# ANESTESIA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE GILBERT. A PROPÓSITO DE UN CASO.

<sup>1</sup>Paola Cáceres Gaibor. <sup>2</sup> Iván Galarza Altamirano. <sup>3</sup>Maria Lourdes Chavarria Mendieta.

<sup>1</sup> Médico Postgradista de Anestesiologia de la Universidad San Francisco de Quito. Instituto de Seguridad Social Ecuatoriano. Médico Tratante y Jefe del Servicio de Anestesiologia del Hospital Carlos Andrade Marin. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.
<sup>3</sup> Médico Tratante de Anestesiologia del Hospital General San Francisco de Quito. Instituto de Seguridad Social Ecuatoriano.

#### RESUMEN

El síndrome de Gilbert es una enfermedad benigna y hereditaria causada por la deficiencia relativa de la enzima glucuronil transferasa que es la causa más común de hiperbilirrubinemia congénita y que manifiesta clínicamente con ictericia, que puede aparecer antes, durante o después de la anestesia. Presentamos el manejo anestésico del caso de un paciente joven con síndrome de Gilbert que fue intervenido de amigdalectomía bajo anestesia general. Los fármacos y medicamentos anestésicos que utilizan esta enzima para su metabolismo o excreción deben ser evitados para minimizar el estrés hepático durante el período perioperatorio y permitir una conducción segura de la anestesia y evitar la icteria en estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Gilbert, hiperbilirrubinemia, anestesia.

#### **ABSTRACT**

Gilbert syndrome is a benign and hereditary disease caused by the relative deficiency of the enzyme glucuronyl transferase which is the most common cause of congenital hyperbilirubinemia and which manifests clinically with jaundice, which may appear before, during or after anesthesia. We present the anesthetic management of the case of a young patient with Gilbert's syndrome who underwent laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia. Anesthetic drugs and drugs that use this enzyme for its metabolism or excretion should be avoided to minimize hepatic stress during the perioperative period and allow safe conduction of anesthesia and avoid jaundice in these patients.

Keywords: Gilbert syndrome, hyperbilirubinemia, anesthesia

## INTRODUCCIÓN

La bilirrubina se forma a partir de la descomposición del grupo hem. La concentración plasmática de bilirrubina no conjugada viene determinada por: a) la velocidad con que la bilirrubina recién producida penetra en el plasma, y b) la velocidad con que es captada por el hígado<sup>2</sup>. Se han descrito tres trastornos hereditarios familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. El más frecuente de estos trastornos es el síndrome de Gilbert.<sup>3</sup>

El síndrome de Gilbert es una enfermedad benigna con aumento de la bilirrubina indirecta y se manifiesta clínicamente ictericia, que puede aparecer antes, durante o después de la anestesia. Es un trastorno hereditario del metabolismo de la bilirrubina hepática que ocurre en la población con una frecuencia que va del 2 al 13%<sup>1,2</sup> y siendo más frecuente en los hombres. La condición es causada por la deficiencia relativa de la glucuronil transferasa y la mala absorción de la bilirrubina no conjugada por los hepatocitos. Muchos fármacos anestésicos metabolizados en el hígado a través de esta vía pueden potencialmente acumular conduciendo a resultados adversos. A pesar de la incidencia significativa, los informes sobre el manejo anestésico de los pacientes con síndrome de Gilbert son pocos.

Correspondencia: Paola Cáceres Gaibor. Hospital San Francisco de Quito – Ecuador

Teléfonos: Ext: / 0984421243 / crgc86@hotmail.com

Rev. Ecuat. Pediatr. 2016; 17 (2); 45-47

### **CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 17 años de edad de 62 kg y con una estatura de 167 cm, con antecedentes de síndrome Gilbert diagnosticado a los 10 años, sin antecedentes quirúrgicos, no alergias a medicamentos ni hábitos tóxicos, ingresado para realizarse amigdalectomía por hipertrofia de amígdalas bajo anestesia general. El abordaje preanestésico por cirugía programada fue ayuno de 8 horas sin medicación preanestésica. En la sala de operaciones paciente ingresa anictérico, se realiza monitorización básica no invasiva continua con oximetría de pulso, frecuencia cardiaca, electrocardiograma derivación II presión arterial no invasiva y capnografía, encontrándose dentro de la normalidad.

Acceso venoso en miembro superior izquierdo con vasofix safery 18G, punción única con infusión de solución de lactato ringer, preoxigenación con oxigeno 80% con mascara por 3 minutos 2 litros/minuto.

