogía de Fallot), CIV(comunicación interventricular), CIA (comunicación interauricular), D-TGA (transposición de grandes arterias), D.A.P (ductus arterioso persistente).

**2.f. Ventilación mecánica:**

La ventilación mecánica con el uso de PEEP disminuye el gasto cardiaco cardíaco hasta un 49% y aumenta la resistencia venosa portal, disminuyendo el flujo sanguíneo hepático (hasta un 52%) y el transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) portal, hepático, renal y adrenal, provocando efectos negativos sobre el intestino (50, 66). Además, la disminución del flujo hepático disminuye el consumo de oxígeno y altera la función hepática por inhibición de mecanismos de aclaramiento de toxinas y drogas. La disminución del flujo hepático altera la función hepática del SRE y compromete el sistema de defensa. Por otra parte, la ventilación mecánica desciende el diafragma comprimiendo el hígado.

**2.g. Infección:**

La infección y el daño hepático están interrelacionadas, ya que, por una parte, la isquemia hepática predispone a la aparición de sepsis y por otra, la sepsis produce alteración hepática. La hipoperfusión esplácnica en el período perioperatorio aumenta la incidencia de sepsis y de disfunción mutiorgánica, probablemente al aumentar la translocación bacteriana (4, 73). Por otra parte, en la sepsis se produce liberación de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) que induce, sólo o combinado con la interleucina 6 (IL6), disfunción hepatocelular (74, 75). La alteración hepática se produce a pesar de un gasto cardiaco y flujo hepático elevados, por lo que se cree que no es debida a una disminución en la perfusión de los tejidos.

**2.h. Nutrición parenteral:**

La administración de NP puede contribuir junto a otros factores como la isquemia, la hipoxia y la infección al desarrollo de alteración hepática tardía en el postoperatorio de cirugía cardíaca (35, 59, 60, 76).

**2.i. Toxicidad por fármacos:**

A parte de los fármacos vasoactivos, que como hemos señalado pueden producir isquemia hepática, otros fármacos que se utilizan durante la cirugía cardíaca o en el postoperatorio como el halotano, diuréticos, antihipertensivos, e inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina) pueden contribuir al daño hepático.

### **3. DIAGNÓSTICO. PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.**

#### **3.a. Transaminasas (AST y ALT).**

Existen cuatro causas de elevación de la AST, en el primer día de postoperatorio tras cirugía extracorpórea (54, 68, 71): lesión del músculo esquelético, hemólisis, lesión del miocardio y lesión hepática.

- Daño de músculo esquelético: parece una causa poco importante, ya que el trauma del tejido muscular asociado a la esternotomía es muy leve.
- Hemólisis: la lisis del glóbulo rojo puede aumentar la actividad de las transaminasas, ya que estas células contienen AST y en menor medida ALT. Pero la hemólisis eleva poco las transaminasas, ya que el aumento de AST es un hallazgo poco frecuente en la enfermedad hemolítica. En la circulación extracorpórea se produce daño de los hematíes con aumento de los niveles de hemoglobina libre, pero no se ha encontrado correlación entre los niveles de hemoglobina libre y los de AST tras la cirugía. Por tanto, la hemólisis probablemente tampoco sea un factor importante en la elevación de AST que aparece tras la cirugía cardíaca.
- Daño miocárdico: La lesión miocárdica por la propia cirugía y/o por isquemia durante la intervención produce elevación de AST y de LDH. La elevación de AST por daño miocárdico no se acompaña de aumento de los niveles de ALT (dato que ayuda en el diagnóstico diferencial, junto a la determinación de enzimas miocárdicas específicas como la CPK-MB y la troponina).

- Lesión hepática: En la lesión hepática se produce una elevación simultánea de la ALT y AST, generalmente dentro de las primeras 24-72 horas, por la liberación de fragmentos citoplasmáticos del hepatocito en la circulación (45, 52).

### **3.b. Bilirrubina.**

- Incidencia: Existen pocos trabajos prospectivos que hayan estudiado la incidencia y los factores patogénicos implicados en la hiperbilirrubinemia tras cirugía cardíaca. La incidencia de hiperbilirrubinemia postoperatoria (bilirrubina total mayor o igual de 3 mg/dl) varía según las series entre un 5% y un 35.1% (52, 58, 71, 77, 78, 79). Esta gran variabilidad depende del tipo de estudio realizado (retrospectivo o prospectivo), el tipo de cirugía y la edad de los pacientes. En estudios retrospectivos la incidencia es más baja, ya que puede que no se tenga en cuenta la ictericia de grado leve. En adultos se ha referido una incidencia de un 60% en el recambio valvular y de un 30 % en el bypass aorto-coronario. En niños se ha descrito ictericia en el 2 al 9% de los pacientes en el período postoperatorio de cardiopatía congénita. (51).
- Etiopatogenia: La hiperbilirrubinemia tras circulación extracorpórea tiene un origen multifactorial. La causa principal es la hemólisis, ya que hay un patrón aumentado de bilirrubina no conjugada, Hb libre en plasma y haptoglobina. La alta incidencia tras recambio valvular parece ser causada por la succión realizada durante la cirugía. La glucuronización, que está disminuida debido a la hipotermia, hipotensión y la circulación extracorpórea, también puede contribuir a aumentar la hiperbilirrubinemia (58, 77). Además de la hemólisis, en algunos pacientes, también se produce un patrón de colestasis, con aumento de la bilirrubina directa. La fisiopatología de la colestasis es desconocida, y puede tener relación con la anoxia e isquemia, ya que varios pasos en la secreción de bilis requieren ATP. Además, puede existir un daño de los canalículos biliares con alteración en la reabsorción de agua y electrolitos (45).

- Factores de riesgo: Se han descrito diversos factores de riesgo. En un estudio, el único factor preoperatorio que se relacionó con mayor incidencia de ictericia fue la presión venosa central (PVC) elevada, sugiriendo que la disfunción del ventrículo derecho puede predisponer a la ictericia (71). Esta elevación de la PVC no se relacionó de forma directa con otras pruebas de función hepática (71). En estudios prospectivos, los factores más relacionados con la hiperbilirrubinemia total postoperatoria han sido la succión realizada durante la cirugía, la duración del clampaje aórtico, el tiempo de circulación extracorpórea, el tipo de cirugía, el recambio valvular múltiple, la cantidad de sangre transfundida durante o tras la cirugía, la duración de la ventilación mecánica y la hipotensión e hipoxemia (58, 71, 78). Otros factores como la edad, sexo, patología cardíaca de base, el uso de halotano, la hipotermia inducida durante la cirugía y la presencia o no de antígeno de Hepatitis B no parecen contribuir al desarrollo de hiperbilirrubinemia postoperatoria (58, 71).
- Generalmente, la ictericia es de grado leve (menor de 6 mg/dl). El aumento máximo del valor de bilirrubina se produce entre el segundo y décimo día de postoperatorio (principalmente en los tres primeros días tras la cirugía) (51, 58, 71, 77), recuperando los valores normales al final de la segunda semana de postoperatorio (52).
- Pronóstico: Algunos estudios, han encontrado relación entre la hiperbilirrubinemia postoperatoria y la mortalidad, estando relacionada la mortalidad, sobre todo con la hiperbilirrubinemia tardía (6, 80). Por el contrario, otros autores no encontraron relación entre la hiperbilirrubinemia postoperatoria y la morbi-mortalidad (58).

### **3.c. Fosfatasa alcalina.**

La fosfatasa alcalina también puede elevarse, alcanzando sus máximas concentraciones durante la segunda semana de postoperatorio (51, 52, 71). La elevación de la fosfatasa alcalina es el resultado de una mayor síntesis de la isoenzima hepática en los

hepatocitos y en el epitelio de las vías biliares y puede mantenerse aumentada meses después de la cirugía, sin razón aparente, ya que la ecografía no muestra obstrucción de conductos biliares (71).

### **3.d. Amonio.**

Los niveles de amonio generalmente no se alteran en el postoperatorio de cirugía cardiaca. En los pacientes con insuficiencia hepática los niveles máximos de amonio coincidieron con los niveles máximos de AST (52).

### **3.e. Coagulación.**

La disminución de la actividad de protrombina y del factor V aparecen en el primer día de postoperatorio. El tiempo de cefalina más prolongado suele ocurrir entre el segundo y décimo día de postoperatorio. El tratamiento con Vitamina K, infusión de plasma fresco congelado y concentración de factor IX controlan generalmente el sangrado, pero no corrigen totalmente las alteraciones analíticas.

Varios factores influyen en las alteraciones de la coagulación que aparecen en el postoperatorio de cirugía cardiaca:

- La heparina utilizada en la circulación extracorpórea estimula la formación de antitrombina III. Esta última bloquea la conversión de fibrinógeno en fibrina y la de protrombina en trombina, al inhibir la trombina y la actividad del factor X activado. Los factores de la cascada de coagulación que son inhibidos por la heparina son el XI, IXa, Xa, IIa y la trombina.
- Los factores de la coagulación del plasma se diluyen en la solución de preparación del circuito o durante la pérdida de sangre.
- Durante la circulación extracorpórea se produce trombocitopenia y defecto funcional de las plaquetas, que se han relacionado con el sangrado (68).

- El daño hepático produce disminución de la síntesis de los factores de coagulación V, VII y IX y puede intervenir en las alteraciones de la coagulación en el postoperatorio de cirugía cardíaca, aunque probablemente no sea uno de los factores fundamentales.
- La coagulación intravascular diseminada no es la alteración principal, ya que el factor VIII y el fibrinógeno permanecen normales o ligeramente elevados.

### **3.f. Glucemia.**

La hipoglucemia ocurre en los primeros días de postoperatorio, aparece generalmente en los pacientes con insuficiencia hepática severa y es más frecuente en adultos que en niños. La hipoglucemia se produce por la incapacidad del hígado para producir glucosa a partir del glucógeno o de los aminoácidos y generalmente es bien controlada con dextrosa al 10%. La hipoglucemia severa produce efectos deletéreos en la función cerebral y miocárdica y por ese motivo es esencial la monitorización frecuente de la glucemia durante los primeros días del postoperatorio (53).

## **4. EVOLUCIÓN, PRONÓSTICO Y MORTALIDAD.**

El hígado es un órgano central que puede funcionar sólo con un 20% de su capacidad. De hecho, el hígado es uno de los últimos órganos que se afectan en el fallo multiorgánico. En los pacientes críticos, la aparición de fallo hepático es un factor de mal pronóstico con elevada mortalidad (50).

Existen dos tipos de alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca:

- Alteración precoz: Existe fundamentalmente un aumento de las transaminasas. Es una alteración generalmente reversible si mejora el estado hemodinámico.
- Alteración tardía: Ocurre 10-14 días más tarde. Puede tener relación con el shock precoz, pero a veces es secundaria a un proceso séptico. Existe un aumento importante de bilirrubina y su pronóstico es peor (50).

# **HIPÓTESIS**

## **Y**

# **OBJETIVOS**

## **HIPÓTESIS**

Las múltiples alteraciones hemodinámicas, respiratorias e inflamatorias, que ocurren durante la cirugía y en el postoperatorio de la cirugía cardíaca en niños pueden producir una alteración de la función hepática. El daño hepático puede estar relacionado con complicaciones de otros órganos y ser un factor de riesgo de fallo multiorgánico y mortalidad.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal de este estudio ha sido analizar prospectivamente la incidencia e importancia de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, ya que no existe ningún estudio prospectivo en niños.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Analizar los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños.
2. Estudiar la relación entre la disfunción hepática y otras alteraciones que aparecen en el postoperatorio de cirugía cardíaca como el shock, la patología pulmonar, la insuficiencia renal y la infección.
3. Analizar la relación entre la alteración hepática y la mortalidad.

**PACIENTES**

**Y**

**MÉTODOS**

## **UNIDAD DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO**

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid. La UCIP tiene 10 camas distribuidas en tres habitaciones; una habitación de agudos que consta de 6 camas, una habitación de aislados y una habitación de intermedios con tres puestos. La unidad tiene capacidad material, técnica y de personal para tratar a todo tipo de pacientes médicos y quirúrgicos desde recién nacidos hasta los dieciséis años.

La unidad está atendida por una plantilla médica con un jefe de sección y cinco médicos adjuntos que garantizan la asistencia continuada las veinticuatro horas del día, y una plantilla de enfermería que trabaja en tres turnos.

En la unidad ingresan unos 400 pacientes al año, 60% quirúrgicos y 40% médicos. El número de cirugías cardíacas al año es aproximadamente de 120 pacientes.

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio prospectivo en 232 niños sometidos a cirugía cardíaca entre Noviembre de 1993 a Diciembre de 1995. El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del hospital. Ningún paciente tenía historia previa de enfermedad hepática y la coagulación preoperatoria fue normal. La inducción anestésica fue realizada con fentanilo y midazolam. En ningún caso se utilizó halotano o enflurano durante la cirugía. En el periodo postoperatorio, todos los pacientes fueron tratados por el mismo equipo de cuidados intensivos pediátricos con un médico de plantilla de presencia física 24 horas al día, siguiendo un protocolo terapéutico previamente establecido.

En todos los pacientes, se realizaron extracciones analíticas al ingreso del paciente en la UCIP, a las 24, 48 horas y a los siete días del postoperatorio. Según la evolución clínica, los controles analíticos se realizaron más frecuentemente. En la hoja de recogida de datos, se registraron los datos analíticos al ingreso, 24, 48 horas, la cifra más patológica y la última determinación durante su estancia en la UCIP (tabla 4).

**TABLA 4.****HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

ESTUDIO DE ALTERACIONES HEPÁTICAS EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA EN NIÑOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: V H  
 N°HISTORIA: -----FECHA CIRUGÍA: -----  
 DIAGNÓSTICO: ----- CIRUGÍA: 1. CERRADA 2. ABIERTA  
 DURACIÓN CIRUGÍA: ----- TIEMPO EXTRACORPÓREA: -----  
 REINTERVENCIÓN: SI NO CAUSA: -----  
 SHOCK SI NO T.A. MÍNIMA: ----- DÍA: -----  
 PVC MÍNIMA: ----- DÍA: ----- MÁXIMA: ----- DÍA: -----  
 DOPAMINA: SI NO DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 DOBUTAMINA: SI NO DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 ADRENALINA: SI NO DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 ISOPROTERENOL: SI NO DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 AMRINONA: SI NO DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 OTRAS: ----- DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 ----- DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
 ----- DOSIS MÁXIMA: ----- DÍA: ----- DURACIÓN: -----  
  
 INSUFICIENCIA RENAL: SI NO MÁXIMA CREATININA: ----- DÍA: -----  
 ACLARAMIENTO CREATININA MÍNIMO: ----- DÍA: -----  
 OLIGURIA MENOR DE 0.5 cc/kg/metab/h: SI NO MÁXIMA OLIGURIA: ----- DÍA: -----  
 DIÁLISIS: SI NO CUAL: 1. HFVA 2. DP DURACIÓN DIÁLISIS: -----  
 ENFERMEDAD PULMONAR: SI NO  
 EDEMA PULMONAR: SI NO DÍA INICIAL: ----- DÍA FINAL: -----  
 NEUMOTÓRAX QUE REQUIERE DRENAJE: SI NO DÍA INICIAL: ----- DÍA FINAL: -----  
 ATELECTASIA IMPORTANTE: SI NO DÍA INICIAL: ----- DÍA FINAL: -----  
 DERRAME PLEURAL QUE REQUIERE DRENAJE: SI NO DÍA INICIAL: ----- DÍA FINAL: -----

BRONCONEUMONÍA: SI NO DÍA INICIAL: -----DÍA FINAL: -----

HIPERTENSIÓN PULMONAR: SI NO MÁXIMA P. ARTERIA PULMONAR: -----DÍA: -----

HIPOXIA:  $\text{PaO}_2 < 70$  SI NO MÍNIMA  $\text{PaO}_2$  : ----- DÍA: -----

NECESIDAD DE  $\text{FIO}_2 > 0.5$  (TRAS 12 HORAS DE POSTOPERATORIO): SI NO DURACIÓN: -----

MÁXIMA  $\text{FIO}_2$  (TRAS 12 HORAS DE POSTOPERATORIO): ----- DÍA: -----

DURACIÓN VENTILACIÓN MECÁNICA: -----

MÁXIMO PICO DE PRESIÓN: ----- DÍA: -----

MÁXIMA PEEP: -----DÍA: -----

ACIDOSIS ( $\text{pH} < 7.30$ ) SI NO MÍNIMO PH: -----DÍA: ----- MÍNIMO  $\text{CO}_3\text{H}$ : ----- DÍA:-----

T. PROTROMBINA  $< 50\%$  SI NO MÍNIMO T. PROTROMBINA: ----- DÍA: -----

T. CEFALINA ( $> 1.5$  veces el control) SI NO MÁXIMA CEFALINA: ----- DÍA: -----

FIBRINÓGENO  $< 150$  mg/dl SI NO MÍNIMO FIBRINÓGENO: -----DÍA: -----

PLAQUETAS  $< 75.000$  SI NO MÍNIMAS PLAQUETAS: -----DÍA: -----

P DF  $> 40$  SI NO DÍA: -----

TRANSFUSIONES: NÚMERO

CONCENTRADO DE HEMATÍES: -----

PLASMA: -----

PLAQUETAS: -----

CRIOPRECIPITADO: -----

INFECCIÓN: SI NO LOCALIZACIÓN: -----DÍA INICIO: -----

N. PARENTERAL: SI NO DÍA INICIO: ----- DÍA FINAL: -----

DROGAS HEPATOTÓXICAS: DÍA INICIO DÍA FINAL

-----

-----

-----

MORTALIDAD: SI NO CAUSA: ----- DÍA: -----

AUTOPSIA: SI NO INFORME HISTOLÓGICO HÍGADO: -----

**ANALÍTICA FUNCION HEPÁTICA**

<b>DÍA</b>	<b>Al ingreso</b>	<b>A las 24 horas</b>	<b>A las 48 horas</b>	<b>Última</b>
------------	-------------------	-----------------------	-----------------------	---------------

-----  
AST-----  
ALT-----  
GGT-----  
F.A.-----  
BT-----  
BI-----  
CREATININA-----  
UREA-----  
T. PROTROMBINA-----  
T. CEFALINA-----  
FIBRINÓGENO-----  
AMILASA-----  
MAGNESIO-----  
GLUCEMIA  
-----

\* Shock: Hipotensión importante o necesidad de expansión importante con volumen y perfusión de drogas vasomotoras a dosis elevadas para mantener hemodinámica.

\* Día: Apuntar el día de postoperatorio en que ocurre la alteración.

\* Dosis de inotrópicos: en microgramos/kg/min.

\* Diuresis: en cc/kg metabólico/hora. Mínima: Hacer la media horaria del día que menos ha orinado.

Se analizaron los parámetros bioquímicos mediante HITACHI SYS 2 BH/HITACHI: 717/737/911: AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, glucemia, urea, creatinina, magnesio, actividad de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno. Se registró la presencia de un tiempo de protrombina menor del 50% y la mínima actividad de protrombina, el tiempo de cefalina mayor de 1.5 veces el control y el máximo tiempo de cefalina, el fibrinógeno menor de 150 mg/dl y el mínimo fibrinógeno, las plaquetas menores de 75.000 y la menor cifra de plaquetas.

Se registraron los siguientes datos; edad, sexo, tipo de cardiopatía, tipo y duración de la cirugía, duración de la circulación extracorpórea, reintervención y causa de ésta. También se analizaron la presencia de shock, insuficiencia renal, alteración pulmonar (edema pulmonar, neumotórax, atelectasia, derrame pleural, bronconeumonía e hipertensión pulmonar), acidosis, número de transfusiones de concentrado de hematíes, plasma y plaquetas, infección y su localización, administración de nutrición parenteral y de fármacos hepatotóxicos y la mortalidad y causas de ésta.

### **Criterios diagnósticos**

- **Alteración hepática:** Se consideró alteración hepática si la ALT era mayor o igual a 100 UI/l (aunque los límites de normalidad de la ALT en nuestro laboratorio son de 40 UI/l). No se consideraron los niveles de AST para el diagnóstico de la alteración hepática porque frecuentemente están elevados en el postoperatorio de cirugía cardíaca por afectación miocárdica, muscular y/o hemólisis.
- **Ictericia:** La ictericia se clasificó como leve si la bilirrubina era de 2-6 mg/dl y moderada-severa si era mayor de 6 mg/dl.
- **Puntuación de daño hepático (PDH):** También se calculó una puntuación de daño hepático (26), que cuantifica la alteración hepática, mediante la valoración de tres parámetros; la ALT, la actividad de protrombina y la bilirrubina total (tabla 5).

**TABLA 5. PUNTUACIÓN DE DAÑO HEPÁTICO (PDH)**

	0	1	2	3	4
ALT (UI/L)	<100	100-1000	>1000-2000	>2000-3000	> 3000
BT (mg/dl)	<1.5	1.5-2	>2-4	>4-6	> 6
AP (%)	>50	40-50	30-39	20-29	< 20

BT (bilirrubina total), AP (actividad de protrombina)

PDH	ALTERACIÓN HEPÁTICA
0 - 2	No daño o daño hepático leve
3 - 5	Daño hepático moderado
6 - 12	Daño hepático severo

- **Shock:** Definido como hipotensión (tensión arterial sistólica menor de 2DS para su edad) que precisó tratamiento con expansión de volumen y/o apoyo inotrópico con dopamina más de 20 mcg/kg/min y/o adrenalina mayor de 0.3 mcg/kg/min. En caso de existir shock se registró la tensión arterial sistólica mínima, PVC mínima y máxima y los días en que se presentaron. También se anotó la utilización o no de inotrópicos y otros fármacos vasoactivos (dopamina, dobutamina, adrenalina, isoproterenol, amrinona, milrinona, prostaglandina, nitroprusiato, nitroglicerina) y su dosis máxima.
- **Alteración renal:** Definida como una concentración de creatinina sérica dos veces por encima del valor normal, oliguria menor de 0.5 cc/kg/hora y/o la necesidad de técnicas de

depuración extrarrenal. Si el paciente presentaba insuficiencia renal, se anotó el valor y el día de la máxima creatinina, el aclaramiento mínimo de creatinina y su fecha, si presentó o no oliguria menor de 0.5 cc/kg metabólico/hora y cuál fue y cuando presentó la máxima oliguria. Si fue necesario realizar técnicas de depuración extrarrenal, se anotó el tipo de técnica realizada y su duración.

