

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

My. Mirtha Infante Velázquez¹

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica de los elementos más importantes del síndrome de insuficiencia hepática aguda. Se examinó el estado actual de la terminología y la definición del síndrome, así como algunos aspectos de los antecedentes históricos. Se efectuó una síntesis de los principios en que se sustenta el diagnóstico clínico, con énfasis en la encefalopatía hepática como síndrome fundamental. Se hizo referencia a los mecanismos patogénicos que explican la instauración de la insuficiencia hepática y los elementos clínicos que la caracterizan. Se exponen las complicaciones y las medidas de sostén que constituyen la base de su tratamiento. Se muestran los criterios para la indicación del trasplante hepático, así como otras opciones terapéuticas y se brindan los elementos que tienen que ver con el pronóstico casi siempre fatal de esta enfermedad.

DeCS: INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA/diagnóstico; ENCEFALOPATIA HEPATICA; TRASPLANTES/ utilización, INDICADORES DE MORBIMORTALIDAD.

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una de las situaciones clínicas más aciagas con las que tiene que enfrentarse el médico en su práctica profesional. Se puede conceptuar como un síndrome que se produce cuando de manera brusca y severa se afecta la función hepática, con la subsiguiente aparición de encefalopatía y disminución marcada de la capacidad de síntesis en la glándula hepática, que se manifiesta sobre todo por alteraciones en los mecanismos de la coagulación. El tratamiento médico de estos casos es complicado y la mortalidad es elevada. La

atención de los enfermos corresponde a las unidades especializadas de cuidados intensivos, por lo que el conocimiento y actualización sobre este tema es un requisito obligado para el personal facultativo de estas instituciones.

En el presente trabajo se aborda en apretada síntesis, los elementos más relevantes en la definición conceptual y clasificación de este síndrome, la etiología y el diagnóstico, así como los principios que rigen la terapéutica incluido el trasplante hepático.

¹ Especialista de II Grado en Gastroenterología.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La primera definición de insuficiencia hepática aguda o fulminante se atribuye a *Trey y Davidson*¹ quienes desde 1970 dejaron establecidos los criterios que la caracterizan: aparición de encefalopatía como consecuencia de un daño hepático severo en las primeras 8 semanas que siguen a la presentación de los síntomas clínicos, en un enfermo con un hígado previamente sano y con un carácter potencialmente reversible. Antes, en 1946, *Lucke y Mallory*² habían hecho notar que la hepatitis aguda grave mostraba 2 formas de evolución: una rápidamente progresiva y otra con una evolución más lenta.

Los términos insuficiencia hepática fulminante y subfulminante introducidos por *Berneau*³ y colaboradores (1986) señalan un intervalo de 2 y 12 semanas respectivamente entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de las manifestaciones de encefalopatía, y la categoría aparición tardía (entre 8 y 26 semanas) se atribuye a *Gimson*.⁴ *O'Grady* y colaboradores⁵ propusieron utilizar las denominaciones de insuficiencia hepática hiperaguda (encefalopatía en los primeros 7 días), aguda (intervalo de 8 y 28 días entre el íctero y la encefalopatía) y subaguda (5 a 12 semanas).

En el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto", se utiliza la clasificación del grupo de *Berneau y Benhamou*, quienes consideran la existencia de un estado preencefalopático que se caracteriza por una disminución menor del 50 % de la concentración normal de los factores de la coagulación (o la prolongación del tiempo de protrombina), por lo que el término de IHA define tal condición. Los términos fulminante o subfulminante, según el criterio de esos autores, se emplean si surge la encefalopatía.⁶ Todos estos elementos son útiles a la hora de establecer el pronóstico y considerar la indicación de trasplante del hígado (tabla).