Inducción anestésica con remifentanil (0.25mcg/kg/minuto), propofol (120 mg) rocuronio (35 mg) obtenido plano anestésico se procede a intubación traqueal con un tubo endotraqueal 7 mm de diámetro con CUFF.

Mantenimiento anestésico a base de sevofluorane al 1.5%, remifentanil 0.25mcg/kg/minuto, ventilación controlada mecánicamente, profilaxis antibiótica con cefazolina prevención antiemética con dexametasona (4mg) y ondasetron (4 mg), protección gástrica omeprazol (40 mg), analgesia ketorolaco (60 mg) y fentanilo (60 mg)

Terminado procedimiento quirúrgico se realiza reversión del bloqueo neuromuscular con atropina 1mg y neostigmina 2mg intravenosa posteriormente extubación traqueal. En la unidad de cuidados post anestésicos paciente permanece hemodinamicamente estable, sin signos de hiperbilirrubinemia post estrés quirúrgico, no nausea ni vomito y fue dado de alta sin complicaciones.

#### DISCUSIÓN:

El síndrome de Gilbert es una forma de ictericia hereditaria no hemolítica; Se transmite por patrón autosómico dominante. Una buena comprensión de la patofisiología y los factores precipitantes del síndrome de Gilbert es necesaria para la administración segura de la anestesia. La cirugía y la anestesia son eventos estresantes, por lo que existe la posibilidad de que la bilirrubina pueda aumentar en el postoperatorio. Aunque el síndrome de Gilbert ha sido reconocido como una causa importante de ictericia postoperatoria, la reabsorción del hematoma grande y la transfusión de sangre siguen siendo las causas más importantes de ictericia postoperatoria.

Muchos fármacos son metabolizados o biotransformados por varias enzimas, incluida la glucuronil transferasa, en el hígado. El síndrome de Gilbert puede causar potencialmente tales drogas, que utilizan estas enzimas para su metabolismo y excreción final, para acumular y conducir al resultado adverso.

El síndrome de Gilbert se diagnostica clínicamente por sus características, factores precipitantes, duración de la enfermedad. El diagnóstico se confirma dando fenobarbital que alivia la ictericia y el ácido nicotínico IV que lo agrava. La ictericia suele ser leve (bilirrubina inferior a 6 mg / dl) y otras pruebas de función hepática son normales. Se ha encontrado que las mujeres que toman píldoras anticonceptivas orales no tienen síntomas ya que las hormonas sexuales inducen esta enzima. Por la misma razón, el embarazo parece tener un efecto protector. Esto podría explicar la preponderancia masculina. Es obvio que la deficiencia relativa de glucuronil transferasa aumentaría el nivel de bilirrubina no conjugada en la sangre que produce ictericia clínica, que es visible sólo cuando la bilirrubina es superior a 3 mg / dl en el suero.

Cualquier estrés puede agravar los síntomas del síndrome de Gilbert, por ejemplo, el ayuno, la cirugía, la infección, el ejercicio, la fatiga, el consumo de alcohol y la menstruación. Los síntomas pueden ir desde ictericia clínica hasta náuseas, malestar e incomodidad en el hipocondrio derecho o incluso dolor abdominal. Dado que los ácidos grasos compiten con la bilirrubina no conjugada en el hígado, cualquier período de ayuno prolongado puede inducir síntomas. La ictericia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía oral debido al estrés de la ingesta reducida de calorías también se ha informado.

El propofol se eligió sobre tiopentona o ketamina, ya que es metabolizada tanto por el hígado como por el riñón, lo que proporciona un margen de seguridad. Además, la tiopental y la ketamina alteran las funciones hepáticas de una manera dependiente de la dosis. Por lo tanto, resulta difícil detectar las causas de la ictericia postoperatoria.