- **Enfermedad pulmonar:** Se consideró alteración pulmonar la aparición durante el postoperatorio de neumotórax o derrame pleural que precisara drenaje, atelectasia, infección broncopulmonar, edema o hipertensión pulmonar. Se anotó la necesidad de  $FiO_2$  mayor de 0.5 tras 12 horas de postoperatorio, la hipoxemia ( $PaO_2$  menor de 70 mmHg), la duración de la ventilación mecánica, el máximo pico de presión y de PEEP y la presencia de acidosis ( $pH < 7.30$ ).
- **Coagulopatía:** De los parámetros de coagulación se consideraron significativamente alterados la actividad de protrombina menor del 50%, el tiempo de cefalina mayor de 1.5 veces el control, el fibrinógeno menor de 150 mg/dl y las plaquetas menores de 75.000/ml.

El análisis estadístico de los resultados se realizó en la Unidad de Investigación del Servicio de Medicina Preventiva y Garantía de Calidad del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se analizó la relación entre la alteración hepática y cada una de las variables mediante análisis bivalente, utilizando la T de Student para comparar las variables cuantitativas con las variables cualitativas de dos categorías, análisis de la varianza de una vía (ANOVA) cuando se compararon variables cuantitativas con variables cualitativas de tres categorías y ANOVA de medidas repetitivas para el estudio de la evolución de la AST y ALT. Se realizó análisis multivariante mediante regresión logística con el método “Enter” para el estudio de los factores de riesgo de alteración hepática y mortalidad. El ajuste del

modelo se realizó mediante el método de Hosmer-Lemeshow y posteriormente se realizó validación interna del modelo mediante la realización de la curva COR ("receiver operating characteristic").

# **RESULTADOS**

# **ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL**

## **1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Se estudiaron 232 pacientes, de edades entre recién nacidos y 17 años, con una media (DS) de 2.9 (3.8) años, rango 0.1-17 años. 135 (58.2%) eran niños y 97 (41.8%) niñas. La distribución por grupos de edad fue la siguiente : < 1 año: 111 pacientes (47.8%), 1-4 años: 76 pacientes (32.8%), 5-10 años: 29 (12.5%) pacientes, >10 años: 16 (6.9%) pacientes. Ningún paciente tenía historia previa de enfermedad hepática y la coagulación preoperatoria fue normal. En ningún caso se utilizó halotano o enflurano durante la cirugía.

## **2. CARDIOPATÍAS**

Los pacientes se clasificaron en 9 grupos diagnósticos. El grupo más amplio fue el de las cardiopatías complejas, un 31% del total. La cirugía en este grupo de pacientes fue en un 48.6% realizada en niños menores de un año (tabla 6).

## **3. TIPO DE CIRUGÍA**

La cirugía fue cerrada en 139 niños (59.9%) y abierta o con circulación extracorpórea en 93 (40.1%).

## **4. DURACIÓN DE LA CIRUGÍA Y TIEMPO DE EXTRACORPÓREA**

El tiempo de cirugía se pudo conocer en 150 pacientes, siendo la duración media de 210.1 (83.1) minutos, con un rango de 5 a 455 minutos. El tiempo de extracorpórea sólo se pudo obtener en 81 pacientes, con una media de 72.1 (50.1) minutos y un rango de 10 a 310 minutos.

**TABLA 6. FRECUENCIA DE LAS CARDIOPATÍAS. DISTRIBUCIÓN POR EDADES**

<b>CARDIOPATÍA</b>	<b>Nº (%)</b>	<b>&lt; 1 AÑO</b>	<b>1-4 A.</b>	<b>5-10 A.</b>	<b>&gt;10 A.</b>
<b>C.Complejas</b>	72 (31%)	35 (48.6%)	23 (31.9%)	8 (11.1%)	6 (8.3%)
<b>CIV</b>	26 (11.2%)	14 (53.8%)	11 (42.3%)	1 (3.8%)	
<b>CIA</b>	40 (17.2%)		19 (47.5%)	17 (42.5%)	4 (10%)
<b>D-TGA</b>	24 (10.3%)	22 (91.4%)	1 (4.3%)		1 (4.3%)
<b>T.Fallot</b>	22 (9.5%)	8 (36.4%)	14 (63.6%)		
<b>Canal AV</b>	21 (9.1%)	19 (90.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	
<b>Co. Aorta</b>	18 (7.8%)	10 (55.6%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
<b>E.aórtica</b>	6 (2.6%)		1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)
<b>D.A.P</b>	3 (1.3%)	3 (100%)			

C. Complejas (cardiopatías complejas), CIV (comunicación interventricular), CIA (comunicación interauricular), D-TGA (transposición de grandes arterias), T. Fallot (tetralogía de Fallot), Canal AV (canal aurículoventricular), Co. Aorta (coartación de aorta), E. Aórtica (estenosis aórtica), D.A.P (ductus arterioso persistente).

## **5. REINTERVENCION**

19 niños de los 232, fueron reintervenidos (8.3%). Las causas de la reintervención vienen recogidas en la tabla 7.

**TABLA 7. CAUSAS DE REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**

CAUSAS DE REINTERVENCIÓN	Nº	%
Problema quirúrgico	9	3.9%
Sangrado	4	1.7%
Derrame-taponamiento cardiaco	2	0.9%
Patología pulmonar	2	0.9%
Cierre de tórax	2	0.9%

## 6. SHOCK Y ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VASOACTIVOS

De los 232 pacientes, 60 (25.9%), presentaron shock en algún momento de su estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. La tensión arterial sistólica mínima fue de 63 (19) mmHg con un rango de 10 a 97.7 mmHg. La PVC mínima fue de de 3.9 (2.6), con un rango de 1 a 14 mmHg.

- Un 84.9% de los niños (197), requirieron dopamina en algún momento del postoperatorio, siendo la dosis máxima de dopamina de 12.6 (8.7), con un rango de 3 a 60 ug/kg/min.
- 52 pacientes necesitaron dobutamina (22.4%), con una dosis máxima de 9.2 (3.7) ug/kg/min y rango de 2 a 20 ug/kg/min.

- La adrenalina se administró en 42 niños (18.1%), con una dosis máxima de 1.1 (1.7) ug/kg/min y rango de 0.1 a 8 ug/kg/min.
- El isoproterenol se utilizó en 15 niños (6.5%), dosis máxima de 0.2 (0.3) ug/kg/min (rango de 0.04 a 0.9 ug/kg/min).
- La amrinona, fue administrada en 31 niños (13.4%), dosis máxima de 8.7 (2) ug/kg/min, con un rango de 4 a 10 ug/kg/min.
- La milrinona se administró en 51 niños (22%). La dosis máxima fue de 0.5 (0.1) ug/kg/min, rango de 0.2 a 0.8 ug/kg/min.
- La PGE<sub>1</sub> se administró en 22 pacientes (9.5%), dosis máxima 0.09 (0.06) ug/kg/min (rango 0.01 a 0.08 ug/kg/min).
- El nitroprusiato fue infundido en 9 pacientes (3.9%). La dosis máxima fue de 3.8 (1.7) ug/kg/min (1 a 5 ug/kg/min).

El número de pacientes que recibieron cada fármaco y la duración de administración de cada uno de ellos viene recogido en la tabla 8.

## **TABLA 8.**

### **DURACIÓN DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS VASOACTIVOS**

FÁRMACOS	NÚMERO DE PACIENTES %	MEDIA (DS)	RANGO
Dopamina	197 (84.9%)	12.6 (8.7)	1-69 días
Dobutamina	52 (22.4%)	9.2 (3.7)	1-18 días
Adrenalina	42 (18.1%)	1.1 (1.7)	1-21 días
Isoproterenol	15 (6.5%)	0.2 (0.3)	1-13 días
Amrinona	31 (13.4%)	8.7 (2)	1-15 días
Milrinona	51 (22%)	0.5 (0.1)	1-85 días
PGE <sub>1</sub>	22 (9.5%)	0.09 (0.06)	1-31 días
Nitroprusiato	9 (3.9%)	3.8 (1.7)	1-5 días

## 7. INSUFICIENCIA RENAL

La creatinina máxima en los 232 pacientes fue de 0.8 (0.6) mg/dl. El aclaramiento mínimo de creatinina fue de 28.1 (23.4) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La diuresis mínima en la población global fue de 1.7 (1.2) ml/kg/h.

16 pacientes (6.9%) presentaron insuficiencia renal y en un 5.6 % de pacientes (13) se observó una oliguria menor de 0.5 ml/kg/h. 9 niños (un 3.9%) requirieron técnicas de depuración extrarrenal, 8 de ellos (3.4%) hemofiltración arteriovenosa y un paciente (0.4%) diálisis peritoneal. La duración de la diálisis fue de 2.8 (2.1) días, con un rango de 1 a 7 días.

## 8. ALTERACIÓN PULMONAR

109 niños, un 47%, presentaron alguna alteración pulmonar durante el postoperatorio.

La tabla 9 recoge la incidencia de las alteraciones pulmonares.

**TABLA 9. INCIDENCIA DE LAS ALTERACIONES PULMONARES**

PATOLOGÍA PULMONAR	NÚMERO DE PACIENTES	%
Edema pulmonar	27	11.6
Neumotórax	29	12.5
Atelectasia	54	23.3
Derrame pleural	23	9.9
Bronconeumonía	31	13.4
Hipertensión pulmonar	21	9.1

El valor máximo de la presión arterial pulmonar fue 57.2 (18.6) mmHg. 99 pacientes (42.7%) presentaron PaO<sub>2</sub> arterial menor de 70 mmHg. La PaO<sub>2</sub> mínima fue de 47.6 (11.7) mmHg, con un rango de 15 a 68 mmHg. 109 pacientes (47 %) precisaron una FiO<sub>2</sub> mayor de 0.5 tras 12 horas de postoperatorio, con una duración media de 7.8 (13.4) días. La máxima FiO<sub>2</sub> tras 12 horas de postoperatorio fue de 0.8 (15.7), con un rango de 0.3 a 1.

La duración de la ventilación mecánica fue de 5.6 (10.7) días, con un rango de 1 a 85 días. El máximo pico de presión fue de 27.7 (7.1) mmHg (17-60) y la PEEP máxima fue de 4.5 (2.9) mmHg, con un rango de 1 a 14 mmHg.

## 9. ACIDOSIS

109 pacientes (47%) presentaron un pH menor de 7.30. El mínimo pH fue de 7.2 (0.1), con un rango de 6.10 a 7.29 y el mínimo bicarbonato de 16.5 (3.5) mEq/l con un rango de 2 a 29 mEq/l.

## 10. COAGULACIÓN

La actividad de protrombina fue menor del 50% en 82 pacientes (35.3%). La mínima actividad de protrombina fue de 49.7 % (16), con un rango de 9 a 93%. El tiempo de cefalina fue mayor de 1.5 veces el control en 72 casos (31%), con una cefalina máxima de 3.4 (3.7) sobre el control y rango 0.8 hasta infinito (no coagulable). 78 pacientes presentaron fibrinógeno menor de 150 mg/dl (33.6 %) y 40 pacientes (17.2%) plaquetas menores de 75.000. El mínimo recuento plaquetario fue de 43.100 (21.800) y el rango de 4.000 a 74.000 plaquetas.

## 11. TRANSFUSIONES

**11.a. Concentrado de Hematíes:** 43 pacientes (18.5%) no recibieron ninguna transfusión de hematíes, 147 pacientes (63.3 %) recibieron  $\leq 2$  concentrados de hematíes y 42 pacientes (18.1%) recibieron más de 2 concentrados de hematíes. La media de transfusiones de concentrados de hematíes fue de 1.5 (1.6), con un rango de 0 a 11 concentrados de hematíes.

**11.b. Plasma fresco congelado (PFC):** 110 pacientes (47.4%) no recibieron transfusiones de PFC, 105 (45.2 %) recibieron  $\leq 2$  unidades de plasma fresco congelado y 17 pacientes (7.3%) precisaron más de 2 unidades de plasma fresco congelado. La media de unidades de plasma fresco congelado transfundidas fue de 0.9 (1.2), con un rango de 0 a 11 unidades.

**11.c. Plaquetas :** 207 niños (89.2%) no necesitaron ninguna transfusión de plaquetas, 21 (9%) recibieron  $\leq 2$  unidades de plaquetas y 1.7% (4) precisaron más de 2 unidades de plaquetas. La media de unidades de plaquetas transfundidas fue de 0.1 (0.6) unidades, con un rango de 0 a 4 unidades.

**11.d. Crioprecipitado:** 2 pacientes (0.9%) precisaron una unidad de crioprecipitado y 3 (1.3%) dos unidades de crioprecipitado.

## 12. INFECCIÓN

56 niños (24.1%) presentaron algún tipo de infección durante el postoperatorio de cirugía cardiaca. La localización de estas infecciones viene recogida en la tabla 10.

**TABLA 10. LOCALIZACIÓN DE LAS INFECCIONES**

LOCALIZACION	NUMERO	(%)
<b>Pulmonar</b>	37	(15)
<b>Sepsis</b>	8	(3.4)
<b>Urinaria</b>	6	(2.6)
<b>Catéter</b>	3	(1.3)
<b>Tracto respiratorio</b>	1	(0.4)
<b>Sin foco</b>	2	(0.9)

### 13. NUTRICIÓN PARENTERAL

83 niños (35.8%) recibieron durante su estancia en la UCIP nutrición parenteral a partir del tercer día de postoperatorio.

### 14. DROGAS HEPATOTÓXICAS

41 niños (56.4%) recibieron durante su estancia en UCIP alguno de los fármacos hepatotóxicos recogidos en la tabla 11.

**TABLA 11. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS**

<b>FARMACOS HEPATOTÓXICOS</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Amrinona</b>	29	12.5%
<b>Amiodarona</b>	5	2.2%
<b>Ciclosporina</b>	7	3%

### 15. MORTALIDAD

24 pacientes, un 10.3%, fallecieron durante el postoperatorio. Las causas de la mortalidad se reflejan en la tabla 12.

TABLA 12. CAUSAS DE MORTALIDAD

MORTALIDAD	N°	%
Shock cardiogénico	11	45.8
Insuficiencia respiratoria refractaria	3	12.5
Fallo multiorgánico	10	41.7

## 16. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En las figuras 3 a 11 se visualizan la evolución de los parámetros analíticos en los 232 pacientes.

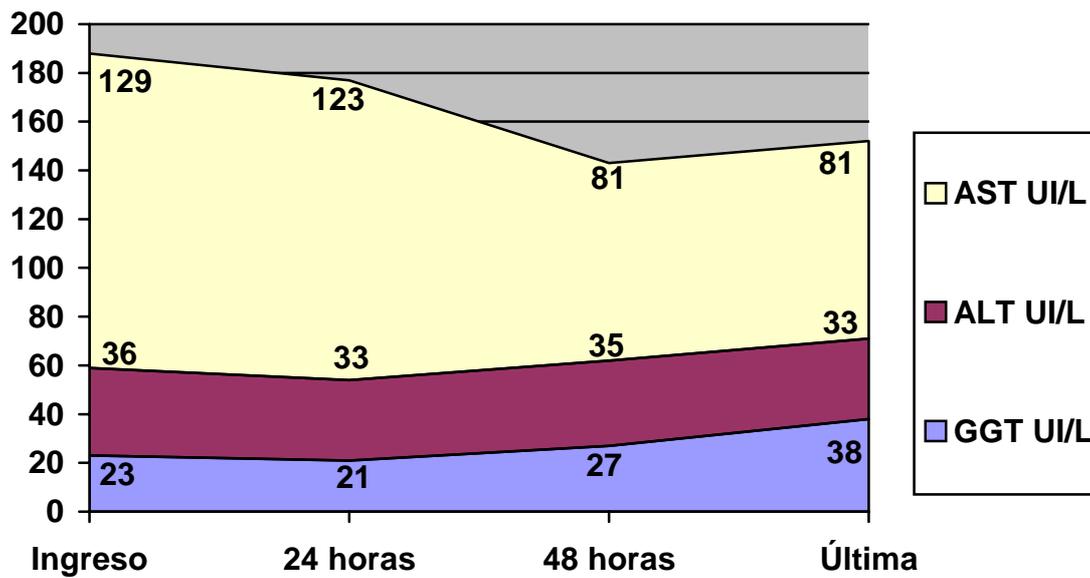


Figura 3. Evolución de la AST, ALT y GGT en los 232 pacientes. En los 232 pacientes no existieron modificaciones de la ALT durante los tres primeros días del postoperatorio.

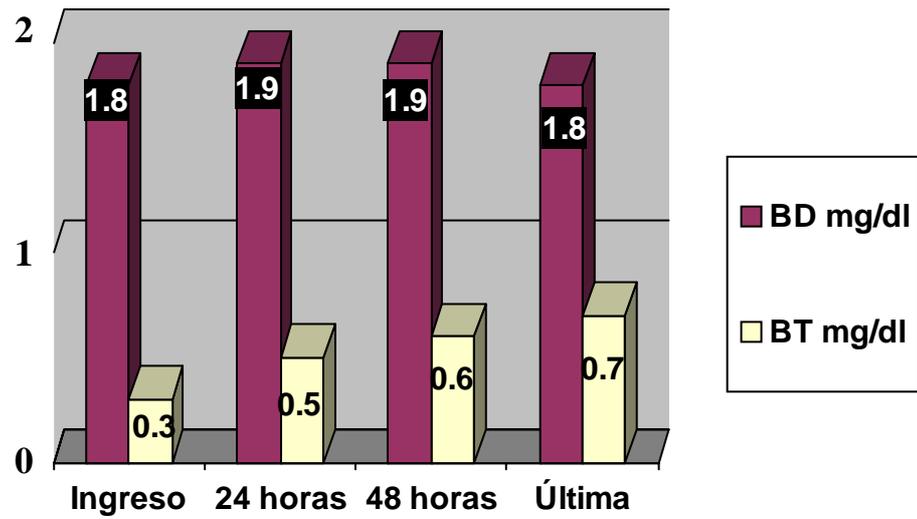


Figura 4. Evolución de la bilirrubina directa (BD) y bilirrubina total (BT) en los 232 pacientes. No existieron cambios significativos.

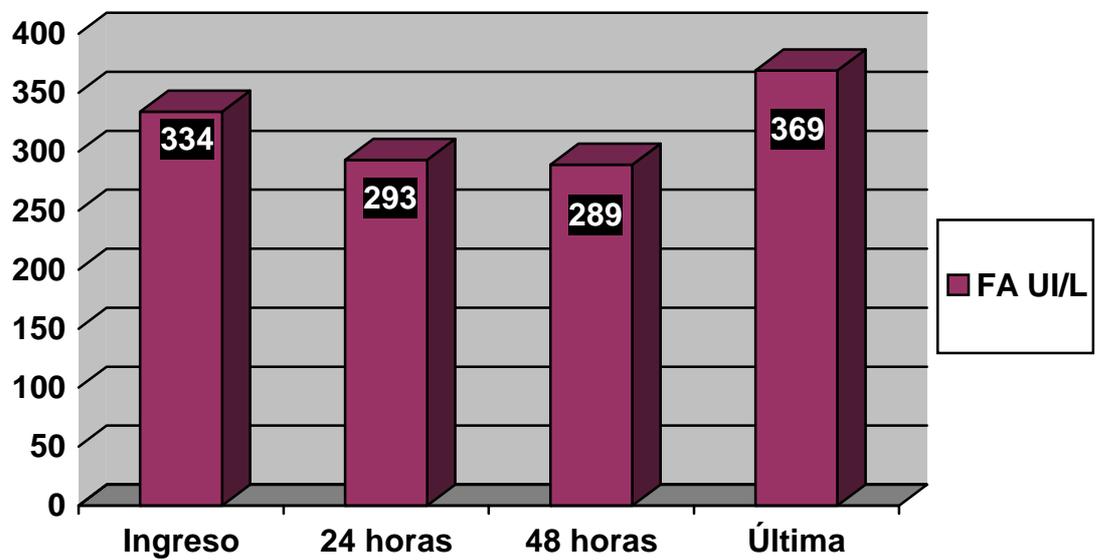


Figura 5. Evolución de la fosfatasa alcalina en los 232 pacientes. No existieron cambios significativos.