Actualmente se acepta que la IHA puede aparecer en pacientes con enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune y en la reactivación de una hepatitis crónica B o en la superinfección por virus D, siempre que la existencia de estas enfermedades sea previamente desconocida.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La infección por los virus hepatotropos es la primera causa de IHA en todo el mundo. Parece ser que en estos casos una

TABLA. Clasificación de la insuficiencia hepática aguda

Elementos:	IHA	Clasificación de Bernau		Clasificación de O'Grady		
		Fulminante	Subfulminante	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Encefalopatía	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ictericia (días)	-	0-15	16-190	0-7	8-28	29-72
Edema cerebral	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Infrecuente
Tiempo de protrombina			Prolongado	Prolongado	Prolongado	
Factor V	< 50 %	< 50 %	< 50 %			
Bilirrubina	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Pronóstico	Bueno	Malo	Muy malo	Mejor	Malo	Muy malo

exageración en los mecanismos de la respuesta inmunológica del hospedero o la infección por una cadena extremadamente virulenta conducen a la instauración del síndrome. Sin embargo, en el Reino Unido de Gran Bretaña, se reconoce como el factor etiológico más importante a la sobredosis de paracetamol (Acetaminofén). En estos casos se menciona un mecanismo de toxicidad directa. Las causas más frecuentes se resumen a continuación:

Virus:

- Hepatotropos: *A, B, C, D, E* y *posiblemente Gb, TTV y Sen V*.
- No hepatotropos: *herpes virus, citomegalovirus, paramixovirus, varicela zóster, virus de Epstein Barr*.

Drogas y toxinas:

- Por toxicidad directa: paracetamol, tetracloruro de carbono, venenos de hongos y otras plantas.
- Por reacción de hipersensibilidad: halotano, antidepresivos, drogas anti-tiroideas, antituberculosas y antiinflamatorios no esteroideos, nuevas generaciones de hipoglucemiantes orales.^{7,8}

Trastornos vasculares:

- Sistémicos: *shock* cardiogénico.
- Locales: oclusión aguda de las venas suprahepáticas, hepatitis isquémica.
- Enfermedades metabólicas: enfermedad de Wilson, síndrome de Reye, hígado graso agudo del embarazo.

Otras: hepatitis autoinmune, infiltración tumoral masiva, infección bacteriana severa.

De acuerdo con la severidad de la noxa y con el estado inmunológico previo del huésped, tanto los macrófagos como las

células de Kupffer liberan un grupo de citoquinas de acción proinflamatorias que constituyen los mediadores del daño endotelial que causa trastornos en la microcirculación y lleva a la formación de microtrombos. La amplificación de esta reacción conduce a la instauración de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con manifestaciones clínico-humorales definidas. La activación exagerada de los mecanismos que tratan de compensar estas acciones, lleva al estado de disonancia inmunológica que facilita la aparición de la fase de disfunción orgánica secundaria. Por otra parte, también se encuentran activadas las citoquinas que suprimen el proceso de regeneración.⁹

El diagnóstico etiológico puede establecerse a través del interrogatorio y examen clínicos y la realización de pruebas serológicas y toxicológicas específicas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Además de la ictericia aparecen los elementos clínicos de la encefalopatía hepática definida como un espectro amplio de alteraciones neuropsiquiátricas, que van desde inaparentes cambios en la conducta hasta el estupor, el delirio y el coma. Existe una escala gradual que clasifica estas alteraciones:

- Grado 0: no se detectan síntomas clínicos.
- Grado I: confusión leve, apatía, agitación, ansiedad, euforia, inquietud, alteraciones del sueño. Temblor fino, coordinación más lenta, asterixis.
- Grado II: somnolencia, letargo, desorientación, conducta inadecuada. Asterixis, disartria, reflejos primitivos, paratonía atáxica.
- Grado III: somnolencia, confusión mental, conducta inadecuada. Hiperreflexia, signo de Babinski, incontinencia, mioclonía, hiperventilación.

- Grado IV: coma. Rigidez de descerebración, reflejo oculomotor rápido. Al inicio hay respuesta a estímulos dolorosos que puede progresar a la flacidez y la ausencia de respuesta a estímulos.

Desde el punto de vista fisiopatológico los mecanismos que explican la encefalopatía no están bien dilucidados. Parece ser por diversos trastornos en múltiples sistemas de neurotransmisión,¹⁰ fundamentalmente en el sistema del amonio. Esta sustancia nitrogenada interviene en los mecanismos de producción de metabolitos neuroactivos y modula otros sistemas de neurotransmisores (benzodiazepinas, catecolaminas, serotoninas). Todo ello se favorece por los cambios funcionales en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.¹¹

Otros síntomas y signos son el malestar general y la hepatalgia, así como las alteraciones hemorrágicas, sobre todo epistaxis y gingivorragias. Al examen físico no se detecta hepatomegalia y si hay ascitis, el pronóstico es malo.¹²

Las pruebas de laboratorio muestran valores elevados en las cifras de bilirrubina y las aminotransferasas, y muy disminuidas las cifras de glicemia, colesterol y albúmina, así como los factores de la coagulación, en particular el factor V y la prolongación del tiempo de protrombina.