El fentanilo se consideró seguro ya que su efecto, después de una

sola dosis en bolo, se termina por la redistribución al músculo ya la grasa. El metabolismo subsiguiente es principalmente por N-desalquilación a norfentanilo y su hidroxilación junto con norfentanilo. Remifentanil es una alternativa más segura debido a su ultra-corta duración de acción y su metabolismo por esterasa de sangre y tejido. Aunque no hay evidencia en la literatura sobre la prolongación de otros relajantes musculares a pesar de la prevalencia generalizada del síndrome de Gilbert, atracurium fue preferido debido a su degradación Hofmann y hidrólisis de éster. Mivacurium y Cisatracurium podrían haber sido las otras alternativas más seguras debido a su vía metabólica similar. 14

El isoflurano se consideró más seguro (<0,2% metabolizado por el hígado), 15 ya que preserva el flujo sanguíneo hepático. Se utilizan analgésicos antiinflamatorios no esteroidales para la analgesia postoperatoria. El paracetamol y la morfina fueron específicamente evitados. Aunque el paracatamol no es metabolizado por la glucuronil transferasa, 16 es metabolizado por otra enzima, también deficiente en algunos casos del síndrome de Gilbert lo que hace que estos pacientes sean susceptibles al riesgo potencial de toxicidad del paracetamol. La morfina también puede ejercer un efecto prolongado en el síndrome de Gilbert, ya que se metaboliza por conjugación en el hígado utilizando la enzima deficiente en estos casos. 17,18

## **CONCLUSIÓN:**

El síndrome de Gilbert es una enfermedad benigna y hereditaria causada por la deficiencia relativa de la enzima glucuronil transferasa que es la causa más común de hiperbilirrubinemia congénita y que manifiesta clínicamente con ictericia, que puede aparecer antes, durante o después de la anestesia.

En el manejo anestésico se debe tomar en cuenta los medicamentos anestésicos y fármacos que utilizan esta enzima para su metabolismo o excreción ya que se debe evitados o se debe hacer un ajuste de dosis que sea segura para minimizar el estrés hepático durante el período perioperatorio y permitir una conducción de anestesia adecuada evitando así la icteria o problemas hepáticos en estos pacientes.

La anestesia puede administrarse con seguridad en el síndrome de Gilbert, siempre que las implicaciones de la deficiencia relativa de la glucuronil transferasa en el metabolismo y la excreción de fármacos se entiendan bien. Para prevenir resultados adversos, debemos tratar de evitar específicamente el estrés perioperatorio y asegurar una hidratación adecuada.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1. Chapman RW, Collier JD, Hayes PC. Liver and biliary tract disease. In: Boon NA, Colledge NR, Walker BR, editors. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 20th ed. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. pp. 925–6.
- 2. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med. 1995;333:1171–5.
- 3. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome) Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24:555–71.
- 4. Borlak J, Thum T, Landt O, Erb K, Hermann R. Molecular diagnosis of a familial non hemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. Hepatology. 2000;32:792–5.

- 5. Taylor S. Gilbert's syndrome as a cause of postoperative jaundice. Anaesthesia. 1984;39:1222–4.
- 6. Bakhotmah MA, Gasem AA, Bairotee B. Asymptomatic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert syndrome) among Saudis in Jeddah. Ann Saudi Med. 1995;15:422–3.
- 7. Powell LW, Hemingway E, Billing BH, Sherlock S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): A study of 42 families. N Engl J Med. 1967;277:1108–12.
- 8. Thomsen HF, Hardt F, Juhl E. Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and phenobarbital stimulation tests. Scand J Gastroenterol. 1981;16:699–703.
- 9. Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome-clinical and pharmacological implications. Isr Med Assoc J. 2001;3:593–8.
- 10. Felsher BF, Rickard D, Redeker AG. The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. N Engl J Med. 1970;283:170–2.
- 11. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2000:40:581–616.
- 12. Madsen SN, Engguist A, Badawi I, Kehlet H. Cyclic AMP, glucose and cortisol in plasma during surgery. Horm Metab Res. 1976;8:483–5. [PubMed]
- 13. Dundee JW, Fee JP, Moore J, McIlroy PD, Wilson DB. Changes in serum enzyme levels following ketamine infusions. Anaesthesia. 1980;35:12–6.
- 14. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. Clin Pharmacokinet. 1983;8:422–46.
- 15. Barbosa FT, Santos SM, Costa JS, Bernardo RC. Anesthesia in a patient with Gilbert's syndrome. A case report. Rev Bras Anestesiol. 2004;54:399–403.
- 16. Rauchschwalbe SK, Zühlsdorf MT, Wensing G, Kuhlmann J. Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42:73–7.de Morais SM, Uetrecht JP, Wells PG. Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome. Gastroenterology. 1992;102:577–86.
- 17. Esteban A, Pérez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1999;24:9–13.
- 18. Nishimura TG, Jackson SH, Cpohen SN. Prolongation of morphine anaesthesia in a patient with Gilbert's disease: Report of a case. Can Anaesth Soc J. 1973:20:709–12.