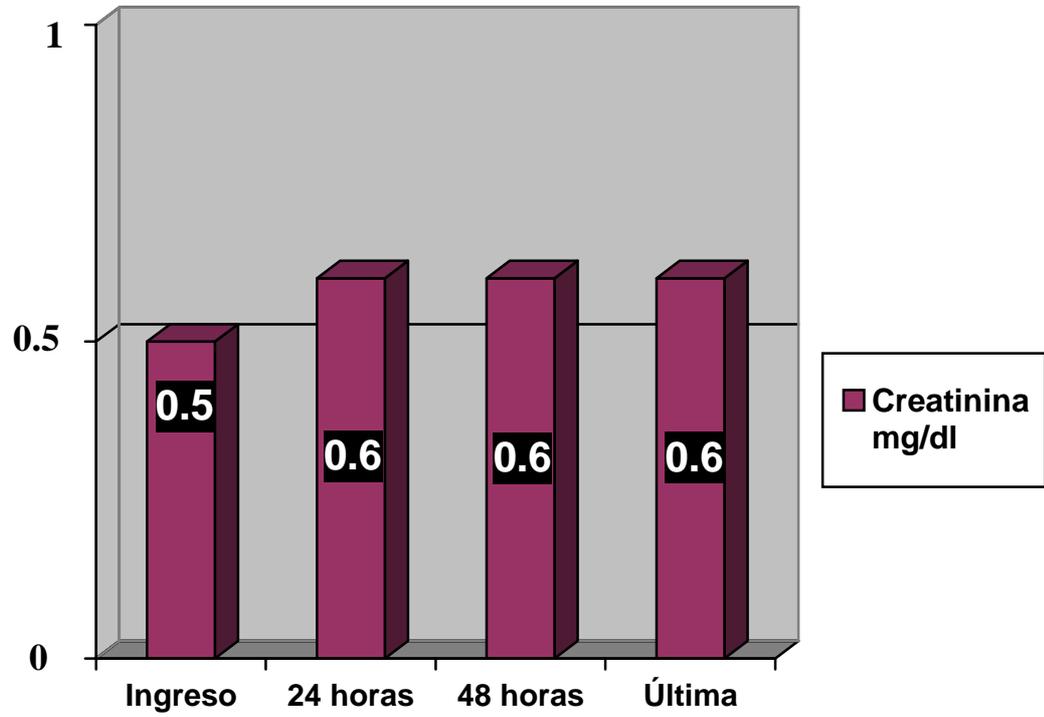


Figura 6. Evolución de la creatinina (mg/dl). No existieron cambios significativos.

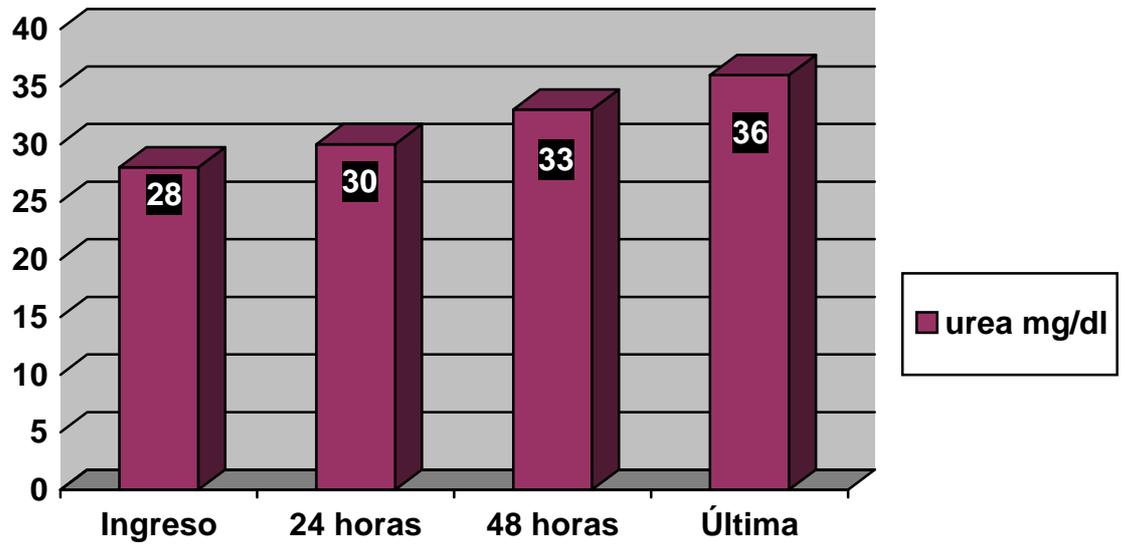
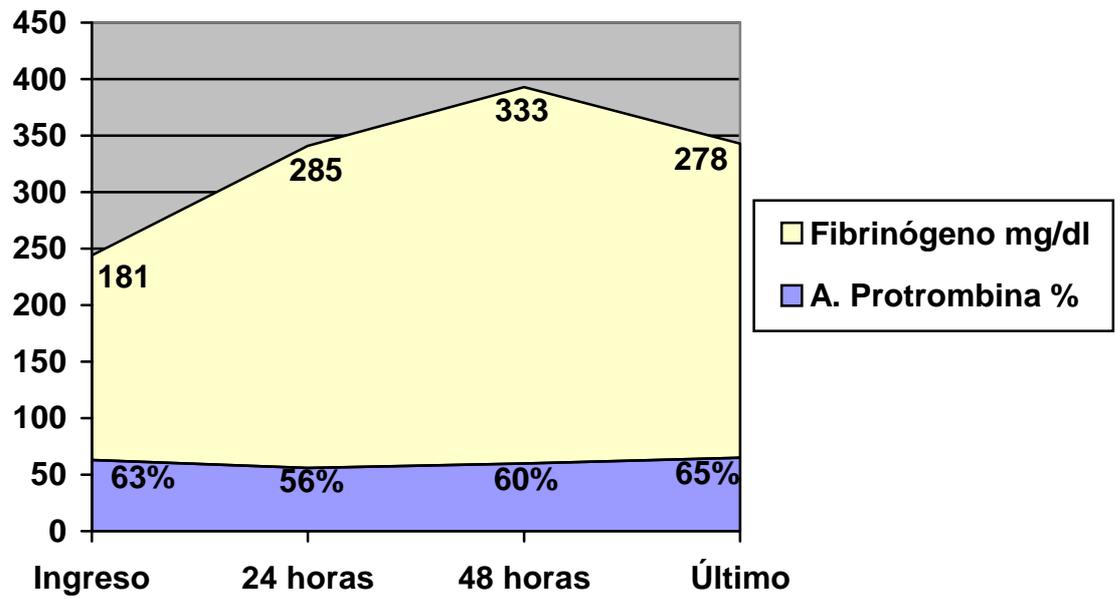
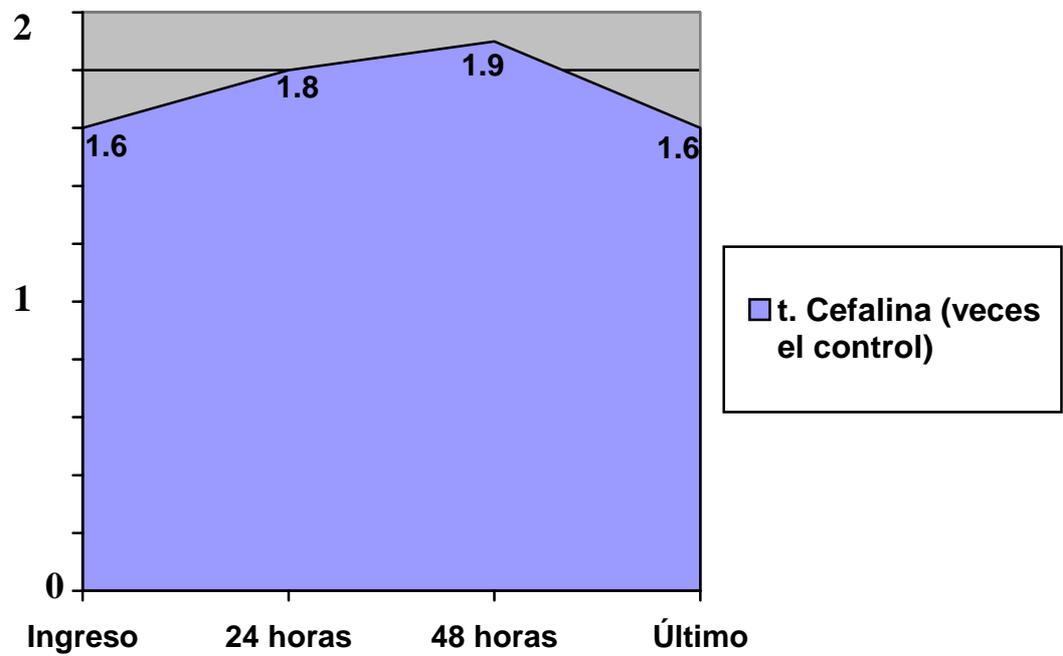


Figura 7. Evolución de la urea (mg/dl). No existieron cambios significativos.



Figuras 8 y 9. Evolución de los parámetros de coagulación. No existieron cambios significativos.



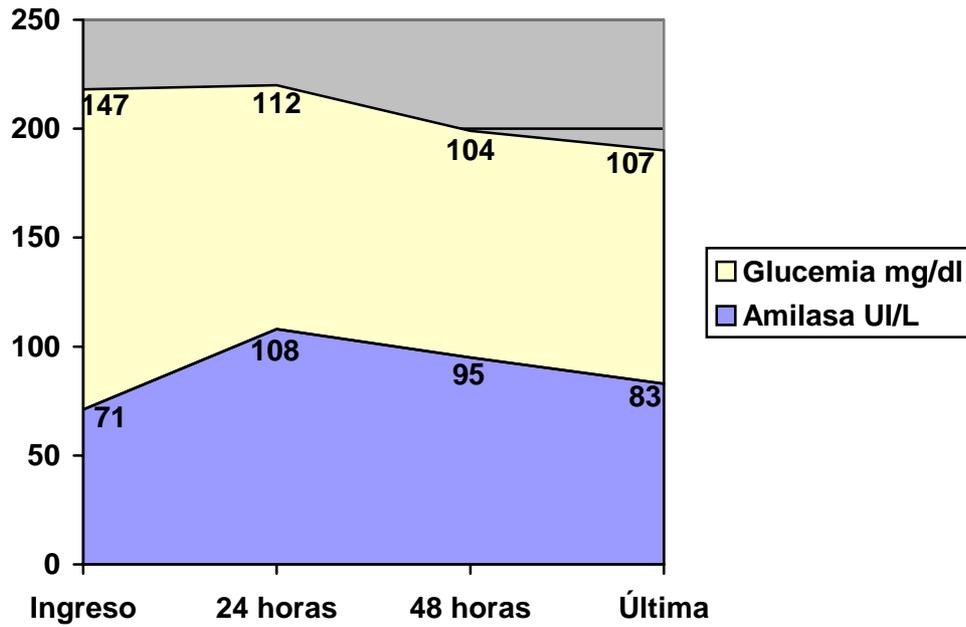


Figura 10. Evolución de los valores de glucemia (mg/dl) y amilasa (mg/dl).

No existieron cambios significativos.

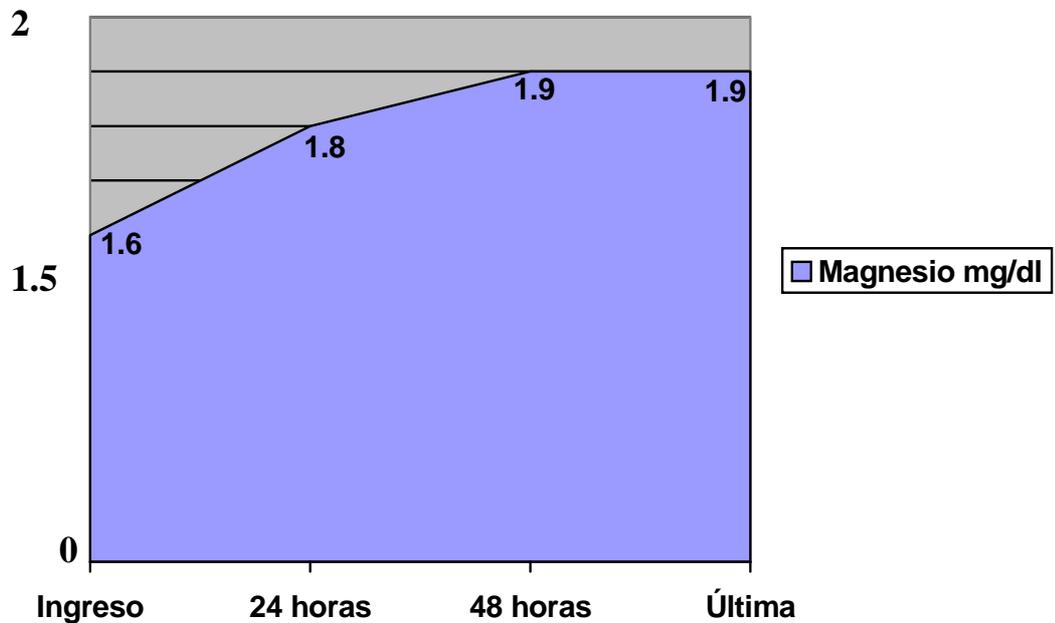


Figura 11. Evolución del magnesio en los 232 pacientes. No existieron cambios significativos.

## 17. ALTERACIONES HEPÁTICAS

La tabla 12 resume la incidencia de las alteraciones hepáticas y la tabla 14 muestra la distribución de los pacientes según la puntuación de daño hepático (PDH).

21 pacientes, un 9.3 %, presentaron una ALT > 100 UI/L (rango 108 – 1450 UI/L) y 68 , un 29.3 %, presentaron una puntuación de daño hepático moderado o severo.

**TABLA 13. INCIDENCIA DE ALTERACIONES HEPÁTICAS**

ALTERACIÓN HEPATICA	Nº	%
ALT > 100 UI/L	21	9.3
ALT > 1000 UI/L	2	0.9
GGT > 100 UI/L	26	11.2
Bilirrubina total > 2 mg/dl	102	44
Bilirrubina indirecta > 2 mg/dl	80	34.5
Bilirrubina directa > 2 mg/dl	17	7.3
Hipoglucemia < 60 mg/dl	20	8.6

**TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA PUNTUACIÓN DE DAÑO HEPÁTICO**

DAÑO HEPÁTICO	Nº	%
LEVE (0 -2)	164	70.7
MODERADO (3 -5)	53	22.8
SEVERO (6-12)	15	6.5

En los pacientes con ALT > 100 UI/L existió un descenso significativo entre los valores a su ingreso en la UCIP y a las 48 horas de su ingreso (  $p = 0.005$  ) (figura 12).

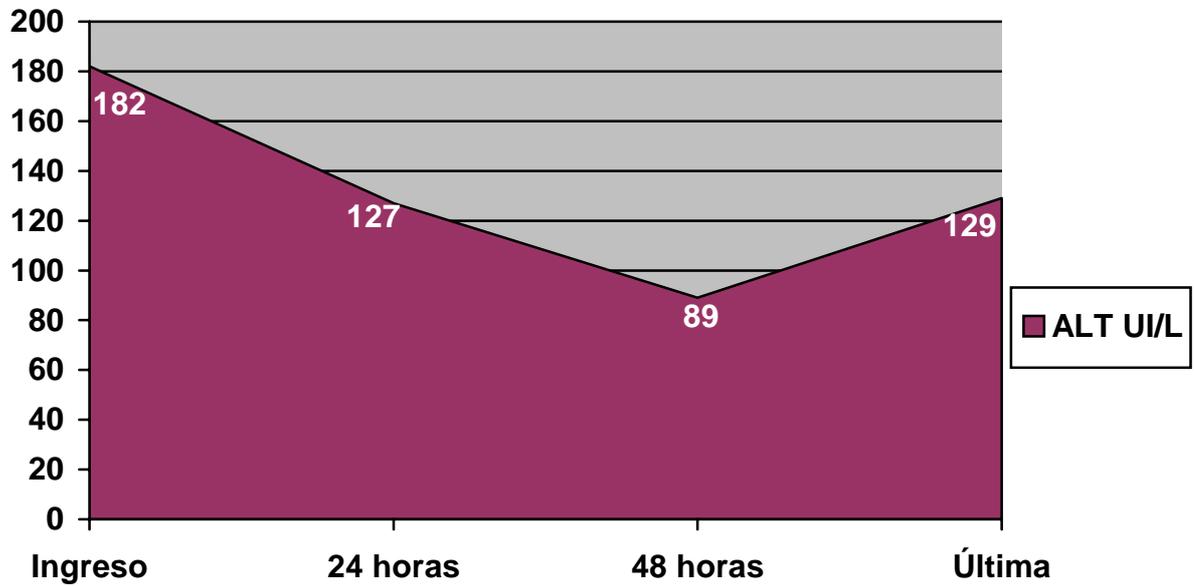


Figura 12. Evolución de la ALT en los pacientes con ALT > 100 UI/L.

## 18. OTRAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

14 pacientes, un 6%, tuvieron niveles de amilasa mayores de 250 mg/dl y 42 niños (18.1 %) presentaron niveles de magnesio menores de 1.7 mg/dl.

# **RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS (ELEVACIÓN DE ALT Y PUNTUACIÓN DE DAÑO HEPÁTICO) CON OTRAS VARIABLES**

## **1. EDAD Y SEXO**

La edad de los pacientes con una ALT > 100 UI/L, 1.5 (2.7) años y con una PDH moderada o severa, 1.9 (3.4) años, fue significativamente menor que la de los niños con ALT < 100 UI/L 3.1 (3.8) años y los que presentaron una PDH leve 3.3 (3.8) años,  $p = 0.02$  y  $p = 0.01$  respectivamente.

No existieron diferencias significativas en la incidencia de ALT >100 UI/L entre ambos sexos (niños 61.9 %, niñas 38.1 %). Aunque la puntuación de daño hepático de los varones 2 (2) fue superior al de las niñas 1.4 (2), las diferencias no alcanzaron significación estadística.

## **2. TIPO DE CARDIOPATÍA**

La incidencia de ALT > 100 UI/L y la puntuación de daño hepático en relación con el tipo de cardiopatía viene reflejada en la tabla 15. Los pacientes con D-TGA, coartación de aorta y canal aurículo-ventricular fueron los que presentaron mayor incidencia de ALT > 100 UI/L y los niños con D-TGA fueron los que presentaron mayor puntuación de daño hepático ( $p = 0.03$ ).

**TABLA 15. ALTERACIONES HEPÁTICAS SEGÚN LAS CARDIOPATÍAS**

<b>CARDIOPATÍA</b>	<b>PDH</b>		<b>% PACIENTES</b>
	<b>MEDIA</b>	<b>(DS)</b>	<b>ALT &gt; 100 UI/L</b>
<b>C.Complejas</b>	1.9	(1.94)	11.1%
<b>CIV</b>	1.7	(1.97)	0
<b>CIA</b>	0.8	(1.24)	2.5%
<b>D-TGA</b>	3.4	(1.72)	20.8%
<b>T.Fallot</b>	1.6	(1.99)	0
<b>Canal AV</b>	2.1	(2.48)	14.3%
<b>Co aorta</b>	1.9	(3.19)	22.2%
<b>E.aórtica</b>	0.5	(0.84)	0
<b>DAP</b>	0		0

C. Complejas (cardiopatías complejas), CIV (comunicación interventricular), CIA (comunicación interauricular), D-TGA (transposición de grandes arterias), T. Fallot (tetralogía de Fallot), Canal AV (canal aurículoventricular), Co. Aorta (coartación de aorta), E. aórtica (estenosis aórtica), D.A.P (ductus arterioso persistente).

### **3. TIPO DE CIRUGÍA**

No existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con ALT > 100 UI/L de las cirugías cerradas 9.4 % (13) y de las cirugías abiertas 8.6 % (8) ( $p = 0.5$ ); ni en la puntuación de daño hepático de las cirugías cerradas, 1.9 (1.9) y abiertas 1.5 (2.2).

#### 4. DURACIÓN DE LA CIRUGÍA

No existieron diferencias en la duración de la cirugía entre los pacientes que presentaron ALT > 100 UI/L 200 (95.4) minutos y los pacientes con ALT < 100 UI/L, 211 (82) minutos,  $p = 0.06$ .

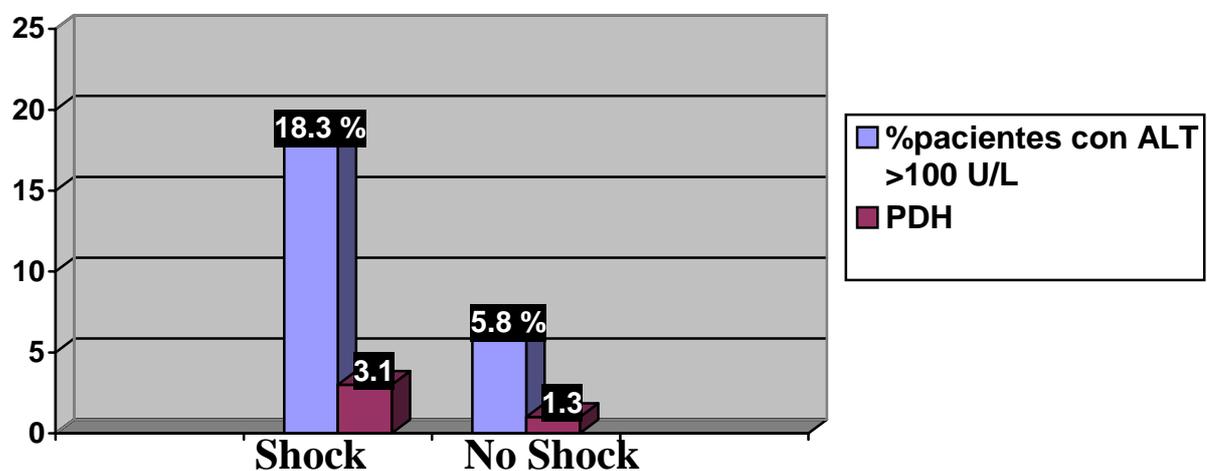
#### 5. REINTERVENCIÓN

Los pacientes reintervenidos presentaron una mayor incidencia de ALT > 100 UI/L (21%) y una puntuación de daño hepático superior 3.2 (2.3), que los niños no reintervenidos, porcentaje de ALT > 100 UI/L (8 %) y PDH 1.6 (2.0),  $p = 0.05$  y  $p = 0.01$  respectivamente.