La imagenología permite apreciar la estructura morfológica del hígado y en ocasiones establecer el diagnóstico. Algunos autores utilizan ciertos hallazgos en el estudio abdominal por tomografía axial computadorizada como criterio de pronóstico.¹³

La biopsia hepática, que se realiza utilizando la vía transyugular, revela un patrón de necrosis masiva o submasiva de las células hepáticas.

COMPLICACIONES

Cuando el hígado falla se alteran las funciones de los restantes órganos de la economía. Este carácter sistémico es un elemento importante que determina la severidad y el desarrollo de la afección, con su influencia sobre el pronóstico de sobrevida.¹⁴ Las complicaciones más frecuentes son:

- Intracraneales: la más contumaz es el edema cerebral y sus consecuencias: la hipertensión endocraneana y la herniación meníngea. Más del 80 % de los enfermos, sobre todo con encefalopatía grado III ó IV, desarrollan esta complicación, que es además, responsable de la elevada mortalidad. Su origen se debe tanto a alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, como a trastornos metabólicos y enzimáticos, fundamentalmente al nivel de los astrocitos.¹⁵
- Cardiovasculares: la hipotensión arterial y las arritmias suelen aparecer en estadios avanzados y surgen por la presencia de un estado circulatorio hiperdinámico y una disminución de la resistencia periférica, que agrava la hipoxia.
- Metabólicas: los trastornos en la gluconeogénesis y la disminución del contenido de glucógeno en el hígado conducen a la hipoglicemia, que sufren alrededor del 40 % de estos enfermos. También se producen alteraciones en la composición lipídica del plasma, particularmente una deficiencia de ácidos grasos.¹⁶
- Respiratorias: el síndrome de *distress* respiratorio y el edema pulmonar son complicaciones graves que, unidos a la bronconeumonía, incrementan notablemente la mortalidad.

- Hematológicas: las manifestaciones hemorrágicas provenientes sobre todo a partir de las membranas mucosas del tracto digestivo, reflejan un severo trastorno en la síntesis de aquellos factores que se sintetizan en el hígado y de la disfunción cualitativa y cuantitativa de las plaquetas.
- Renales: se produce insuficiencia renal aguda debida tanto a factores sistémicos (endotoxemia, uso de drogas nefrotóxicas) o a trastornos hemodinámicos intrarrenales. Se considera un elemento de muy mal pronóstico.
- Infecciosas: ocurre infección bacteriana fundamentalmente en los tractos respiratorio y genitourinario. Su presentación clínica no suele ser febril y su presencia la sugieren el empeoramiento de la encefalopatía o la aparición de insuficiencia renal. La elevada susceptibilidad a las infecciones depende de un déficit marcado en el sistema complemento y la reducción de las opsoninas, de disfunción de los leucocitos, concentraciones bajas de fibronectina y una función deficiente de las células T supresoras. Todo ello evidencia un severo estado de inmunodeficiencia.
- Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base: la hiperventilación produce alcalosis respiratoria y el edema cerebral propio de fases avanzadas, acidosis. La hiponatremia, es casi siempre dilucional y aparece fundamentalmente en casos con insuficiencia hepática subfulminante. La hipofosfatemia acompaña sobre todo, a la sobredosis de paracetamol.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con IHA debe realizarse en una Unidad de

Cuidados Intensivos y donde existan las condiciones para realizar el diagnóstico etiológico inmediato, detectar y tratar las complicaciones y de ser posible, realizar el trasplante hepático. La vigilancia continua y el tratamiento de los problemas complejos, asociados con la insuficiencia de diversos órganos, requiere del trabajo de un equipo experimentado. Hay que disponer de una línea venosa central y aplicar los métodos de monitoreo. Se colocará sonda nasogástrica y urinaria y de ser necesario, un tubo endotraqueal. Si se decide el abordaje de una línea arterial hay que considerar el riesgo de sangramiento incoercible por el sitio de la punción. Todas las secreciones se considerarán potencialmente infecciosas, por lo que procede tomar las precauciones adecuadas y realizar cultivos repetidos de sangre, esputo, orina, así como de los extremos de los catéteres. El soporte nutricional incluye la reducción de la ingesta de proteínas, a pesar del estado de hipercatabolia y la infusión de calorías. La administración de aminoácidos de cadena ramificada y lípidos por vía endovenosa, es una indicación controvertida.¹⁷ Hay que alimentar y conservar a estos pacientes con la cabeza elevada (de 20 a 40 °) y evitar estímulos sensoriales intensos y movimientos vigorosos, si es necesario su desplazamiento.