#### 6. SHOCK

Un 18.3 % de los pacientes con shock tuvieron una ALT > 100 UI/L frente a un 5.8 % de los pacientes sin shock ( $p = 0.004$ ). La PDH de los niños con shock 3.1 (2.3) fue significativamente más elevada que la los pacientes sin shock 1.3 (1.7) ( $p = 0.0001$ ).

Figura 13. Relación entre las alteraciones hepáticas y el shock.



Los pacientes con ALT > 100 UI/L presentaron una TA mínima de 51.5 (14.7) mmHg, que fue significativamente menor que la de los pacientes con ALT < 100 UI/L, 64 (19.7) mmHg ( $p = 0.02$ ). La PVC máxima fue mayor en los pacientes con ALT > 100 UI/L 13.2 (8.5) que en el resto de los pacientes 11.4 (4.4) mmHg, pero la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0.2$ ). La PVC de los pacientes con PDH moderada o severa 18.4 (8.5) mmHg fue más elevada que la de los pacientes con PDH leve, 11.1 (4) mmHg,  $p = 0.03$ .

## **7. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VASOACTIVOS**

Los pacientes que precisaron dopamina y adrenalina presentaron una mayor incidencia de ALT > 100 UI/L y una PDH mayor que los que no recibieron estos fármacos (tabla 16). No existieron diferencias en las dosis máximas de dopamina, adrenalina, dobutamina e isoproterenol recibidas por los pacientes con ALT > 100 UI/L y el resto. Sin embargo, los niños que presentaron una PDH moderada o severa recibieron dosis más altas de dopamina ( $p = 0.05$ ) y adrenalina ( $p = 0.0001$ ) que el resto de los pacientes. No existieron diferencias con la dobutamina y el isoproterenol.

**TABLA 16. RELACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VASOACTIVOS Y LA ALTERACIÓN HEPÁTICA**

<b>Fármacos</b>	<b>Pacientes con ALT &gt;100 UI/L y fármacos</b>	<b>Pacientes con ALT &lt;100 UI/L y fármacos</b>	<b>p</b>	<b>PDH con fármacos</b>	<b>PDH sin fármacos</b>	<b>p</b>
<b>Dopamina</b>	10.7%	0%	p = 0.04	1.9 (2.1)	0.9 (1.3)	p = 0.001
<b>Adrenalina</b>	23.8%	5.8%	p = 0.0001	3.7 (2.1)	1.3 (1.7)	p = 0.001
<b>Dobutamina</b>	7%	9.4%	p = 0.4	2.2 (2)	1.6 (2)	p = 0.09
<b>Isoproterenol</b>	13.3%	8.8%	p = 0.5	2.4 (2.3)	1.7 (2)	p = 0.2

En la tabla 17 se comparan las dosis medias máximas de fármacos vasoactivos (ug/kg/min) en pacientes con ALT >100 UI/L y ALT ≤ 100 UI/L, no encontrando diferencias significativas. Al comparar las dosis medias de fármacos vasoactivos (ug/kg/min) en pacientes con PDH moderado o severo y PDH leve sólo hubo significación estadística con la dopamina.

**TABLA 17. RELACIÓN ENTRE LA DOSIS MÁXIMA DE FÁRMACOS VASOACTIVOS Y LA ALTERACIÓN HEPÁTICA**

Dosis de fármacos Vasoactivos	Pacientes con ALT > 100 UI/L	Pacientes con ALT < 100 UI/L	p	PDH moderada o severa	PDH leve	p
<b>Dopamina</b>	15.1 (7.3)	12.3 (8.8)	= 0.1	18.3 (8.2)	10.3 (7.1)	= 0.001
<b>Adrenalina</b>	1.54 (2.3)	1.6 (1.6)	= 0.4	0.9 (1.3)	0.9 (1.3)	= 0.06
<b>Dobutamina</b>	11.2 (6.2)	9 (3.5)	= 0.2	11 (7.2)	8.7 (3.2)	= 0.3
<b>Isoproterenol</b>	0.1 (0.1)	0.3 (0.3)	= 0.4	0.2 (0.2)	0.3 (0.3)	= 0.8
<b>Amrinona</b>	9.6 (1.06)	8.3 (2.2)	= 0.1	9.3 (1.04)	8.1 (2.2)	= 0.2

## 8. INSUFICIENCIA RENAL

Un 31.3 % de los pacientes con insuficiencia renal presentaron una ALT > 100 UI/L, frente a sólo un 7.4 % del resto de pacientes ( $p = 0.001$ ). Los niños con insuficiencia renal, tuvieron una PDH 4.6 (2.4) significativamente mayor que la del resto de niños, 1.6 (1.8),  $p = 0.01$ . El 38.5 % de los pacientes con oliguria < de 0.5 ml/kg/h y el 44.4 % de los niños que requirieron diálisis presentaron ALT > 100 UI/L frente a un 7.3 % de los pacientes sin oliguria y un 7.6 % de los pacientes que no requirieron diálisis ( $p = 0.0001$  para ambas comparaciones). La PDH de los niños que requirieron diálisis 5.5 (2.4) fue significativamente más alta que la del resto de los pacientes, 1.6 (1.9) ( $p = 0.0001$ ). Los niños con ALT > 100

UI/L presentaron una creatinina de 1.6 (1.3) mg/dl, que fue significativamente superior ( $p = 0.0001$ ) de la de los pacientes con una ALT < 100 UI/L, 0.74 (0.3) mg/dl (figura 14).

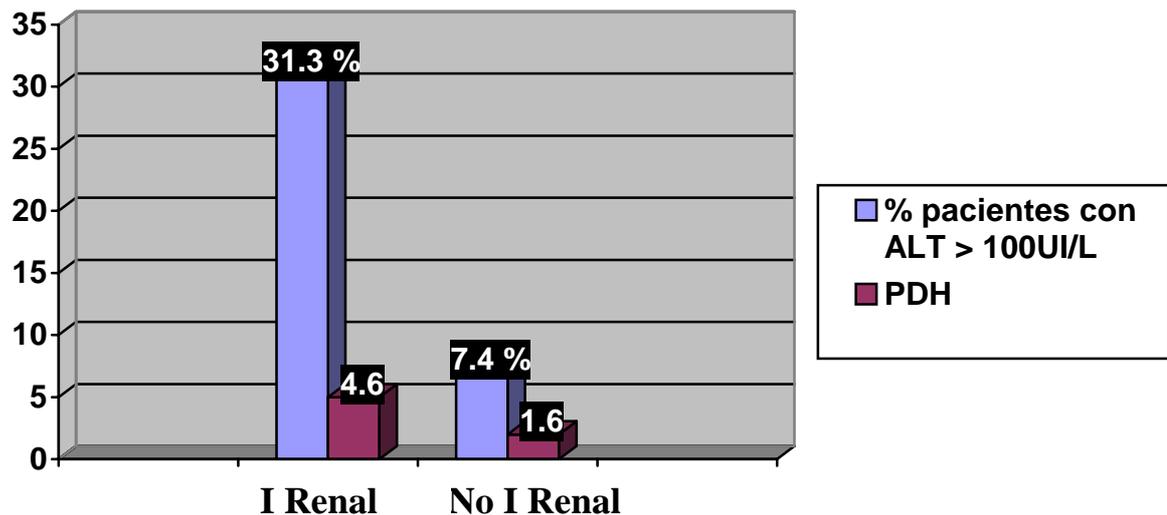


Figura 14. Relación entre las alteraciones hepáticas y la insuficiencia renal.

## 9. ALTERACIONES PULMONARES Y ASISTENCIA RESPIRATORIA

Los pacientes que presentaron alteraciones pulmonares (edema pulmonar, atelectasia, derrame pleural, neumotórax, hipertensión pulmonar) tuvieron una incidencia más alta de ALT > 100 UI/L y una PDH más alta que los pacientes sin alteraciones pulmonares. Al analizar cada una de las alteraciones pulmonares por separado existieron diferencias significativas para el edema pulmonar, atelectasia e hipertensión pulmonar, pero no para el neumotórax y el derrame pleural.

Los niños con  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg y los que precisaron una  $\text{FiO}_2 > 0.5$  tras 12 horas de postoperatorio también presentaron una alteración hepática mayor que el resto de los pacientes. La tabla 18 resume la relación entre las alteraciones hepáticas y pulmonares.

**TABLA 18. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES PULMONARES Y HEPÁTICAS**

	% de ALT >100 UI/L en pacientes con alteración	% de ALT >100 UI/L en pacientes sin alteración	P	PDH de pacientes con alteración	PDH de pacientes sin alteración	p
<b>Patología pulmonar</b>	14.7%	4.1%	=0.005	4.2 (2.2)	1.2 (1.7)	=0.0001
<b>Edema pulmonar</b>	29.6%	6.3%	=0.0001	3.1 (2.5)	1.6 (1.9)	= 0.001
<b>Neumotórax</b>	17.2%	7.9%	= 0.1	2.4 (2.3)	1.7 (2)	= 0.145
<b>Atelectasia</b>	16.7%	6.7%	= 0.02	2.4 (2.4)	1.6 (1.9)	= 0.041
<b>Derrame pleural</b>	8.7%	9.1%	= 0.6	2.3 (2)	1.7 (2)	= 0.81
<b>Hipertensión pulmonar</b>	33.3%	6.6%	=0.0001	3.4 (2.4)	1.6 (1.9)	= 0.01
<b>PaO<sub>2</sub> &lt;70 mmHg</b>	14.1%	5.3%	=0.02	2.3 (2.1)	1.4 (1.9)	= 0.001
<b>F<sub>i</sub> O<sub>2</sub> &gt;0.5 &gt;12h</b>	3.8%	4.9%	=0.01	2.7 (2.1)	1 (1.6)	= 0.001

En cuanto a la asistencia respiratoria los pacientes con ALT > 100 UI/L y con PDH moderado o severo requirieron una PEEP más alta y una mayor duración de la ventilación mecánica que el resto de los pacientes. No existieron diferencias significativas en el máximo pico de presión en relación a la ALT, pero sí en relación con la PDH (tabla 19).

**TABLA 19. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE VENTILACIÓN MECÁNICA Y LA ALTERACIÓN HEPÁTICA**

	ALT > 100 UI/L	ALT < 100 UI/L	p	PDH Leve	PDH moderado- severo	p
V.M (días)	13.1 (14.2)	4.8 (10)	p = 0.001	5.3 (10.4)	10 (14.4)	p = 0.09
PIP (mmHg)	30.2 (10.1)	27.5 (6.7)	p = 0.09	27.3 (6.4)	33.8 (11.9)	p = 0.01
PEEP (mmHg)	6.4 (2.9)	4.3 (2.8)	p = 0.02	4.3 (2.9)	6.6 (2.9)	p = 0.004

V. M (ventilación mecánica), PIP (presión pico), PEEP (presión positiva al final de la espiración).

## 10. ACIDOSIS

Un 11.9 % de los pacientes con acidosis ( $\text{pH} < 7.30$ ) presentaron una ALT > 100 UI/L versus un 6.5 % del resto ( $p = 0.1$ ). El pH mínimo y el bicarbonato mínimo de los pacientes con ALT > 100 UI/L fueron de 7.1 (0.1) y 14.8 (4.7), mientras que los de los pacientes con ALT < 100 UI/L fueron de 7.2 (0.1) y 16.7 (3.3),  $p = 0.3$  para el pH y  $p = 0.05$  para el bicarbonato. La PDH de los pacientes con acidosis fue mayor de 2 (2) que el resto de los pacientes, 1.6 (2), pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0.1$ ).

## 11. ALTERACIONES DE COAGULACIÓN

Los pacientes con alteraciones de coagulación (actividad de protrombina menor del 50%, cefalina mayor de 1.5 veces el control, fibrinógeno menor de 150 mg/dl y plaquetas

menores de 75.000) y los que precisaron mayor número de transfusiones de concentrado de hematíes, plasma y plaquetas, presentaron incidencia más alta de ALT > 100 UI/L y una PDH significativamente mayor que el resto de los pacientes (tabla 20).

**TABLA 20. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN Y LA ALTERACIÓN HEPÁTICA**

	% pacientes con alteración y ALT > 100 UI/L	% pacientes con alteración y ALT < 100 UI/L	p	PDH en pacientes con alteración	PDH en pacientes sin alteración	P
A.P < 50%	16.1	5	= 0.005	3.5 (2.1)	0.8 (1.2)	= 0.001
T. Cefalina >1.5 veces el control	19.4	4.4	=0.0001	3.3 (2.1)	1 (1.5)	= 0.001
Fibrinógeno <150 mg/dl	19.2	3.9	=0.0001	2.9 (2.4)	1.2 (1.5)	= 0.001
Plaquetas < 75.000	32.5	4.2	=0.0001	3.5 (2.6)	1.4 (1.7)	= 0.003
>2 concentrados de hematíes	19	6.8	=0.001	3.4 (2.1)	1.4 (1.8)	= 0.001
>2 transfusiones de plasma	35.3	6.9	=0.0001	4 (2.2)	1.6 (1.9)	= 0.001
> 2 transfusiones de plaquetas	50	8	=0.0001	4.7 (2.8)	1.7 (2.9)	= 0.001

A.P (Actividad de protrombina), t.cefalina (tiempo de cefalina).

Los valores mínimos de actividad de protrombina, cefalina, fibrinógeno y plaquetas de los pacientes con ALT > 100 UI/L fueron significativamente inferiores a los del resto de pacientes (tabla 21).

**TABLA 21. VALORES MÍNIMOS DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN EN RELACIÓN CON LA ALTERACIÓN HEPÁTICA**

	Pacientes con ALT > 100 UI/L	Pacientes con ALT < 100 UI/L	Estadística P
<b>A. Protrombina %</b>	33 (11.8)	51.6 (15.3)	= 0.0001
<b>T.cefalina (alargamiento con respecto al control)</b>	7 (4)	3 (3.4)	= 0.0001
<b>Fibrinógeno mg/dl</b>	120.5 (33.5)	163.4 (49.8)	= 0.001
<b>Plaquetas</b>	13.100 (14.200)	48.000 (10.080)	= 0.003

## 12. INFECCIÓN

Un 18.1 % de los pacientes con infección presentaron una ALT > 100 UI/L versus un 5.7 % del resto de los pacientes (p = 0.002). La PDH de los niños con infección fue mayor 2.6 (2.2) que el de los pacientes no infectados 1.5 (1.9) (p = 0.001). La infección apareció en todos los casos después del inicio de la alteración hepática.

## 13. NUTRICIÓN PARENTERAL

Un 18.1 % de los niños con NP presentaron una ALT > 100 UI/L frente a un 4 % del resto ( $p = 0.001$ ). La elevación de la ALT ocurrió en todos los pacientes antes del inicio de la nutrición parenteral. La PDH de los niños que recibieron nutrición parenteral 2.8 (2.3) fue superior a la de los que no la recibieron 1.2 (1.6),  $p = 0.001$ .

#### **14. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS**

Un 42.9 % de los pacientes que recibieron algunos de los fármacos hepatotóxicos (amrinona, ciclosporina, amiodarona) presentaron una ALT > 100 UI/L, frente a un 14.2 % de los pacientes que no los recibieron ( $p = 0.01$ ). La PDH de los pacientes que recibieron fármacos hepatotóxicos fue de 3.1 (2.3), significativamente mayor que la de los que no los recibieron, 1.5 (1.9) ( $p = 0.0001$ ). Cuando se analizaron cada uno de los fármacos por separado solo se encontraron diferencias significativas con la amrinona; un 25.8 % de los que la recibieron presentaron una ALT > 100 UI/L, frente a un 6.5 % de los que no la recibieron ( $p = 0.002$ ) y la PDH de los pacientes tratados con amrinona fue de 3.3 (2.3) frente a 1.5 (1.9) de los no tratados con este fármaco ( $p = 0.0001$ ).

#### **15. RELACIÓN CON OTRAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS**

La incidencia de hiperbilirrubinemia total (94.7 %), indirecta (84.2 %) y directa (47.6 %) fue significativamente mayor en los pacientes con ALT > 100 UI/L que en el resto de pacientes ( $p = 0.001$  en los 3 parámetros). El 21 % de los pacientes con ALT > 100 UI/L tuvieron hipoglucemia  $\leq 60$  mg/dl frente a un 9.2 % de los pacientes sin alteración de la ALT, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0.1$ ).

#### **16. MORTALIDAD**

Fallecieron un 38 % de los pacientes con ALT > 100 UI/L y un 7.6 % del resto (p = 0.001). Un 33.3 % de los pacientes que fallecieron presentaron una ALT > 100 UI/L frente a un 6.3 % de los supervivientes. La PDH de los pacientes fallecidos 4.2 (2.3) fue significativamente superior al de los supervivientes 1.5 (1.8), p = 0.001.

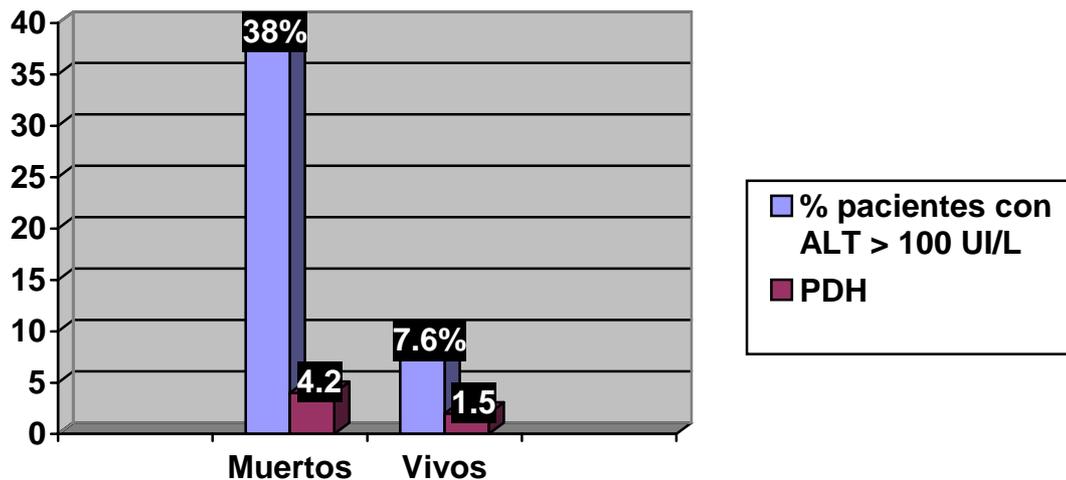


Figura 15. Relación entre la alteración hepática y la mortalidad.

Los pacientes que fallecieron recibieron más fármacos vasoactivos (p = 0.001) y tuvieron más alteraciones pulmonares (p = 0.001) que el resto de los pacientes. La mortalidad de los pacientes con bilirrubina directa > 2 mg/dl (47.1 %) fue mayor que la del resto de los pacientes (7.5 %), p = 0.001. No hubo diferencias de mortalidad entre los pacientes que presentaron hipoglucemia 9.5 % y los que no la presentaron 10.4 % (p = 0.8).

## **17. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO**

Se realizó autopsia en 10 (41.6 %) de los pacientes fallecidos. En el estudio anatomopatológico hepático se encontraron signos de hígado de estasis (congestión visceral o necrosis centrolobular) en 7 pacientes y colestasis en 3. En la tabla 22 se relacionan los hallazgos histológicos con la concentración de ALT, la puntuación de alteración hepática, la edad, el diagnóstico y el tipo de cirugía. De los 10 pacientes, sólo 3 pacientes tuvieron una ALT mayor de 100 UI/L. En 9 pacientes de los que se realizó autopsia la puntuación de alteración hepática fue mayor de 2. Ningún paciente presentó signos anatomopatológicos de isquemia hepática severa, ni se encontró clara relación entre los hallazgos anatomopatológicos y las alteraciones bioquímicas hepáticas.

**TABLA 22. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS BIOQUÍMICAS E HISTOLÓGICAS**

<b>A-P</b>	<b>ALT UI/L</b>	<b>PDH</b>	<b>EDAD</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>
<b>Estasis</b>	48	5	4 meses	DVAP	1
<b>Colestasis</b>	20	6	11 meses	CIV + HTP	1
<b>Estasis</b>	17	3	17 días	D-TGA	1
<b>Estasis</b>	45	6	1 año	Canal AV. T. Fallot	1
<b>Colestasis</b>	33	4	11 meses	Canal AV + HTP	1
<b>Estasis</b>	34	5	17 meses	CIV + HTP	1
<b>Colestasis</b>	449	7	6 días	Co. Aorta. CIV	2
<b>Estasis</b>	37	2	16 meses	D-TGA. AT. Co. Aorta. Banding	2
<b>Estasis</b>	245	6	4 meses	Canal AV + HTP	1
<b>Estasis</b>	349	5	9 días	D-TGA	1

DVAP (drenaje venoso anómalo), D-TGA (transposición de grandes arterias), T.Fallot (tetralogía de Fallot), Canal AV (Canal aurículoventricular), Co. Aorta + CIV (Coartación de aorta, comunicación interventricular), AT (atresia tricúspide), HTP (hipertensión pulmonar), 1 (cirugía abierta), 2 (cirugía cerrada).

## **PACIENTES CON SHOCK Y ALT > 100 UI/L.**

Se analizaron de forma separada los pacientes que presentaron shock y ALT > 100 UI/L, por ser los que cumplían estrictamente los criterios de hepatitis isquémica.

### **1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

10 pacientes, un 4.3 %, presentaron en el postoperatorio shock y ALT > 100 UI/L. La media de PDH en los 10 pacientes fue de 4.6 (2.8), significativamente mayor que el resto ( $p = 0.001$ ). No existieron diferencias significativas en la incidencia de shock y ALT > 100 UI/L con respecto a la edad y el sexo.

### **2. TIPO DE CARDIOPATÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN**

La asociación de shock y ALT > 100 UI/L sólo se presentó en tres tipos de cardiopatías: cardiopatías complejas 4 pacientes (5.6%), canal aurículo-ventricular 3 pacientes (14.3%) y D-TGA 3 casos (12.5%).

No existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con shock y ALT > 100 UI/L entre las cirugías cerradas 6 % y las cirugías extracorpóreas 2.1 % ( $p = 0.2$ ).

La duración de la cirugía en los pacientes con shock y ALT > 100 UI/L fue de 213.1 (112.7) minutos y la duración de la extracorpórea de 53.1 (35.7) sin diferencias significativas con el resto de los pacientes.

No existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con shock y ALT > 100 UI/L que requirieron reintervención con respecto al resto de pacientes ( $p = 0.19$ ).

### **3. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VASOACTIVOS**

Los pacientes que precisaron adrenalina y amrinona presentaron mayor incidencia de shock y ALT > 100 UI/L que los que no recibieron estos fármacos. No existieron diferencias con la dopamina, dobutamina y el isoproterenol (tabla 23).

**TABLA 23. RELACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VASOACTIVOS Y LA ASOCIACIÓN DE ALT > 100 UI/L Y SHOCK.**

<b>Fármacos vasoactivos</b>	<b>Pacientes con ALT &gt; 100 UI/L y shock</b>	<b>Pacientes sin ALT &gt; 100 UI/L y shock</b>	<b>P</b>
<b>Dopamina</b>	100%	84.2%	p = 0.366
<b>Adrenalina</b>	100%	14.4%	p = 0.001
<b>Dobutamina</b>	20%	22.5%	p = 1
<b>Isoproterenol</b>	20%	5.8%	p = 0.13
<b>Amrinona</b>	60%	12.1%	p = 0.001

#### **4. INSUFICIENCIA RENAL**

Un 15.8 % de los pacientes con insuficiencia renal presentaron shock y ALT > 100 UI/L, frente a sólo un 2.1% del resto de pacientes ( $p = 0.002$ ). El 33.3% de los niños que requirieron técnicas de depuración extrarrenal presentaron shock y ALT > 100 UI/L, frente a un 3.2% de los pacientes que no las requirieron ( $p = 0.004$ ).

## **5. ALTERACIONES PULMONARES Y ASISTENCIA RESPIRATORIA**

Los pacientes que presentaron alteraciones pulmonares (edema pulmonar, atelectasia, derrame pleural, neumotórax, hipertensión pulmonar) tuvieron una incidencia más alta de shock y ALT > 100 UI/L que los pacientes sin alteraciones pulmonares ( $p = 0.048$ ). Al analizar cada una de las alteraciones pulmonares por separado existieron diferencias significativas para el edema pulmonar, pero no para el neumotórax y atelectasia.

Los niños con  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg y los que precisaron una  $\text{FiO}_2 > 0.5$  tras 12 horas de postoperatorio también presentaron mayor incidencia de shock y ALT > 100 UI/L que el resto de los pacientes. La tabla 24 resume la relación entre el shock y ALT > 100 UI/L con las alteraciones pulmonares.

Los niños con shock y ALT > 100 UI/L tuvieron una duración media de la ventilación mecánica de 13.6 (11.3) días, una presión pico máxima de 35.5 (12.1) mmHg y una PEEP máxima de 8.1 (2.2) mmHg, superiores a los del resto de pacientes, con  $p = 0.008$ ,  $p = 0.001$  y  $p = 0.79$  respectivamente.

**TABLA 24. RELACIÓN ENTRE LA ASOCIACIÓN SHOCK Y ALT > 100 UI/L CON LAS ALTERACIONES PULMONARES.**

<b>Fármacos</b>	<b>Pacientes con</b>	<b>Pacientes sin</b>	<b>P</b>
<b>Vasoactivos</b>	<b>ALT&gt;100 UI/L y shock</b>	<b>ALT&gt;100 UI/L y shock</b>	
<b>Alteraciones pulmonares</b>	80%	45%	p = 0.048
<b>Edema pulmonar</b>	50%	9.9%	p = 0.002
<b>Neumotórax</b>	20%	12.1%	p = 0.362
<b>Atelectasia</b>	40%	22.9%	p = 0.253
<b>Derrame pleural</b>	22.2%	9.4%	p = 0.222
<b>Hipertensión pulmonar</b>	60%	6.8%	p = 0.001
<b>Hipoxia PO<sub>2</sub> &lt; 70 mmHg</b>	80%	36.9%	p = 0.015
<b>FiO<sub>2</sub> &gt; 0.5 &gt; 12 h</b>	90 %	44.9%	p = 0.007

## **6. ACIDOSIS**

Un 6.5 % de los pacientes con acidosis (pH < 7.30) presentaron shock y ALT > 100 UI/L versus un 1.7 % del resto (p = 0.088).

## **7. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN**

Los pacientes con alteraciones de coagulación (actividad de protrombina menor del 50%, cefalina mayor de 1.5 veces el control, fibrinógeno menor de 150 mg/dl y plaquetas menores de 75.000) presentaron una incidencia mayor de shock y ALT > 100 UI/L que el resto de los pacientes. Los pacientes que recibieron más de 2 transfusiones de hematíes, o plasma o plaquetas no tuvieron mayor incidencia de alteración hepática y shock que el resto (tabla 25).

**TABLA 25. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DE COAGULACIÓN Y LA ALTERACIÓN HEPÁTICA**

	<b>Pacientes con ALT&gt;100 UI/L y shock</b>	<b>Pacientes sin ALT&gt;100 UI/L y shock</b>	<b>P</b>
<b>A.P &lt; 50%</b>	80%	35.7%	p = 0.007
<b>T. Cefalina &gt;1.5 veces el control</b>	20%	77.2%	p = 0.001
<b>Fibrinógeno &lt;150 mg/dl</b>	80%	32.7%	p = 0.004
<b>Plaquetas &lt; 75.000</b>	88.8%	17.2%	p = 0.001
<b>&gt;2 concentrados de hematíes</b>	40%	74.3%	p = 0.027
<b>&gt;2 transfusiones de plasma</b>	60%	75.2%	p < 0.280
<b>&gt; 2 transfusiones de plaquetas</b>	40%	62.6%	p = 0.188

A.P (Actividad de protrombina), T.cefalina (tiempo de cefalina).

## **8. INFECCIÓN**

Un 8.9 % de los pacientes con infección presentaron shock y ALT > 100 UI/L versus un 2.8 % del resto de los pacientes sin infección y con ALT > 100 UI/L y shock (p = 0.064).

## **9. NUTRICIÓN PARENTERAL**

Un 8.4 % de los niños tratados con nutrición parenteral presentaron shock y una ALT > 100 UI/L frente a un 2 % sin nutrición parenteral y con shock y ALT > 100 UI/L (p = 0.037). El shock y la elevación de la ALT ocurrieron en todos los pacientes antes del inicio de la nutrición parenteral.

## **10. HIPERBILIRRUBINEMIA**

Un 8.7 % de los pacientes con hiperbilirrubinemia total > 2 mg/dl y un 11.1 % de los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta (> 2 mg/dl) presentaron shock y ALT > 100 UI/L, siendo las diferencias significativas con respecto al resto de los pacientes (p = 0.006) y (p = 0.001) respectivamente.

## **11. HIPOGLUCEMIA**

El 14.3 % de los pacientes con hipoglucemia  $\leq$  60 mg/dl presentaron shock y ALT > 100 UI/L frente a un 3.3% del resto de pacientes, siendo las diferencias casi significativas (p = 0.051).

## **HIPERBILIRRUBINEMIA. RELACIÓN CON OTRAS VARIABLES**

## **1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

102 pacientes (44 %), presentaron una bilirrubina total mayor de 2 mg/dl, 80 pacientes bilirrubina indirecta mayor de 2 mg/dl, y 17 (7.3 %) bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl. Los niños presentaron una incidencia significativamente más elevada de hiperbilirrubinemia total (51.5 %) e hiperbilirrubinemia indirecta (40.3 %) que las niñas (36.8% de hiperbilirrubinemia total y 26.8 % de hiperbilirrubinemia indirecta) ( $p = 0.02$ , y  $p = 0.03$  respectivamente). No hubo relación entre la hiperbilirrubinemia total e indirecta y la edad.

## **2. CARACTERÍSTICAS Y TIPO DE CIRUGÍA**

No existieron diferencias de hiperbilirrubinemia entre las cirugías cerradas y con la circulación extracorpórea (Tabla 26). El tiempo de cirugía en los pacientes con bilirrubina total  $> 2$  mg/dl fue de 219.3 (85.6) minutos y el tiempo medio de extracorpórea de 49.1 (48.3) minutos, y el de los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta de 224.58 (84.4) minutos la cirugía total y de 50 (49.3) minutos el tiempo medio de extracorpórea. En el estudio estadístico no se encontró relación entre la hiperbilirrubinemia y el tiempo de cirugía y tiempo de extracorpórea. La incidencia de hiperbilirrubinemia total e indirecta en los pacientes reintervenidos fue significativamente más elevada que la de los pacientes que no requirieron reintervención ( $p = 0.03$ , para la bilirrubina total, y  $p = 0.007$  para la bilirrubina indirecta).

**TABLA 26. RELACIÓN DE LA BILIRRUBINA TOTAL E INDIRECTA  
> 2 MG/DL CON EL TIPO DE DE CIRUGÍA.**

	<b>Bilirrubina total</b> <b>&gt; 2 mg/dl</b>	<b>P</b>	<b>Bilirrubina indirecta</b> <b>&gt; 2 mg/dl</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de Cirugía.</b>				
<b>Cerrada.</b>	62 (47.7%)	0.27	23 (25.6%)	0.78
<b>Abierta.</b>	37 (40.2%)		37 (27.2%)	
<b>Reintervención.</b>				
<b>SI</b>	13 (68.4%)	0.03	12 (63.2 %)	0.007
<b>NO</b>	90 (43.7%)		68 (32.4 %)	

En la tabla 27, se expresa la frecuencia de hiperbilirrubinemia en cada uno de los tipos de cardiopatías. Las cardiopatías que presentan con mayor frecuencia bilirrubina total mayor de 2 mg/l, fueron los pacientes intervenidos de D-TGA, CIV, canal aurículo-ventricular común, cardiopatías complejas y la coartación de aorta.

**TABLA 27. INCIDENCIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA TOTAL (BILIRRUBINA TOTAL > 2 MG/DL) EN LOS DISTINTOS TIPOS DE CARDIOPATÍAS.**

<b>Cardiopatía</b>	<b>Bilirrubina total &gt; 2mg/dl</b>
<b>C. Complejas</b>	34 (47.2%)
<b>CIV</b>	13 (52%)
<b>CIA</b>	10 (25%)
<b>D-TGA</b>	18 (81.8%)
<b>T. Fallot</b>	9 (40.9%)
<b>Canal AV</b>	10 (50%)
<b>Co. Aorta</b>	8 (47.1%)
<b>E. Aórtica</b>	1 (16.7%)

C. Complejas (cardiopatías complejas), CIV (comunicación interventricular), CIA (comunicación interauricular), D-TGA (transposición de grandes arterias), T. Fallot (tetralogía de Fallot), Canal AV (canal auriculoventricular), Co. Aorta (coartación de aorta), E. Aórtica (estenosis aórtica).

Cuando se clasificó la hiperbilirrubinemia total en leve (2 – 6 mg/dl) y moderada-severa > 6 mg/dl (tabla 28), las cardiopatías con mayor hiperbilirrubinemia total fueron la D-TGA y coartaciones de aorta, que coincide con los pacientes operados a menor edad.

**TABLA 28. HIPERBILIRRUBINEMIA TOTAL CLASIFICADA EN GRADOS EN LOS DISTINTOS TIPOS DE CARDIOPATÍAS.**

<b>Cardiopatía</b>	<b>Bilirrubina total 2-6 mg/dl</b>	<b>Bilirrubina total &gt; 6 mg/dl</b>

<b>C. Complejas</b>	24 (33.3%)	10 (13.9%)
<b>CIV</b>	10 (40%)	3 (12%)
<b>CIA</b>	9 (22.5%)	1 (2.5%)
<b>D-TGA</b>	11 (50%)	7 (31.8%)
<b>T. Fallot</b>	7 (31.8%)	2 (9.1%)
<b>Canal AV</b>	7 (35%)	3 (15%)
<b>Co. Aorta</b>	3 (17.6%)	5 (29.4%)
<b>E. Aórtica</b>	1 (16.7%)	

C. Complejas (cardiopatías complejas), CIV (comunicación interventricular), CIA (comunicación interauricular), D-TGA (transposición de grandes arterias), T. Fallot (tetralogía de Fallot), Canal AV (canal auriculoventricular), Co. Aorta (coartación de aorta), E. Aórtica (estenosis aórtica).

### **3. RELACIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA CON OTRAS ALTERACIONES**

Los pacientes con shock, insuficiencia renal, alteraciones pulmonares, hipoxia, infección y los que recibieron nutrición parenteral presentaron una incidencia significativamente mayor de hiperbilirrubinemia total e indirecta (> 2 mg/dl) que el resto de los pacientes (tabla 29).

**TABLA 29. RELACIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA TOTAL E INDIRECTA CON EL SHOCK, LA INSUFICIENCIA RENAL, LA ALTERACIÓN PULMONAR, LA HIPOXIA, LA INFECCIÓN Y LA NUTRICIÓN PARENTERAL.**

	Bilirrubina total > 2 mg/dl	p	Bilirrubina indirecta > 2 mg/dl	p
<b>SHOCK. SI</b>	34 (63%)	0.003	31 (56.4%)	0.001
<b>NO</b>	69 (39.9%)		49 (27.8%)	
<b>I. RENAL. SI</b>	28 (75.7%)	0.001	27 (71.1%)	0.001
<b>NO</b>	75 (39.5%)		53 (27.5%)	
<b>ALT. PULMONAR. SI</b>	61 (57.5%)	0.001	54 (47.2%)	0.001
<b>NO</b>	42 (34.7%)		29 (23.6%)	
<b>HIPOXIA (PaO<sub>2</sub>). SI</b>	53 (60.9%)	0.001	45 (50.6%)	0.001
<b>NO</b>	50 (35.7%)		35 (24.6%)	
<b>INFECCIÓN. SI</b>	36 (64.3%)	0.001	31 (55.4%)	0.001
<b>NO</b>	67 (39.2%)		49 (28%)	
<b>N. PARENTERAL. SI</b>	56 (68.3%)	0.001	47 (57.3%)	0.001
<b>NO</b>	47 (32.4%)		33 (22.1%)	

I. renal (insuficiencia renal), Alt pulmonar (alteración pulmonar), N. Parenteral (nutrición parenteral).

Los pacientes con ALT > 100 UI/L, actividad de protrombina < 50 %, fibrinógeno < 150 mg/dl y cefalina > 1.5 veces el control también presentaron una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia total e indirecta que el resto de los pacientes (tabla 30). La incidencia de

hiperbilirrubinemia total e indirecta en los pacientes con AST > 100 UI/L no alcanzaron significación estadística ( $p = 0.021$  y  $p = 0.11$ , respectivamente).

**TABLA 30. RELACIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA TOTAL E INDIRECTA CON OTRAS ALTERACIONES HEPÁTICAS Y LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN.**

	<b>Bilirrubina total &gt; 2 mg/dl</b>	<b>p</b>	<b>Bilirrubina indirecta &gt; 2 mg/dl</b>	<b>p</b>
<b>ALT. ≤ 100 UI/L</b>	85 (40.9%)	0.001	64 (30.2%)	0.001
<b>&gt; 100 UI/L</b>	18 (94.7%)		16 (84.2%)	
<b>AST. ≤ 100 UI/L</b>	49 (38.6%)	0.021	39 (30.2%)	0.11
<b>&gt; 100 UI/L</b>	54 (54%)		41 (40.2%)	
<b>A.P. ≤ 50 %</b>	56 (66.7%)	0.001	44 (51.8%)	0.001
<b>&gt; 50 %</b>	45 (32.4%)		34 (23.9%)	
<b>Fibrinógeno. ≤ 150 mg/dl</b>	46 (60.5%)	0.001	39 (50 %)	0.001
<b>&gt; 150 mg/dl</b>	55 (37.7%)		39 (26.4%)	
<b>Cefalina. 0-1.5 veces</b>	55 (33.3%)	0.001	38 (22.6%)	0.001
<b>&gt; 1.5 veces</b>	45 (81.8%)		39 (69.6%)	

El 74.3% de pacientes con bilirrubina total mayor de 2 mg/dl habían recibido drogas hepatotóxicas, frente a un 40.1% del resto de los pacientes ( $p = 0.001$ ). 95 pacientes con bilirrubina total > 2 mg/dl recibieron una media de 2.3 (1.9) concentrado de hematíes y 75

pacientes con bilirrubina indirecta > 2 mg/dl recibieron una media de 2.5 (2) transfusiones de concentrado de hematíes.

#### 4. HIPERBILIRRUBINEMIA Y MORTALIDAD

Los pacientes con hiperbilirrubinemia total, indirecta o directa presentaron una mortalidad superior al resto de los pacientes (tabla 31).

**TABLA 31. RELACIÓN DE LA BILIRRUBINA TOTAL, INDIRECTA Y DIRECTA > 2 MG/DL CON LA MORTALIDAD.**

	<b>Mortalidad</b>	<b>p</b>
<b>Bilirrubina total &gt; 2 mg/dl</b>	23.8%	= 0.001
<b>Bilirrubina total &lt; 2 mg/dl</b>	3.3%	
<b>Bilirrubina indirecta &gt; 2 mg/dl</b>	21.7%	= 0.001
<b>Bilirrubina indirecta &lt; 2 mg/dl</b>	6%	
<b>Bilirrubina directa &gt; 2 mg/dl</b>	47.1 %	= 0.001
<b>Bilirrubina directa &lt; 2 mg/dl</b>	7.5 %	

## ESTUDIO DE REGRESION LOGÍSTICA

### 1. ESTUDIO DEL RIESGO DE ALTERACIÓN HEPÁTICA

Se realizaron dos estudios de regresión logística para analizar la influencia de los diferentes factores de riesgo de alteración hepática, definida como la presencia de ALT > 100 y de una PDH moderada o severa.

#### 1.a. Estudio de probabilidad de ALT > 100 UI/L.

El estudio de regresión logística demostró que las variables independientes que influían en la aparición de ALT > 100 UI/L fueron el shock, la insuficiencia renal y la infección. La infección se eliminó, ya que todos los pacientes habían presentado la elevación de la ALT previamente al desarrollo de infección. No se encontró influencia de la edad y el sexo.

La probabilidad de presentar una ALT > 100 UI/L viene expresada por la siguiente ecuación:  $p=1/1 + e^{-z}$   $Z= - 2.69 + 0.89. \text{ Shock} + 1.17. \text{ Insuficiencia renal}$ . Area bajo la curva de 0.73 (la ecuación predice la alteración de ALT en un 73 % de los casos) (figura 16).

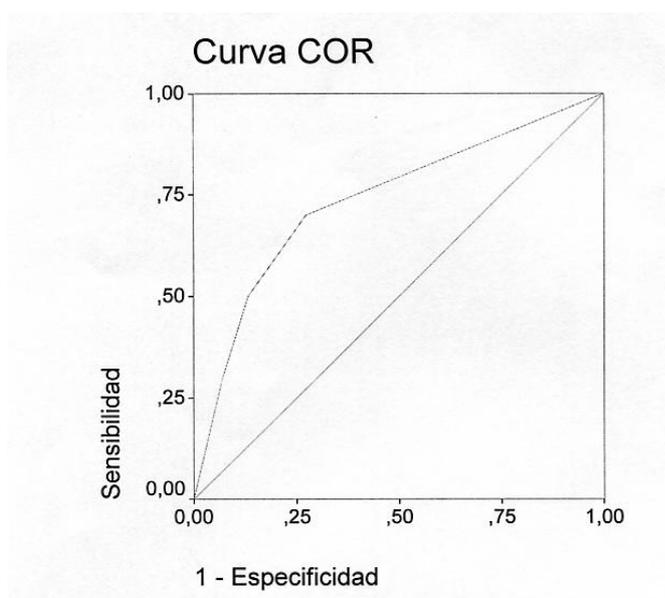


Figura 16. Curva COR de la ALT > 100 UI/L.

### 1.b. Estudio de probabilidad de puntuación de daño hepático (PDH) moderado o severo.

El estudio de regresión logística demostró que las variables independientes que influían en la aparición de una PDH moderada o severa fueron la insuficiencia renal, la reintervención, la alteración pulmonar y el shock. La infección se eliminó, ya que todos los pacientes habían presentado la alteración hepática previamente al desarrollo de la infección. No se encontró influencia de la edad y el sexo

La probabilidad de presentar una PDH moderada o severa viene expresada por la siguiente ecuación:  $p = 1 / (1 + e^{-Z})$   $Z = -2.15 + 1.91 \cdot \text{Insuficiencia renal} + 1.49 \cdot \text{Reintervención} + 1.17 \cdot \text{Alteración pulmonar} + 1.12 \cdot \text{Shock}$ . Area bajo la curva de 0.80 (La ecuación predice una puntuación hepática moderada o severa en un 80 % de los casos) (figura 17).