Se realizará y utilizará preferentemente en el monitoreo continuo de la presión intracraneal (PIC) un dispositivo extradural o de ser posible, otros métodos no invasivos. La encefalopatía casi siempre se acompaña de edema cerebral, por lo que en los grados III y IV se indica la ventilación electiva, la sedación con fentanil y la parálisis con atracurium, tanto para proteger las vías aéreas, como para evitar un incremento de la PIC a causa de la agitación psicomotora.¹⁸ La infusión de manitol (0,5 g por kg de peso cada 10 min o en bolo) será una indicación

muy cuidadosa si existe insuficiencia renal que requiera la extracción del volumen infundido por métodos de filtrado. Si se ha realizado sedación previa con benzodiazepinas, el flumazenil puede mejorar el nivel de conciencia. El tratamiento con disacáridos (lactulosa, lactitol), ampliamente difundido, no ha demostrado ser una medida eficaz en la encefalopatía que acompaña a la IHA, sino que se reserva para los casos con hepatopatía crónica.¹⁹

Para prevenir el fallo renal hay que evitar el uso de drogas nefrotóxicas y evitar la hipotensión, así como diagnosticar precozmente otras complicaciones. Cuando se instaura, son preferibles los métodos de purificación extrarrenal y la administración de agentes inotropos a bajas dosis (dopamina de 2 a 4 mg/kg/min).

La hemorragia digestiva alta se trata con protectores de la mucosa o inhibidores de los receptores H₂. No se indica la profilaxis del sangramiento mediante la utilización de plasma fresco congelado, pues al producirse un incremento de la presencia de los factores de la coagulación, se hace difícil determinar la situación real del grado de disfunción hepática. Su indicación precisa es para cuando se ha previsto realizar algún proceder invasivo. La plasmaféresis también ofrece buenos resultados.

Otras medidas de sostén incluyen la medición frecuente de la glicemia y la administración de soluciones hipertónicas. Si se utiliza la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración, hay que considerar que esto puede incrementar el edema cerebral. Las infecciones requieren una terapéutica antibiótica efectiva, y algunos autores recomiendan su indicación profiláctica. Las infecciones micóticas se tratan con fluconazol.

El tratamiento específico se indica en casos de sobredosis de paracetamol y otras intoxicaciones. En el primer caso el fármaco de elección es la N acetilcisteína. Ante otros tipos de tóxicos se indican medidas como la diuresis forzada y el uso del carbón activado. La interrupción del embarazo hay que considerarla en el hígado graso agudo del embarazo. Si la causa de la IHA es un síndrome de Budd Chiari agudo, se indicará tratamiento quirúrgico o la colocación de anastomosis intrahepática portosistémica. En casos de infección por herpes virus se indica el aciclovir. Por último, es importante señalar que ante los virus de hepatitis A-E el tratamiento con Interferón está contraindicado. Los efectos deletéreos de la utilización de este fármaco en casos con IHA fueron demostrados desde hace varios años. En Cuba se ha utilizado el Interferón en algunos casos seleccionados que se encontraban en el estadio preencefalopático de la clasificación de Bernau con buenos resultados.²⁰ Hay reportes recientes de la utilización de lamivudina en casos de IHA por virus B.