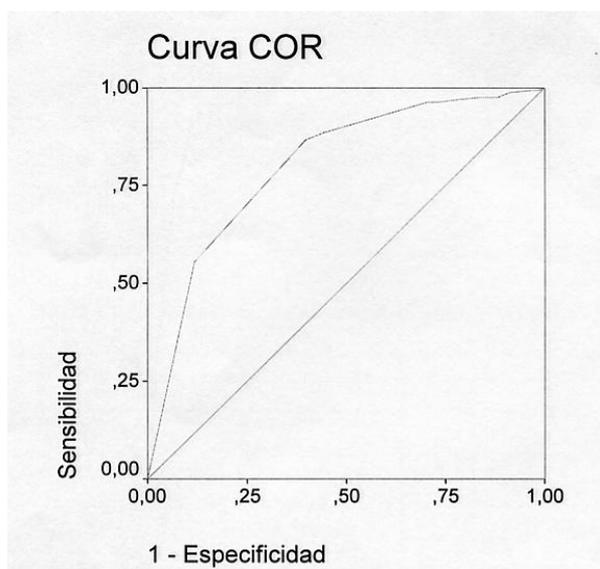


Figura 17. Curva COR de la puntuación de daño hepático.

## 2. ESTUDIO DEL RIESGO DE MORTALIDAD

El estudio de regresión logística demostró que las variables que más influyeron sobre la mortalidad fueron por este orden: el shock, la insuficiencia renal, la alteración pulmonar, el sexo masculino y la presencia de ALT > 100 UI/L. La probabilidad de mortalidad viene expresada en la siguiente ecuación:  $p = 1 / (1 + e^{-Z})$   $Z = -8.9154 + 3.4676 \cdot \text{Shock} + 2.9650 \cdot \text{Insuficiencia renal} + 2.7807 \cdot \text{Alteración pulmonar} + 1.7236 \cdot \text{Sexo (varón)} + 1.5043 \cdot \text{Alteración hepática} + 1.0635 \cdot \text{Edad (menor de 6 meses)} + 0.0830 \cdot \text{Infección}$ .

Area bajo la curva: 0.95. La ecuación predice la mortalidad en un 95 % (figura 18).

Prueba de la bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow:  $p = 0.9984$ .

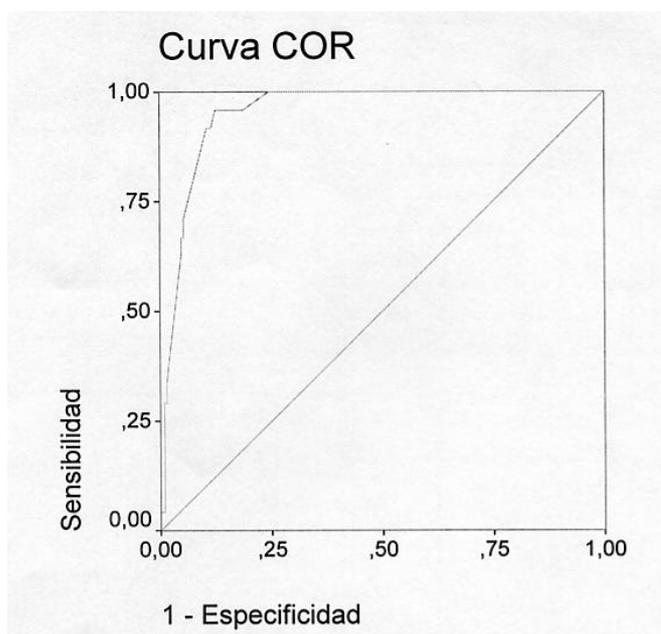


Figura 18. Curva COR de mortalidad.

# DISCUSIÓN

## 1. INCIDENCIA DE ALTERACIÓN HEPÁTICA

Nuestro estudio es el primero que ha analizado de forma prospectiva y en una población suficientemente amplia la incidencia de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, encontrando que esta alteración es relativamente frecuente.

Nosotros hemos valorado la alteración hepática utilizando dos parámetros, la ALT y la puntuación de daño hepático (PDH). Esta puntuación se ha utilizado de forma global (0-12) y dividido según la puntuación en leve, 0-2, moderada, 3-5 y severa, 6-12.

La elevación de la ALT valora exclusivamente el componente de necrosis hepatocelular (hepatitis isquémica), mientras que la PDH analiza tanto la necrosis (ALT), como la función de síntesis (actividad de protrombina) y de conjugación y excreción hepática (bilirrubina total). La valoración de la PDH es más completa pero también menos específica, ya que la actividad de protrombina y la bilirrubina total pueden alterarse por mecanismos no hepáticos (circulación extracorpórea, hemólisis, transfusiones, coagulación intravascular diseminada). Este hecho explica la diferente incidencia de alteración hepática encontrada al comparar los dos parámetros, un 9.3 % de pacientes con ALT > 100 UI/L y un 29.3 % con PDH mayor de 2. La HI se diagnostica por un rápido aumento (en las primeras 24 a 72 horas) de la AST y ALT, con posterior disminución en 1 a 2 semanas, que es lo que ocurrió en nuestros pacientes. En la HI puede existir o no elevación de los valores de bilirrubina y alteración de la actividad de la protrombina. Por eso pensamos que probablemente la ALT sea un mejor criterio para valorar la alteración hepática isquémica postquirúrgica precoz, mientras que la PDH quizás pudiera ser más útil para la alteración hepática tardía.

La incidencia de elevación de la ALT en nuestro estudio fue de un 9.3 % de los niños sometidos a cirugía cardíaca. No existen otros estudios ni en niños, ni en adultos que analicen específicamente la incidencia de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía

cardiaca. En adultos, un estudio retrospectivo analizó las complicaciones gastrointestinales tras la cirugía cardiaca, con una incidencia del 2%. El fallo hepático (fase terminal del fracaso multiorgánico) fue definido como aumento de bilirrubina directa, aumento de transaminasas y coagulopatía que no respondía a tratamiento y su incidencia fue de 0.2 % (42). En niños, un estudio retrospectivo definió el fracaso hepático agudo tras la cirugía cardiaca como la presencia de ictericia, aumento de AST, aumento de amonio y disminución del tiempo de protrombina con fallo de la hemostasis. En ese trabajo la incidencia de fracaso hepático agudo fue del 0.5% (52).

## **2. FACTORES DE RIESGO DE ALTERACIÓN HEPÁTICA**

### **2.a. Edad y sexo.**

Los niños más pequeños, sobre todo los menores de 6 meses, fueron los que presentaron una mayor incidencia de alteración hepática. Esta mayor incidencia quizás pudiera ser debida a que estos pacientes tienen una mayor inmadurez hepática, y menor capacidad de respuesta ante los cambios hemodinámicos y metabólicos que ocurren en el postoperatorio de la cirugía cardiaca. Pero también hay que tener en cuenta que los niños más pequeños fueron los sometidos a cirugías que producen mayor isquemia hepática como la D-TGA y la coartación de aorta. Un 47.8% de los pacientes eran menores de un año, y de ellos 10 (9 %) fueron operados de coartación de aorta y 22 (91 %) de transposición de grandes arterias. En el estudio de regresión logística la edad menor de 6 meses no demostró ser un factor determinante en el desarrollo de alteración hepática, lo que sugiere que la edad no es un factor de riesgo determinante.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en la incidencia de alteración hepática (ALT > 100 UI/L, ni PDH), por lo que creemos que el sexo no supone un factor de riesgo de alteración hepática.

## **2.b. Tipo de cardiopatía y cirugía.**

Las cirugías que se asociaron con mayor incidencia de alteración hepática fueron la corrección de la D-TGA, la coartación de aorta y el canal aurículo ventricular completo.

La corrección anatómica de la transposición de grandes arterias se realiza en el periodo neonatal precoz y en la misma se seccionan y reinsertan la arteria aorta, la arteria pulmonar y las coronarias. Es una cirugía con alto riesgo de isquemia miocárdica y fallo ventricular izquierdo en el postoperatorio, con hipoperfusión sistémica secundaria y elevada morbimortalidad. En la coartación de aorta, sobre todo en la que presenta manifestaciones clínicas precoces, existe antes de la cirugía una disminución de perfusión de todo el territorio esplácnico, renal y miembros inferiores, que produce en algunos pacientes insuficiencia renal y alteración hepática. Además, frecuentemente se produce un fracaso ventricular izquierdo, al tener que luchar el ventrículo contra una aorta cerrada, desarrollándose un edema agudo de pulmón y aumento de la isquemia periférica. El manejo preoperatorio de estos pacientes requiere la administración de prostaglandina E<sub>1</sub> para mantener abierto el ductus y tratamiento de soporte hemodinámico y respiratorio. Durante la cirugía existe mayor riesgo de isquemia, mientras que en el periodo postoperatorio inmediato se produce una reperfusión brusca de todos los órganos, que puede aumentar el daño de los mismos, por el mecanismo de isquemia-reperfusión.

En el postoperatorio de la corrección completa del canal aurículo-ventricular común existe un riesgo elevado de complicaciones (daño miocárdico, hipertensión arterial pulmonar, bloqueo aurículo ventricular, etc..) que dar lugar a un fallo biventricular, produciéndose isquemia y congestión hepática secundarias.

Otras cirugías que pueden alterar el flujo sanguíneo hepático son: la corrección de la atresia tricuspídea y del corazón univentricular corregida mediante técnica de Fontan, que

produce importante congestión hepática secundaria a insuficiencia derecha; el síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo corregido mediante técnica de Norwood, en el que se produce frecuentemente un fallo cardíaco severo con isquemia generalizada; la atresia pulmonar y la tetralogía de Fallot, en los que puede producirse fallo ventricular derecho con congestión hepática y secundariamente fallo cardíaco izquierdo, que produce isquemia esplácnica. En nuestro estudio no se incluyó ningún paciente con técnica de Fontán ni con corrección del síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico mediante técnica de Norwood, y no se produjo alteración hepática en ningún paciente con tetralogía de Fallot.

### **2.c. Factores intraquirúrgicos.**

Otros autores han encontrado que la duración de la cirugía y principalmente la duración de la circulación extracorpórea contribuyen de forma directa al desarrollo de la alteración hepática (4, 68, 69, 70). Durante la circulación extracorpórea se desarrollan un conjunto de procesos que pueden producir alteración hepática: aumento de catecolaminas y otras sustancias que disminuyen el flujo sanguíneo hepático, liberación de sustancias proinflamatorias que producen aumento de la permeabilidad transcápilar y secundariamente edema, aumento de la presión venosa portal, alteraciones de la coagulación y cambios de temperatura (2, 68, 71, 72). También la hipoxemia y la hipocapnia causan vasoconstricción de la arteria hepática, y la isquemia-reperfusión tras CEC puede producir una respuesta inflamatoria exagerada causando vasodilatación sistémica y aumento de la isquemia hepática. A su vez, los mediadores responsables de esta respuesta de estrés tienen retardada su eliminación hepática, renal y pulmonar (83). A pesar de ello, nosotros no encontramos diferencias en la incidencia de alteración hepática entre los pacientes sometidos a cirugía extracorpórea y cirugía cerrada, ni influencia de la duración de la cirugía, lo que sugiere que éstos no son los factores más importantes, aunque en nuestro estudio sólo se pudo recoger el

tiempo de cirugía en 150 pacientes y en 81 el tiempo de extracorpórea, lo que disminuye la fiabilidad de nuestros datos.

#### **2.d. Shock.**

La presencia de shock en el postoperatorio fue el factor predisponente más importante de alteración hepática. 60 pacientes, un 25.9 % presentaron shock durante el postoperatorio. Un 52.4% de los pacientes con ALT > 100 UI/L, un 41 % de los pacientes con PDH moderada, y un 80% con PDH severa presentaron shock. La frecuencia de ALT > 100 UI/L fue significativamente mayor en los pacientes que sufrieron shock (18.3 %) que los pacientes que no lo presentaron (5.8 %). La PDH de los niños con shock 3.1 (2.3) fue significativamente más elevada que la de los pacientes sin shock 1.3 (1.7). No existen otros estudios prospectivos en niños que hayan analizado la relación entre el shock y la alteración hepática tras la cirugía cardíaca. Un estudio con dos niños (46), sólo analizó la hipotensión durante la cirugía cardíaca y no en el período postoperatorio. Otro estudio (52) investigó retrospectivamente la relación del shock y el fallo hepático agudo (FHA) tras cirugía cardíaca en niños. En este trabajo, todos los niños con FHA tenían evidencia de bajo gasto cardíaco y fracaso renal agudo, y en todos era evidente la disminución de la perfusión hepática con disminución de la tensión y aumento de la PVC en las 24 horas previas. Sin embargo, en los resultados de este estudio no se refieren a los valores de ALT. Por último, un estudio prospectivo en adultos intervenidos de cirugía cardíaca encontró que un 50% de los pacientes operados presentaban ALT elevadas (definida como la ALT que excedía 2.5 veces el límite superior de referencia de laboratorio) (54). En nuestro estudio no se analizó la incidencia de shock durante el acto quirúrgico. Aunque en muchos pacientes que presentan shock durante la cirugía, la alteración hemodinámica persiste en el postoperatorio, probablemente si hubiéramos estudiado también la incidencia de shock durante la cirugía, la relación entre el

shock y la alteración hepática hubiera sido mayor. Estos hallazgos sugieren que la isquemia y la hipoxia durante y después de la cirugía son los mecanismos patogénicos fundamentales de la alteración hepática secundaria a cirugía cardíaca (53).

Hemos analizado por separado a los 10 pacientes (un 4.3 %) que presentaron shock en el postoperatorio y una ALT > 100 UI/L, ya que son en los que con mayor probabilidad la alteración hepática corresponde a una hepatitis isquémica. A pesar de ser un número reducido de pacientes, lo que limita el estudio estadístico, no encontramos diferencias significativas con respecto a la edad, sexo, o tipo y duración de la cirugía. Los pacientes con shock y elevación de ALT > 100 UI/L presentaron mayor incidencia de insuficiencia renal, alteraciones pulmonares, alteraciones de la coagulación, hiperbilirrubinemia total e indirecta y requirieron unos parámetros de asistencia respiratoria más elevados, mayor número de transfusiones de concentrado de hematíes, y administración de nutrición parenteral con mayor frecuencia que el resto de los pacientes. Estos datos concuerdan con los encontrados en todos los pacientes con ALT > 100 UI/L, lo que sugiere que probablemente la patogenia sea la misma en ambos grupos.

El estudio de regresión logística demostró que el shock es uno de los factores fundamentales en el desarrollo de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca. El flujo hepático disminuye paralelamente a la disminución del gasto cardíaco, causando isquemia hepática. La lesión isquémica depende del grado de hipoperfusión y del tiempo que ésta dure. Una reducción aguda de la presión de perfusión determina, en la mayoría de los órganos, una respuesta vasodilatadora compensatoria de las arteriolas de resistencia y de los esfínteres precapilares para restaurar aunque sea parcialmente la perfusión tisular. En presencia de shock con caída de la presión arterial sistémica, la vasodilatación es anulada por la magnitud de la respuesta adrenérgica y humoral que induce una vasoconstricción selectiva y potente del lecho esplácnico y determina una redistribución del

flujo sanguíneo hacia el cerebro, el corazón y el riñón. Los estímulos vasoconstrictores actúan a nivel de las mismas arteriolas que se dilatarían de no mediar la descarga adrenérgica simpática y humoral. Los mecanismos humorales, la vasopresina y la angiotensina II, son los más importantes y aumentan las resistencias vasculares esplácnicas. Esta vasoconstricción esplácnica produce una disminución de la perfusión mesentérica, que puede causar gastritis hemorrágica, colitis isquémica, hepatitis isquémica y pérdida de la barrera epitelial del intestino, con absorción sistémica de toxinas de la luz que pueden inducir el desarrollo de fallo multiorgánico (2).

### **2.e Fármacos vasoactivos.**

Los fármacos que producen vasoconstricción esplácnica disminuyen la perfusión hepática. La adrenalina y la dopamina a dosis bajas pueden producir vasodilatación, pero a dosis elevadas disminuyen la perfusión esplácnica y pueden ser un factor precipitante en el desarrollo de la HI (2, 6). En nuestro estudio, ambos fármacos se asociaron con alteración hepática, aunque no encontramos relación entre la dosis de cada uno de estos fármacos y la incidencia de  $ALT > 100$  UI/L. Por el contrario, no existió relación entre la alteración hepática y la administración de dobutamina, que puede mejorar la perfusión hepática (2, 11, 12) y el isoproterenol. Es difícil saber si, en nuestros pacientes, la perfusión de dopamina y adrenalina influyeron en el desarrollo de la HI o la asociación encontrada es debida a que éstos son los fármacos más utilizados en los pacientes que desarrollaron shock, factor patogénico fundamental de la HI.

### **2.f. Insuficiencia cardiaca derecha.**

En nuestro estudio, los pacientes con puntuación de fallo hepático moderada o severa presentaron una PVC significativamente más elevada que el resto de los pacientes, pero las diferencias con respecto a la ALT no alcanzaron significación estadística.

Un estudio retrospectivo de 15 niños operados de Fontan modificado analizó la relación de la PVC con la puntuación de fallo hepático (PDH), encontrando que el fallo cardiaco era un factor de riesgo más importante que la PVC (26). En otro trabajo, también se encontró que la presión de perfusión hepática (gradiente de presión entre la tensión arterial y la PVC) y el bajo gasto cardiaco tienen mayor correlación con la disfunción hepática que las presiones venosas centrales elevadas (52).

Un estudio experimental en perros definió un nivel crítico de PVC de 26.6 mmHg como límite de la viabilidad hepática (82). Además, se valoró la función hepática con el índice de cetona arterial, que refleja el estado de oxidación-reducción de la mitocondria hepática. En este estudio se encontró una relación significativa entre este índice, el fallo hepático y la presión venosa central (82).

Quizás la PVC en los valores en que se mantuvieron en nuestros pacientes no juegue un factor fundamental en la alteración hepática, y solo sea determinante con valores muy elevados como los que pueden encontrarse en algunos pacientes operados con técnica de Fontan.

## **2.g. Insuficiencia renal.**

En nuestro estudio, la incidencia de fracaso renal agudo en el postoperatorio de cirugía cardiaca fue de 6.9% (16 pacientes), similar a lo encontrado en la literatura (83, 84), sin existir diferencias en la incidencia de utilización de técnicas de diálisis con respecto a lo referido por otros autores (85). La hemofiltración arteriovenosa (8 pacientes) fue la técnica de depuración extrarrenal más empleada, debido a que en el momento en que se realizó el

estudio no estaban todavía desarrolladas las técnicas de depuración extracorpórea venovenosa continua en niños. La duración media de las técnicas de diálisis fue de 2.8 (2.1) días, lo que coincide con la referida en trabajos realizados en el postoperatorio de cirugía cardíaca en adultos (86).

La importante asociación entre la alteración hepática y renal encontrada en nuestro estudio ha sido referida previamente por otros autores, tanto en niños como en adultos (46, 52), y probablemente sea debida a que la isquemia afecta simultáneamente a los órganos espláncnicos y al riñón (87). En nuestro estudio, un 31.3% de los pacientes con insuficiencia renal presentaron ALT >100 UI/L, frente a sólo un 7.4% del resto de los pacientes. Los niños con insuficiencia renal tuvieron una PDH de 4.6 (2.4), que fue significativamente mayor que la del resto de los niños 1.6 (1.8). Un estudio analizó retrospectivamente 11 niños con fracaso hepático agudo y fracaso renal. Estos pacientes habían presentado en las 24 horas previas una disminución de la tensión arterial y un aumento de la PVC (52). Otro estudio retrospectivo en niños tras cirugía cardíaca, encontró una incidencia de fracaso hepático y fracaso renal de un 3.5% (16 de 460 niños) (88), incidencia similar a la nuestra 2.1 % (5 de 232 pacientes). Esta alteración hepático-renal se presentó en la mayor parte de los casos el primer día de postoperatorio.

En nuestro estudio, el análisis de regresión logística demostró que la insuficiencia renal es un factor que aumenta el riesgo de alteración hepática y tanto la insuficiencia renal como la alteración hepática son factores importantes que aumentan la mortalidad de los niños sometidos a cirugía cardíaca.

## **2.h. Alteraciones pulmonares.**

La relación entre la alteración hepática y la pulmonar no había sido descrita anteriormente en otros trabajos.

En nuestro estudio, 109 pacientes (47%) presentaron alteraciones pulmonares, siendo la atelectasia la más frecuente. Nosotros encontramos una clara relación entre las alteraciones pulmonares que producen hipoxemia (edema pulmonar, atelectasia, hipertensión pulmonar) y los parámetros de asistencia respiratoria (PEEP, necesidad de oxígeno, duración de la ventilación mecánica) con las alteraciones hepáticas. Este hecho podría explicarse porque los pacientes más graves, que son los que presentan más alteraciones hepáticas son también los que presentan más alteraciones pulmonares y requieren mayor asistencia respiratoria. Sin embargo, las alteraciones pulmonares que producen hipoxemia y la ventilación mecánica pueden afectar directamente al hígado. La hipoxemia causa vasoconstricción de la arteria hepática, probablemente mediada por la estimulación simpática y enlentece la secreción biliar produciendo colestasis. Además la ventilación mecánica desciende el diafragma comprimiendo el hígado, disminuye el índice cardíaco y aumenta la resistencia venosa portal, lo que disminuye el flujo sanguíneo hepático y el transporte de oxígeno al hígado (50, 66). Por este motivo no podemos descartar que las alteraciones pulmonares y la ventilación mecánica hayan jugado un papel como factores coadyuvantes en el desarrollo de la alteración hepática en nuestros pacientes.

### **2.i. Acidosis metabólica.**

Aunque la acidosis metabólica y respiratoria afectan al flujo hepático produciendo vasoconstricción de la arteria hepática y una vasodilatación simultánea del sistema portal, la acidosis no fue un factor que se asociara significativamente con las alteraciones hepáticas en nuestros pacientes. Sin embargo, en nuestro estudio, consideramos la acidosis como un  $\text{pH} < 7.30$ , y puede que el flujo sanguíneo hepático sólo se afecte con un  $\text{pH}$  más bajo.

### **2. j. Alteraciones de la coagulación.**

La alteración de la coagulación que aparece en el postoperatorio de cirugía cardíaca es frecuentemente multifactorial, secundaria a la heparina utilizada en la circulación extracorpórea, a la dilución de los factores de la coagulación del plasma, a la pérdida de sangre, al aumento de la permeabilidad capilar por liberación de sustancias vasoactivas, al consumo de plaquetas en el circuito, al defecto funcional de las plaquetas y a las alteraciones hemodinámicas (68). Por otra parte, el daño hepático produce disminución de la síntesis de los factores de la coagulación y puede intervenir en las alteraciones de la coagulación en el postoperatorio de cirugía cardíaca, aunque probablemente sólo sea un factor importante si se produce fallo hepático severo. En nuestro estudio, encontramos relación entre la alteración de la ALT > 100 UI/L y la puntuación de daño hepático con las alteraciones de la coagulación (aunque hay que tener en cuenta que uno de los parámetros de la PDH es la actividad de protrombina) y la necesidad de transfusiones. Jenkins J.G, Lynn A.M y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 11 niños con disfunción hepática tras cirugía cardíaca observó en 10 niños un aumento del tiempo de cefalina (máximo 37.8 sg), alcanzando los valores máximos entre el segundo y décimo día de postoperatorio. Estos valores se normalizaron a los 2-5 días tras administración de vitamina K, PFC y concentrado de factor IX. En 5 pacientes en que se midieron los niveles de factores de coagulación se encontró una disminución de los factores V, VII y IX y un aumento o valores normales de factor VIII y fibrinógeno, por lo que sugieren que la CID no tiene un papel patogénico en las alteraciones de la coagulación. El tratamiento con PFC, factor IX y vitamina K no corrige totalmente las alteraciones bioquímicas pero sí controla el sangrado (52). Otro estudio retrospectivo de 15 niños intervenidos de Fontan modificado analizó una puntuación de daño hepático (PDH) basado en tres parámetros de función hepática (la actividad de protrombina, los valores de la ALT y la bilirrubina total), que también hemos aplicado en nuestro estudio. El mínimo valor de actividad de protrombina fue de 19 %, y 7 de los 15 niños tuvieron valores menores del 30%. Más de la mitad de los

pacientes (53.3 %) tuvieron una PDH severa (26). Otros trabajos prospectivos realizados en adultos tras cirugía cardíaca relacionan de forma directa el número de transfusiones de sangre con el aumento de los niveles de bilirrubina total (54, 58, 71). Nosotros pensamos que la asociación entre el daño hepático y las alteraciones de coagulación encontrada en nuestro estudio probablemente sólo signifique que los pacientes con mayor gravedad, son los que presentan mayor alteración de la coagulación y mayor alteración hepática, y que las alteraciones de la coagulación probablemente sólo sean secundarias a disfunción hepática en los casos con hepatitis isquémica más severa.

## **2.k. Infección.**

No hemos encontrado trabajos ni en adultos, ni en niños que relacionen la alteración hepática tras cirugía cardíaca con la infección (89). Sin embargo, en nuestro estudio existió una asociación significativa entre la infección y la alteración hepática. Aunque la infección puede inducir disfunción hepatocelular, generalmente no es responsable de las alteraciones hepáticas precoces. En nuestros pacientes, la alteración hepática fue previa a la infección y por tanto la asociación encontrada probablemente sea debida a que los pacientes más graves son los que presentan mayor incidencia de alteración hepática y posteriormente mayor incidencia de infección nosocomial. El hecho de que la hipoperfusión esplácnica en el período perioperatorio esté asociada con una elevada incidencia de sepsis y disfunción multiorgánica, apoya esta hipótesis (4, 73).

## **2.l. Nutrición parenteral.**

No hay trabajos en la literatura que relacionen la nutrición parenteral (NP) con la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En nuestro estudio, los pacientes que recibieron NP presentaron una mayor incidencia de alteraciones hepáticas, pero la

alteración hepática fue previa al inicio de la NP, que nunca se inició antes del tercer día de postoperatorio. La alteración hepática secundaria a NP suele alterar inicialmente la GGT y posteriormente, entre 1 a 3 semanas, se produce un aumento de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina predominantemente directa, con una elevación moderada de transaminasas (59, 60, 90-93). Este patrón de alteraciones bioquímicas no se presentó en nuestros pacientes. Por este motivo, creemos que la asociación entre alteración hepática y NP encontrada en nuestro estudio es debida a que los pacientes con alteración hepática estaban más gravemente enfermos y por ello recibieron con mayor frecuencia nutrición parenteral que el resto.

### **2.m. Fármacos hepatotóxicos.**

41 niños (56.4 %) recibieron durante el postoperatorio alguno de estos tres fármacos hepatotóxicos: amrinona (12.5%), amiodarona (2.2%) y ciclosporina (3%). Casi la mitad de los pacientes que recibieron estos fármacos presentaron una ALT >100 UI/L, frente a un 14.2% de los pacientes que no los recibieron. La PDH también fue significativamente mayor en los niños que recibieron los fármacos hepatotóxicos. Al analizar cada uno de los fármacos por separado, sólo la amrinona presentaba de forma significativa ALT >100 UI/L y PDH mayor que el resto. Puede que esta relación con la amrinona sea debido a que los niños más graves fueron los que recibieron amrinona con mayor frecuencia, pero son necesarios más estudios que analicen la asociación entre la administración de amrinona y la alteración hepática (94).

### **2.n. Estudio de regresión logística.**

En el estudio de regresión logística se valoró la alteración hepática utilizando dos parámetros, la ALT y la PDH. Los únicos factores que se encontraron que influyeron de forma significativa en la aparición de ALT > 100 UI/L son el shock y la insuficiencia renal.

Pero la fórmula encontrada sólo explica el 65% de los casos con ALT >100 UI/L. Esta escasa capacidad predictiva del estudio de regresión logística probablemente sea debido a que existen otros factores, como las alteraciones durante la cirugía, que pueden influir en la alteración hepática, y que no hemos analizado en nuestro estudio.

La PDH cuantifica la alteración hepática mediante la valoración de tres parámetros, la ALT, la actividad de protrombina y la bilirrubina total. Como hemos dicho previamente, es una valoración más completa pero menos específica. El estudio de regresión logística para la PDH encontró que cuatro variables independientes influían significativamente en su desarrollo, el shock, la insuficiencia renal, la reintervención quirúrgica y las alteraciones pulmonares. La capacidad predictiva de esta fórmula es algo mejor que la anterior, explicando el 78% de los casos. En ambas fórmulas el shock y la insuficiencia renal aparecen como los factores fundamentales asociados al daño hepático.

## **2. HIPERBILIRRUBINEMIA.**

La incidencia de hiperbilirrubinemia postoperatoria varía según las series entre un 5% y un 35.1% (52,58,71,77-79). En nuestro estudio, la incidencia de hiperbilirrubinemia total fue de un 44 %, y de hiperbilirrubinemia indirecta de un 34 % probablemente debido al porcentaje de pacientes operados en el período neonatal. La incidencia de hiperbilirrubinemia total e indirecta fue significativamente mayor en los niños que en las niñas. No hemos encontrado referencias similares en la literatura, ni hemos encontrado una explicación para este hallazgo.

La hiperbilirrubinemia en el postoperatorio de cirugía cardiaca generalmente es leve (menor de 6 mg/dl). Sin embargo, en nuestro estudio 31 pacientes (un 13.3 %) presentaron una bilirrubina mayor de 6 mg/dl. El aumento máximo de la bilirrubina se produce entre el segundo y décimo día de postoperatorio (principalmente en los tres primeros días tras la

cirugía) (51, 58, 71, 77), recuperando los valores normales al final de la segunda semana de postoperatorio (52).

Se han descrito diversos factores de riesgo, una presión venosa central (PVC) elevada, la succión realizada durante la cirugía, la duración del clampaje aórtico, el tiempo de circulación extracorpórea, el tipo de cirugía, sobre todo el recambio valvular múltiple, la cantidad de sangre transfundida, la duración de la ventilación mecánica y la hipotensión e hipoxemia (58, 71, 78, 95). Otros factores como la edad, sexo, patología cardiaca de base, el uso de halotano, la hipotermia, y la presencia o no de antígeno de Hepatitis B no parecen contribuir al desarrollo de hiperbilirrubinemia postoperatoria (58, 71).

En nuestro trabajo, no encontramos que el tipo de cirugía (cerrada o extracorpórea), ni la duración de la misma hayan influido en el desarrollo de la hiperbilirrubinemia. De las características de la cirugía sólo la reintervención demostró aumentar la incidencia de hiperbilirrubinemia total e indirecta.

En cuanto al tipo de cardiopatía, la que presentó mayor incidencia de hiperbilirrubinemia fue la D-TGA. La hiperbilirrubinemia fue más elevada en la D-TGA y en la coartación de aorta, quizás porque son las cardiopatías que se operan más temprano en el periodo neonatal.

Otras alteraciones que se asociaron a la hiperbilirrubinemia fueron el shock, la insuficiencia renal, la presencia de alteraciones pulmonares, la hipoxia, la infección la administración de nutrición parenteral, la administración de drogas hepatotóxicas, la presencia de otras alteraciones hepáticas (elevación de AST y ALT), y las alteraciones de la coagulación. Hay que destacar que, en nuestro estudio, los factores asociados a la elevación de ALT coinciden con los de hiperbilirrubinemia.

En nuestros pacientes encontramos una relación estadísticamente significativa entre la presencia de hiperbilirrubinemia total, directa o indirecta en el postoperatorio inmediato y la

mortalidad. Otros estudios en adultos también han encontrado relación entre la hiperbilirrubinemia postoperatoria, fundamentalmente la hiperbilirrubinemia tardía, y la mortalidad (6, 54, 71, 80, 82). Sin embargo, otros autores no han confirmado estos hallazgos (58). Nosotros pensamos que la hiperbilirrubinemia postoperatoria es un indicador de mal pronóstico en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, pero que es un parámetro poco específico ya que se altera por factores no hepáticos como la inmadurez bioquímica en el neonato y lactante pequeño, la hemólisis y las transfusiones.

#### **4. HIPOGLUCEMIA**

La hipoglucemia ocurre en los primeros días de postoperatorio de cirugía cardíaca, es más frecuente en adultos que en niños y aparece generalmente en los pacientes con insuficiencia hepática severa. La hipoglucemia se produce por la incapacidad del hígado para producir glucosa a partir del glucógeno o de los aminoácidos y generalmente es bien controlada con administración de dextrosa al 10%. La hipoglucemia severa produce efectos deletéreos en la función cerebral y miocárdica y por ese motivo es esencial la monitorización frecuente de la glucemia durante los primeros días del postoperatorio (53).

En nuestro estudio, las cifras de glucemia de la población general no sufrieron modificaciones significativas a lo largo de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. La incidencia de hipoglucemia (glucemia  $\leq$  60 mg/dl) fue de 8.6% (20 pacientes). El 21 % de los pacientes con ALT  $>$  100 UI/L tuvieron hipoglucemia  $\leq$  60 mg/dl frente a un 9.2 % de los pacientes sin alteración de la ALT, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0.1$ ). El 14.3 % de los pacientes con ALT  $>$  100 UI/L y shock tuvieron hipoglucemia  $\leq$  60 mg/dl frente a un 3.3% de los pacientes sin alteración de la ALT, ni shock, pero las diferencias tampoco alcanzaron significación estadística ( $p = 0.051$ ). Por eso pensamos que la hipoglucemia en nuestros pacientes no fue secundaria a alteración

hepática, sino probablemente más relacionada con el shock o con otros factores como el ayuno, la disminución de reservas y/o los aportes inadecuados, y se solucionó rápidamente en todos los casos con aumento de aportes de glucosa. La hipoglucemia en nuestros pacientes fue leve y de corta duración, y en ninguno de los casos produjo repercusiones clínicas. No existió relación entre la hipoglucemia y la mortalidad.

## **5. RELACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN HEPÁTICA Y LA MORTALIDAD.**

Diversos autores han demostrado que el desarrollo de hepatitis isquémica en el paciente crítico es un indicador de mal pronóstico. La hepatitis isquémica aumenta la morbimortalidad del paciente crítico, pero la causa de la muerte depende más de la patología del paciente y del estado cardiovascular, que de la propia alteración hepática (26, 27, 45, 64).

En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca los que tienen un riesgo de mortalidad más elevado son los intervenidos de cirugía de Fontan (96, 97). En un estudio retrospectivo de 15 niños operados de cirugía de Fontan modificado, fallecieron 4 pacientes (26.6%), y 3 de ellos presentaban una puntuación de daño hepático (PDH) mayor o igual de 6. La mortalidad se relacionó con la disfunción hepática, aunque la causa del fallecimiento no fue el fallo hepático (26). Otro estudio retrospectivo analizó 11 niños con fracaso hepático agudo, definido como ictericia, aumento de AST y de amonio, un 54.5% fallecieron, todos ellos por fallo miocárdico. Cuatro de ellos habían sido intervenidos de Fontan modificado (52).

En otro trabajo retrospectivo de 9 niños con hepatitis isquémica no relacionada con la cirugía cardíaca, la mortalidad fue del 22.2%, siendo la causa de muerte el shock séptico o hipovolémico (27).

En nuestro estudio un 10.3% de los pacientes fallecieron durante el postoperatorio, siendo las causas de la mortalidad: shock cardiogénico 45.8%, fallo multiorgánico 41.7%, e

insuficiencia respiratoria refractaria 12.5%. Nuestros resultados también confirman que la alteración hepática es un factor de mal pronóstico en los niños sometidos a cirugía cardíaca. La mortalidad de los niños con ALT > 100 UI/L en nuestro estudio fue del 38%, que está en el rango de la referida en otros estudios pediátricos (24% a 54%) (26, 27, 45, 52). Tanto la elevación de la ALT, como la asociación de shock y ALT > 100 UI/L, como la puntuación de daño hepático se asociaron significativamente a una mayor mortalidad. Además en el estudio de regresión logística el riesgo de mortalidad aumentaba si existía alteración hepática aguda (98), aunque la alteración hepática no es uno de los factores más importantes en la mortalidad. En el estudio de regresión logística sobre mortalidad los factores que más influyeron fueron por este orden el shock, la insuficiencia renal, la alteración pulmonar, la alteración hepática, el sexo masculino, la edad menor de 6 meses y la infección. La capacidad predictiva de esta fórmula es del 95%. Como es lógico, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el shock y la presencia de insuficiencia renal son los factores más importantes, seguidos por la alteración pulmonar y la hepática.

En nuestros pacientes, igual que lo descrito en la literatura, la mortalidad es fundamentalmente secundaria a alteraciones circulatorias y/o al fallo multiorgánico y no a la alteración hepática por sí misma. Múltiples estudios han demostrado que la mortalidad de los pacientes críticos aumenta en relación directa al número de órganos afectados (99,100), entre ellos la alteración hepática. Por tanto, pensamos que la alteración hepática es al mismo tiempo un indicador de gravedad y un factor de riesgo de mortalidad, sobre todo cuando se asocia con otras alteraciones, hemodinámica, renal, pulmonar y de coagulación, como lo demuestra el estudio de regresión logística realizado.

Una limitación de nuestro estudio es no haber realizado una valoración de la gravedad de nuestros pacientes mediante puntuaciones específicas, lo que nos impide relacionar directamente la gravedad del paciente con la alteración hepática, aunque la presencia de otras

alteraciones orgánicas es un dato indirecto que sugiere que los pacientes más graves son los que presentan mayor alteración hepática (98).

## **6. RELACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN HEPÁTICA Y LA ANATOMÍA-PATOLÓGICA.**

El hallazgo histológico característico de la hepatitis isquémica es la necrosis centrolobular con mínima inflamación. En 10 de nuestros pacientes se realizó autopsia, visualizándose en 7 estasis o congestión hepática y en 3 un patrón de colestasis. De los 10 pacientes, sólo 3 tuvieron ALT >100 UI/L (2 de ellos con patrón de estasis) y 9 presentaban una PDH puntuación de daño hepático moderado o severo. Sin embargo ningún paciente de nuestro estudio presentó signos anatomopatológicos de isquemia hepática severa, ni se encontró clara relación entre los hallazgos histológicos y las alteraciones clínicas y analíticas. Esta falta de correlación clínico-histológica puede ser debida a que el estudio anatomopatológico no se realizó coincidiendo con la alteración hepática aguda, sino varios días después tras el fallecimiento del paciente.

Algunos estudios han realizado biopsia en pacientes con hiperbilirrubinemia postoperatoria, no encontrando patrón de colestasis, pero sí alteraciones de congestión crónica venosa con dilatación venosa de vénulas eferentes, sinusoides y evidencia de necrosis media centrolobular. También se encontraron células inflamatorias con infiltración a tractos portales (6). Con respecto a la hepatitis isquémica la anatomía patológica ha sido estudiada en pocos trabajos. Gibson y Dudley (55) afirman que la biopsia hepática añade poca información para el diagnóstico de hepatitis isquémica y que ésta puede ser realizada sólo con criterios clínicos y bioquímicos. Nosotros, al igual que estos autores, creemos que la anatomía patológica no

ayuda ni al diagnóstico ni a establecer un pronóstico de la alteración hepática aguda en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños.

# CONCLUSIONES

1. La alteración hepática es una complicación importante en los niños sometidos a cirugía cardiaca. Un 9 % presentan elevación de la ALT y un 29.3 % presentan una puntuación de daño hepático moderado o severo.
2. Los niños menores de 6 meses presentan una incidencia significativamente mayor de alteración hepática que los mayores de esta edad.
3. Las cardiopatías que se asocian con mayor alteración hepática son la transposición de las grandes arterias, la coartación de aorta y el canal aurículo-ventricular.
4. El shock es el factor patogénico fundamental en el desarrollo de alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardiaca.
5. Los pacientes que precisan dopamina y/o adrenalina en el postoperatorio de cirugía cardiaca presentan una mayor incidencia de alteración hepática.
6. La insuficiencia renal aguda y la necesidad de técnicas de depuración extracorpórea se asocian muy frecuentemente a la alteración hepática.
7. Las alteraciones pulmonares que producen hipoxemia y los parámetros de mayor asistencia respiratoria tienen una clara relación con las alteraciones hepáticas. Esta asociación no había sido previamente descrita en otros trabajos.
8. Las alteraciones de coagulación tienen un origen multifactorial y junto con las transfusiones tienen relación con la ALT >100 UI /L y la puntuación de daño hepático.
9. La infección se asocia a alteración hepática probablemente porque los pacientes más graves son los que presentan mayor incidencia de alteración hepática y posteriormente mayor incidencia de infección nosocomial.

- 10.** La incidencia de hiperbilirrubinemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca es muy elevada y se asocia con la elevación de ALT y con una mayor mortalidad.
- 11.** La alteración hepática es un marcador de mal pronóstico en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca junto a la presencia de shock, insuficiencia renal, alteración pulmonar, sexo masculino, edad menor a 6 meses e infección.

# RESUMEN

Las alteraciones que ocurren durante la cirugía cardíaca y en el postoperatorio pueden afectar a la función hepática. Sin embargo, no existen estudios previos que hayan analizado la incidencia, factores de riesgo y repercusión de la alteración hepática en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños. Este fue el objetivo de nuestro estudio.

Se realizó un estudio prospectivo en niños sometidos a cirugía cardíaca entre Noviembre de 1993 y Diciembre de 1995. En todos los pacientes se determinaron niveles de AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y conjugada, glucemia, urea, creatinina, amilasa, magnesio y estudio de coagulación, al ingreso, a las 24 horas, a las 48 horas y a los 7 días de postoperatorio. En la hoja de recogida de datos, se registraron los datos analíticos al ingreso, 24, 48 horas, la cifra más patológica y la última determinación durante su estancia en la UCIP. También se registraron los siguientes datos; edad, sexo, tipo de cardiopatía, tipo y duración de la cirugía, duración de la circulación extracorpórea, reintervención y causa de ésta. También se analizaron la presencia de shock, insuficiencia renal, alteración pulmonar, acidosis, número de transfusiones de concentrado de hematíes, plasma y plaquetas, infección y su localización, administración de nutrición parenteral y de fármacos hepatotóxicos y la mortalidad y causas de ésta. Se consideró disfunción hepática si la ALT era mayor o igual de 100 UI/L, y se determinó una Puntuación de Daño Hepático (PDH), a partir de los valores de ALT, Bilirrubina total y Actividad de Protrombina. El estudio estadístico incluyó análisis bivariante y regresión logística multivariante para el estudio de factores de riesgo de disfunción hepática y mortalidad.