El trasplante hepático no debe ser indicado ni demasiado precoz que impida las posibilidades de evolución espontánea a la curación, ni demasiado tardío cuando hayan mermado las posibilidades de éxito de la cirugía. Este momento ideal es en realidad difícil de determinar y a ello se une la imposibilidad de contar con un donante. Los grupos de trasplante utilizan diferentes criterios que lo indican, los más conocidos en el mundo son los que se aplican según la etiología, en el *Hospital King's College* de Londres.²¹

Otros enfoques terapéuticos incluyen el uso de dispositivos bioartificiales, el trasplante hepático auxiliar y la perfusión hepática extracorpórea.²²

PRONÓSTICO

El pronóstico de estos pacientes es muy malo y la mortalidad es muy elevada (de 60 a 80 %). Sin embargo, algunos elementos clínicos y humorales han sido identificados como factores pronósticos. La edad inferior a los 10 años o superior a los 40, la encefalopatía grados III y IV, la etiología desconocida o por reacciones de hipersensibilidad y la presencia de

severos trastornos en la coagulación se consideran como elementos que ensombrecen el pronóstico.

En contraste, se considera que los casos a causa de infección por los virus A o E y en la sobredosis por paracetamol sin acidosis, el pronóstico es mejor. La supervivencia es más alta entre los casos con una forma fulminante, comparados por los que se presentan con el tipo subfulminante.

SUMMARY

A literature review of the most important elements of acute hepatic failure syndrome was made. The present state of the terminology and definition of the syndrome as well as some historical antecedents were examined. The principles supporting the clinical diagnoses, with emphasis on the hepatic encephalopathy as main syndrome were summarized. Reference was made to the pathogenic mechanisms explaining the occurrence of hepatic failure and their characteristic clinical elements, the complications and the support measures, which are the basis of the treatment. Likewise, criteria for liver transplantation, other therapeutical choices and the elements related with the mostly fatal prognosis of this disease were provided.

Subject headings: LIVER FAILURE, ACUTE/diagnosis; HEPATIC ENCEPHALOPATHY; TRANSPLANTS/utilization; INDICATORS OF MORBIDITY AND MORTALITY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trey C, Davidson LS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in liver diseases. New York: Grune and Stratton, 1970: 282-98.
2. Lucke B, Mallory T. Fulminant form of epidemic hepatitis. Am J Pathol 1946;22:867-945.
3. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. Semin Liver Dis 1986;6:97-106.
4. Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ. Late onset of hepatic failure: clinical, serological and histological features. Hepatology 1986;6:288-94.
5. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute hepatic failure: redefining syndromes. Lancet 1993;342(8866):273-5.
6. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. Lancet 1993;342(8866):253-3.
7. Murphy EJ, Davern TJ, Shakil AO, Shick L, Masharani U, Chow H, et al. Troglitazone induced fulminant hepatic failure. Acute liver failure study group. Dig Dis Sci 2000;45(3):549-53.
8. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in patients taking rosiglitazone. Ann Intern Med 2000;132(2):118-21.
9. Muto Y. Present status of fulminant hepatitis in Japan (1989-1991). Gastroenterol Jpn 1993;28(Suppl 4):120-7.
10. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. Lancet 1997;350:1309-15.
11. Mc Donald M, Ralph DD, Carither RL. Hepatopatía grave. En: Shoemaker A, Greenwik H, eds. Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. 3 ed. Buenos Aires:Editora Panamericana, 1998:991-1001.
12. Dhiman RK, Makharia GK, Jain S, Chawla Y. Ascites and spontaneous peritonitis in fulminant hepatic failure. Am J Gastroenterol 2000;95(1):233-8.

13. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, Federle MP, Fung JJ, Rakela J. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2000;45(2):334-9.
14. Sherlock S. Fulminant hepatic failure. *Adv Intern Med* 1993;38:245-67.
15. Más A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081-5.
16. Clemmensen JO; Hoy CE, Jeppesen PB, Ott P. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease. *J Hepatol* 2000;32(3):481-7.
17. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993;13:395-413.
18. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Eng J Med* 1997;337(7):473-9.
19. Caraceni P, van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995;345:163-9.
20. Arús E, Pérez M, Franco S, Fernández A. Utilización del interferón alfa leucocitario en el tratamiento de la hepatitis viral aguda tipo B con necrosis severa. *Rev Gastroenterol Mex* 1994;59(Suppl 2): 102.
21. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
22. Rust C, Gores GJ. Hepatocyte transplantation in acute liver failure: a new therapeutic option for the next milenium? [editorial]. *Liver Transpl* 2000;6(1):41-3.

Recibido: 14 de junio de 2001. Aprobado: 17 de julio de 2001.

My. *Mirtha Infante Velázquez*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.