Se estudiaron 232 pacientes, sin enfermedad hepática previa, de edades entre recién nacidos y 17 años, media de 2.9 (3.8) años, 135 niños (58%) y 97 niñas (42%). La cirugía fue cerrada en 139 niños (59.9%) y con circulación extracorpórea en 93 (40.1%). La duración media de la cirugía fue de 210.1 (83.1) minutos y el tiempo de extracorpórea fue de 72.1

(50.1) minutos. Un 8.3% de los niños precisaron reintervención. Una cuarta parte (25.9%) presentaron shock en algún momento del postoperatorio, recibiendo dopamina un 84.9 % de los pacientes, dobutamina un 22.4% y adrenalina un 18.1%. 16 pacientes (6.9%) presentaron insuficiencia renal y 9 de ellos requirieron técnicas de depuración extrarrenal. Un 47 % de los pacientes presentaron alteraciones pulmonares, siendo las tres más frecuentes, atelectasia (54%), bronconeumonía (31%) y neumotórax (29%). La duración media de la ventilación mecánica fue de 5.6 (10.7) días, con un máximo pico de presión de 27.7 mmHg y de PEEP 4.5 (2.9) mmHg. Un 24.1% de los niños presentaron infección nosocomial, un 35.8% recibieron nutrición parenteral y un 56.4% fármacos potencialmente hepatotóxicos. Un 10.3% (24 pacientes) fallecieron durante el postoperatorio principalmente de shock cardiogénico y fallo multiorgánico.

21 pacientes (9.3 %) presentaron una ALT mayor de 100 UI/L (rango 108-1450 UI/L) y 68 (un 29.3%) presentaron una puntuación de daño hepático moderado o severo ( $> 2$ ). Al analizar la relación de la alteración hepática con otras variables se encontró:

- Edad y sexo: Los pacientes con ALT  $> 100$  UI/L y PDH moderado-severo tenían una edad de 1.5 (2.7) y 1.9 (3.4) años, significativamente inferior, a la de los niños con ALT  $< 100$  UI/ L y PDH leve, 3.1 (3.8) y 3.3 (3.8) años, ( $p = 0.02$ ) y ( $p= 0.01$ ) respectivamente. No existieron diferencias en la incidencia de ALT  $> 100$  UI/L y PDH con respecto al sexo.
- Tipo de cardiopatía y características de la cirugía: La D-transposición de grandes arterias y la coartación de aorta fueron las cardiopatías con mayor porcentaje de pacientes con ALT  $> 100$  UI/L. Los pacientes con D-TGA fueron los que presentaron una PDH más elevada. No hubo diferencias significativas en la incidencia de alteración hepática entre la cirugía cerrada y abierta ni relación con la duración de la cirugía o de la circulación

extracorpórea. Los pacientes reintervenidos presentaron un mayor porcentaje de ALT > 100 UI/L y una PDH más elevada que los niños no reintervenidos.

- Shock y la administración de fármacos vasoactivos: Los pacientes con shock presentaron un mayor porcentaje de ALT > 100 UI/L y una PDH significativamente superior al de los pacientes sin shock (5.8%) y 1.3 (1.7) ( $p = 0.004$ ) y ( $p = 0.0001$ ). Los pacientes que precisaron dopamina y adrenalina presentaron mayor incidencia de ALT > 100 UI/L y una PDH más elevada que los que no las precisaron. No existieron diferencias con la dobutamina y el isoproterenol.
- Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal y los que requirieron diálisis presentaron una ALT > 100 UI/L y una PDH significativamente superior al resto.
- Alteración pulmonar y asistencia respiratoria: Los pacientes con alteración pulmonar presentaron una incidencia mayor de ALT > 100 UI/L y una PDH significativamente mayor que los niños sin alteración pulmonar. Existieron diferencias significativas con respecto al edema pulmonar, atelectasia, hipertensión pulmonar, PaO<sub>2</sub> menor de 70 mmHg y necesidad de una FiO<sub>2</sub> mayor de 0.5 durante más de 12 horas.
- Alteraciones hematológicas y la necesidad de transfusiones: Los pacientes con alteraciones hematológicas y los que precisaron mayor número de transfusiones presentaron una incidencia mayor de ALT > 100 UI/L y una PDH significativamente mayor que el resto de los pacientes.
- Infección y nutrición parenteral: La infección nosocomial y la administración nutrición parenteral durante el postoperatorio se asociaron a una ALT > 100 UI/L y una PDH hepático más elevada. La elevación de la ALT fue en todos los pacientes previa al inicio de la nutrición parenteral.

- Hiperbilirrubinemia: La hiperbilirrubinemia total directa e indirecta fue significativamente mayor en los pacientes con ALT > 100 UI/L que en el resto de los pacientes.
- Mortalidad: Fallecieron un 38 % de los pacientes con ALT > 100 UI/L y un 7.6% del resto (p = 0.001). La PDH de los pacientes fallecidos 4.2 (2.3) fue significativamente superior al de los supervivientes 1.5 (1.8) (p = 0.001). La mortalidad de los pacientes con hiperbilirrubinemia también fue significativamente superior a los que no la presentaron. La mortalidad no fue debida al fallo hepática sino al shock cardiogénico y/o fallo multiorgánico.
- Estudio anatomopatológico: Se realizó autopsia en 10 de los pacientes fallecidos. Ningún paciente presentó signos histológicos de isquemia hepática severa, ni se encontró correlación entre los hallazgos anatomopatológicos y las alteraciones bioquímicas hepáticas.

El estudio de regresión logística de las alteraciones hepáticas encontró que los factores que más influyeron en la aparición de ALT > 100 UI/L fueron el shock y la insuficiencia renal, y las variables que influyeron en la aparición de una PDH moderada o severa fueron, la insuficiencia renal, la reintervención, la alteración pulmonar y el shock.

El estudio de regresión logística de la mortalidad demostró que los factores que más influyeron mortalidad son por este orden, el shock, la insuficiencia renal, la alteración pulmonar, el sexo masculino, la presencia de ALT > 100 UI/L, la edad menor de 6 meses, y la presencia de infección.

Concluimos que la hepatitis isquémica es una complicación importante de la cirugía cardiaca en niños, siendo el shock el factor patogénico fundamental. La aparición de alteración hepática se asocia con un aumento de la mortalidad por lo que es necesario

controlar periódicamente su función el postoperatorio de cirugía y actuar sobre los factores de riesgo.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. O'Brien MJ, Gottlieb LS: Hígado y vías biliares. Aspectos normales. En: Robbins SL, Cotran RS: Patología estructural y funcional. Ed Interamericana, Madrid.1984; 935-939.
2. Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993; 21:S55-S68.
3. Detweiler DK: Circulaciones esplácnica, renal y fetal. En: Best y Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica. Ed Panamericana, México. 1982; 580-584.
4. Paidas CN, Mattei P, Clemens MG, Schleien CL: Splanchnic function and heart disease. En: Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC: Critical heart disease in infants and children. Ed Mosby, St. Louis, Missouri. 1995; 143-155.
5. Sussman MS, Buchman TG, Bulkley GB: Mechanisms of organ injury by toxic oxygen metabolites. En: Fry DE. Multiple organ failure: Pathogenesis and management. Ed Chicago Yearbook Medical Publishers, Chicago. 1991; 143-165.
6. De Backer D, Vincent JL: Pharmacologic modulation of splanchnic blood flow. *Curr Opin Crit Care* 1998; 4:104-110.
7. Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1684-1688.
8. Cain SM, Curtis SE: Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dopexamine. *Crit Care Med* 1991; 19:1552-1560.
9. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Gastrical mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 84:149-154.
10. Smithies M, Yee Th, Jackson L, Beale R, Bihari D: Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994; 22:789-795.

11. De Backer D, Zhang H, Manikis P, Vincent JL: Regional effects of dobutamine in endotoxic shock. *J Surg Res* 1996; 65:93-100.
12. Karzai W, Lötte A, Günniker M, Vorgrimler-Karzai UM, Priebe HJ: Dobutamine increases oxygen consumption during constant flow cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1996; 76:5-8.
13. Meier-Hellmann A, Reihardt K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:399-404.
14. Meier-Hellmann A, Specht M, Hannemann L, Hassel H, Bredle D, Reihardt K: Splanchnic blood flow is greater in septic shock treated with norepinephrine than in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22:1354-1359.
15. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*. 1993; 21:1296-1303.
16. Starlinger M, Jakesz R, Matthews JB, Yoon C, Schiessel R: The relative importance of HCO<sub>3</sub>-and blood flow in the protection of rat gastric mucosa during shock. *Gastroenterology* 1981; 81:732-735.
17. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, Spapen H, Manikis P, Metz G, Vincent JL: Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1711-1721.
18. Adawi D, Kasravi FB, Molin G, Jeppsson B: Effect of Lactobacillus supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 1997; 25:642-647.
19. Sorells DL, Friend C, Koltuksuz U, Courcoulas A, Boyle P, Garrett M, Watkins S, Rowe MI, Ford HR: Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endotoxine challenge in vivo. *Arch Surg* 1996; 131:1155-1163.

20. Marik PE, Sibbald WJ : Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024-3029.
21. Slegel JH, Fabian M, Smith JA, Costantino D: Use of recombinant hemoglobin solution in reversing lethal hemorrhagic hypovolemic oxygen debt shock . *J Trauma* 1997; 42:199-212.
22. Kasahara K, Fukumoto T: Effect on liver and splanchnic circulation of graded flow rates through portal-systemic bypass during acute portal occlusion. *J Surg Res.* 1993;55:273-281.
23. Balilestri WF, Suchy FJ. Aparato digestivo. Hígado y sistema biliar. En: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC: Nelson. Tratado de Pediatría. 14.<sup>a</sup> edición. Ed McGraw-Hill Interamericana, Madrid. 1992; 1221-1249.
24. Groeneveld ABJ: Measuring splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care* 1998; 4:111-115.
25. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA, William R: N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1997; 25:236-242.
26. Matsuda H, Covino E, Hirose H, Nakano S, Kishimoto H, Miyamoto Y: Acute liver dysfunction after modified Fontan operation for complex cardiac lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:219-226.
27. Gitlin N, Serio KM: Ischemic hepatitis: Widening horizons. *Am J Gastroenterology* 1992; 87:831-836.
28. Duranteau J, Sitbon P, Vicaut E, Descorps-Declere A, Vigue B, Samii K: Assessment of gastric mucosal perfusion during simulated hypovolemia in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1653-1657.
29. Calvo C, Ruza F, López Herce J, Dorao P, Arribas N, Alvarado F: Usefulness of the gastric intramucosal pH in assesing hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive CareMed* 1997; 23: 1268-1274.

30. Casado-Flores J, Mora E, Pérez-Corral F, Martínez-Azagra A, García-Teresa MA, Ruiz-López MJ: Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998; 26: 1123-1127.
31. Fiddian-Green RG, Baker S: Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987; 15:153-156.
32. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111:180-187.
33. Hernández C, El-Ebiary M, Gonzalez J, de la Bellacasa GP, Montón C, Torres A: Relationship between ventilator-associated pneumonia and intramucosal gastric pH: a case-control study. *J Crit Care* 1996;11:122-128.
34. Klok T, Moll FL, Leusink JA, Theunissen DJ, Gerrits CMJM, Keijer C: The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:304-307.
35. Duke TD, Butt W, South M: Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23:684-692.
36. Guzman JA, Kruse JA: Development and validation of technique for continuous monitoring of gastric intramucosal pH. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153:694-700.
37. Benjamin E, Oropello JM: Does gastric tonometry work? No. *Crit Care Clin* 1996; 12:587-601.
38. Vahl AC, Ozkaynak-Yilmaz EN, Nauta SH, Scheffer GJ, Felt-Bersma RJ, Brom HL, Rauwerda JA: Endoluminal pulse oximetry combined with tonometry to monitor the perfusion of the sigmoid during and after resection of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1997; 5:65-70.

- 39.** Schroter J, Wandel C, Bohrer H, Schmidt H, Bottiger BW, Martin E: Lignocaine metabolite formation: an indicator for liver dysfunction and predictor of survival in surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 1995; 50:850-854.
- 40.** Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995 ; 108:1648-1654.
- 41.** Neviere R, Mathieu D, Chagnon J-L, Lebleu N, Wattel F: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154:1684-1688.
- 42.** Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, Fitzpatrick JC, Scholz PM, Scott GE, Spotnitz AJ, Mackenzie JW: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988; 104:773-780.
- 43.** Rich AR: The pathogenesis of the forms of jaundice. *Bull J Hopkins Hosp* 1930; 47:338-377.
- 44.** Levy DK, Schwartz JM, Frishman WH, Schwarz ML, LeJemtel TH: Ischemic hepatitis in a patient with congestive cardiomyopathy: An innovative approach to therapy using intravenous dobutamine. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:270-272.
- 45.** Jacquemin E, Saliba E, Blond MH, Hantepie A, Laugier J: Liver dysfunction and acute cardiocirculatory failure in children. *Eur J Pediatr* 1992; 151:731-734.
- 46.** Sivan Y, Nutman J, Zeevi B, Berant M, Levinsky L, Schonfeld T: Acute hepatic failure after open-heart surgery in children. *Pediatr Cardiol* 1987; 8:127-130.
- 47.** Riel V JM, Kerremans AL: Ischemic hepatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 2078-2081.
- 48.** Ellenberg M, Osserman KE: The role of shock in the production of central liver cell necrosis. *Am J Med.* 1951;11:170-178.

- 49.** Cohen JA, Kaplan MM: Left-sided heart failure presenting as hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 74:583- 587.
- 50.** Brienza N, Revelly JP, Ayuse T, Robotham JL: Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:504-510.
- 51.** Schleien CL, Setzer NA, Mc Laughlin GE, Rogers MC: Tratamiento postoperatorio del paciente quirúrgico cardiaco. En: Rogers MC, Helfaer MA. Cuidados intensivos en Pediatría.. 2º ed. Ed Mc Graw-Hill Interamericana, Baltimore. 1997; 256-259.
- 52.** Jenkins JG, Lynn AM, Wood AE, Trusler GA, Barker GA: Acute liver failure following cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:865-871.
- 53.** Chu CM, Chang CH, Liaw YF, Hsieh MJ: Jaundice after open heart surgery: a prospective study. *Thorax* 1984; 39: 52-56.
- 54.** Olsson R, Hermodsson S, Roberts D, Waldenström J: Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 18: 217-222.
- 55.** Gibson PR, Dudley FI: Ischaemic hepatitis: Clinical features, diagnosis and prognosis. *Aust NZ J Med* 1984; 14: 822-825.
- 56.** Ischaemic hepatitis. *Lancet* 1985; 4: 1019-1020.
- 57.** Podolsky DK, Isselbacher KJ: Técnicas diagnósticas en hepatopatías. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison: Principios de Medicina Interna. 11ª edición. Ed Mc Graw-Hill Interamericana, México. 1989; 1611-1616.
- 58.** Dienstang JL, Wands JR, Koff RS. Hepatitis aguda. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison: Principios de Medicina Interna. 11ª edición. Ed Mc Graw-Hill Interamericana, México. 1989: 1633-1637.
- 59.** Rovira Guasch R, Raventos Estelle A, Martí-Henneberg C, Closa Monasterolo R: Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 528-530.

60. Fein BI, Holt PR : Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 62-66.
61. Douzinas EE, Vamvasakis F, Rigas K, Pitaridis M, Kittas C, Roussos C: Bile canaliculi are defective in hepatic involvement of organ failure and recovery of liver function is due to their secondary regeneration. *Intensive Care Med* 1996; 22: 553-558.
62. Alverdy JC, Aoys E, Moss G: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104: 185-190.
63. Mok KT: Etiology and outcome of total parenteral nutrition-induced hepatic dysfunction. *Am Surg* 1993; 59: 650-655.
64. Hickman PE, Potter JM: Mortality associated with ischaemic hepatitis. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 32-34.
65. Bymim TE, Boitno H JK, Maddey WC: Ischemic hepatitis. *Digest Dis Sci* 1979; 24:129-133.
66. Purcell PN, Branson RD, Hurst JM, Davis K, Johnson DJ: Gut feeding and hepatic hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury. *J Surg Res* 1992; 53: 335-341.
67. Locky E, Mc Intyre N, Ross DN, Brookes F, Sturridge MF: Early jaundice after open-heart surgery. *Thorax* 1967; 22: 165-169.
68. Willems GM, van der Veen FH, Huysmans HA, Flameng W, de Meyere R: Enzymatic assesment of myocardial necrosis after cardiac surgery: Differentiation from skeletal muscle damage, hemolysis, and liver injury. *Am Heart J* 1985; 109: 1243-1252.
69. Moneta GL, Misbach GA, Ivey TD: Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Surg* 1985; 149: 648-650.
70. Leitman MI, Paull DE, Barie PS: Intra-abdominal complications of cardiopulmonary bypass operations. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 251-254.

- 71.** Collins JD, Ferner R, Murray A, Bassendine MF, Blesovsky A, Pearson DT: Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983; 21: 1119-1123.
- 72.** Johannigman JA, Johnson DJ, Roettger R: The effect of hypothermia on liver adenosine triphosphate (ATP) recovery following combined shock and ischemia. *J Trauma* 1992; 32: 190-195.
- 73.** Kantrowitz PA: Postoperative hyperbilirrubinaemia simulating obstructive jaundice. *N Engl J Med* 1967; 276: 591-598.
- 74.** Wang P, Ayala A, Ba ZF, Zhon M, Perrin MM, Chaudry IH: Tumor necrosis factor- $\alpha$  produces hepatocellular dysfunction despite normal cardiac output and hepatic microcirculation. *Am J Physiol* 1993; 265: 6126-6132.
- 75.** Alexander HR, Doherty GM, Block MI, Kragel PJ, Jensen JC, Langstein HN, Walker E, Norton JA: Single-dose tumor necrosis factor protection against endotoxin-induced shock and tissue injury in rats. *Infect Immun* 1991; 59: 3889-3894.
- 76.** Sax Hc, Talamini MA, Fischer JE: Hepatic steatosis in total nutrition: Failure of fatty infiltration to correlate with abnormal serum hepatic enzyme levels. *Surgery* 1986; 100: 698-704.
- 77.** Klepetko W, Base W, Muller M: Hiperbilirubinaemia after bypass surgery. *Lancet* 1984; 18: 403-404.
- 78.** Klepetko W, Miholic J: Jaundice after open heart surgery: a prospective study. *Thorax* 1985; 40:80.
- 79.** Sanderson RG, Ellison JH, Benson JA, Starr A: Jaundice following open-heart surgery. *Ann Surg* 1967; 165: 217-224.
- 80.** Wang MJ, Chao A, Huang CH, Tsai CH, Lin FY, Wang SS, Liu CC, Chu SH: Hyperbilirubinemia after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 429-36.

- 81.** Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM: Cardiopulmonary bypass. En Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC: Critical heart disease in infants and children. Ed Mosby, St. Louis, Missouri. 1995; 500-502.
- 82.** Higashiyama H, Yamaguchi M, Kumada K, Sasaki H, Yamaguchi T, Ozawa K: Functional deterioration of the liver by elevated inferior vena cava pressure: a proposed upper safety limit of pressure for maintaining liver viability in dogs. *Intensive Care Med* 1994; 20:124-129.
- 83.** Chesney RW, Kaplan BS, Freedom RM, Haller JA, Drummond KN: Acute renal failure: an important complication of cardiac surgery in infants. *J Pediatr* 1975; 87: 381-388.
- 84.** John EG, Levitsky S, Hastreiter AR: Management of acute renal failure complicating cardiac surgery in infants and children. *Crit Care Med* 1980; 8: 562-569.
- 85.** Frost L, Pederson RS, Lund O, Hansen OK, Hansen HE: Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25: 161-166.
- 86.** Gailiunas P, Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP: Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 241-243.
- 87.** Leurs PB, Mulder AW, Fiers HA, Hoorntje SJ: Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Heart J* 1989; 10: 38-42.
- 88.** Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, Faymonville ME, Hornchen H, Messmer BJ, von Bernuth G: Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 49-53.
- 89.** Oliveira e Silva A, D'Albuquerque LA, Roldan Molina LF, dos Santos TE, Gurgel JM, Santo GC, Genzini T, Carvalho A, Gama-Rodrigues JJ: Necrose hepatocitária e colestase intrahepática no pós-operatório de pacientes submetidos á cirurgia cardíaca como emprego de

circulação Extracorporea: importancia dos parámetros clínicos, epidemiológicos, operatorios e laboratoriais na avaliação do prognóstico. *Arq Gastroenterol* 1989; 26: 55-64.

**90.** Peden VH, Witzelben CL, Skelton MA: Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971; 78: 180.

**91.** Sax HC, Bower RH: Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN* 1988; 12: 615.

**92.** Quigley EMM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS: Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104: 286-301.

**93.** Whalen GF, Shamberger RC, Perez- Atayde A, Folkman J: A proposed cause for the hepatic dysfunction associated with parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1990; 25:622-626.

**94.** Jmelnitzky AC, Guidi M, Bologna A, Viola M, Soccini C, Barbero R, Belloni P, Apraiz M: Clinic-epidemiological significance of drug hepatotoxicity in liver disease consultation. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000; 30: 77-84.

**95.** Haboubi NY, Edwards JD, Ali HH, Hendy MS: Jaundice after open heart surgery: a prospective study. *Thorax* 1984; 39: 639-640.

**96.** Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hählen K, Henkens CMA, Bink-Boelkens MTH, Eygelaar AA, Bos E: Specific sequelae after Fontan operation at mid-and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1126-1132.

**97.** Takano H, Matsuda H, Kadoba K, Kawata H, Sawa Y, Shimazaki Y, Taenaka N: Monitoring hepatic venous oxygen saturation for predicting acute liver dysfunction after Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 700-708.

**98.** Vázquez P, López-Herce J, Carrillo A, Sancho L, Bustinza A, Díaz A: Hepatic dysfunction after cardiac surgery in children. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 44-50.

**99.** Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttiman UE: Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986; 14: 271-274.

**100.** Proulx F, Gauthier M, Nadeau D: Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994; 22:1025-1031.