

Hepatitis aguda fulminante

Heriberto Augusto Martínez Camacho,* José Rogelio González Ramírez Benfield**

RESUMEN

La hepatitis aguda fulminante se define como la coagulopatía ($TP > 15$ seg o $INR > 1.5$) y encefalopatía hepática que se manifiestan en las primeras ocho semanas del inicio de los síntomas sin hepatopatía previa, y como insuficiencia fulminante subaguda que se manifiesta en la semana ocho y 26 de iniciados los síntomas. La mayoría de los casos se deben a hepatitis viral (72%) y toxicidad por medicamentos. De los pacientes con hepatitis viral, sólo 1% tiene insuficiencia hepática fulminante, debido a la idiosincrasia del huésped, virulencia y carga viral. La hepatitis B tiene 1% de insuficiencia hepática fulminante, y es la causa más frecuente (70%). La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) tiene alta incidencia de insuficiencia hepática fulminante, con mortalidad del 40% en mujeres embarazadas. Las personas adictas a solventes y pegamentos, y los trabajadores industriales expuestos a hidrocarburos (tricloroetileno), manifiestan comúnmente insuficiencia hepática fulminante. El acetaminofén agota las reservas de glutatión e incrementa la toxicidad. Se reportó que otros medicamentos provocan insuficiencia hepática fulminante como reacción idiosincrásica, como: halotano, sulfonamidas y fenitoína. El hígado graso del embarazo ocurre en el tercer trimestre y se distingue por encefalopatía e ictericia repentina. Los valores de AST alcanzan hasta 1,000 u/L, pero los mejores indicadores de gravedad son el TP y el estado mental. Otra manifestación es el síndrome de HELLP, el cual se distingue por elevación de AST, hemólisis, trombocitopenia y preeclampsia, con mortalidad fetal del 40%. Los pacientes previamente sanos inician con manifestaciones de malestar general o náuseas, y continúan con ictericia súbita y deterioro rápido del estado de alerta. El paciente puede pasar de estar sano a la muerte en un lapso de 2 a 10 días. Las piedras angulares son el deterioro del estado mental y el alargamiento del TP. Los ensayos acerca de tratamientos primarios son desalentadores y las medidas utilizadas en situaciones desesperadas tienen poco valor. Un estudio reciente de 17 centros de atención terciaria reportó supervivencia completa a las tres semanas del 67%; también, que con el trasplante a corto plazo se había logrado supervivencia del 68% para intoxicaciones por acetaminofén, 25% para reacciones idiosincrásicas y 17% en pacientes sin causa determinada. El trasplante puede mejorar la supervivencia del paciente, pero sigue siendo una medida de difícil disposición.

Palabras clave: hepatitis aguda fulminante, causas, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

The current concept is the presence of coagulopathy ($TP > 15$ seg or $INR > 1.5$) and hepatic encephalopathy within the first 8 weeks of symptoms without previous hepatic disease. And subacute hepatic failure begins into the 8 and 26 weeks after the begin of symptoms. The main explain is the viral hepatitis (72% cases) and the pharmacologic toxicity. Of the patients whit viral hepatitis only 1% present AFHF explained about the host idiosyncratic and the viral load. The B hepatitis virus present 1% of AFHF and is the most common (70%) cause. The E hepatitis virus infection had a high incidence of AFHF and had the 40% of mortality in pregnant women. In the solvent and glue addicts, and the industrial workers with hydrocarbons expose common develop AFHF. A predictable cause is the acetaminophen that consume the storage of glutathion increasing the acetaminophen toxicity. Other drugs have reported the development of AFHF like halotane, sulfonamides and phenitoin, considered idiosyncratic causes. The pregnancy fatty liver occurs in the third trimester of pregnancy it is characterized by acute encephalopathy and jaundice. The AST level reaches the 1000U/L, but the best severity marker is the prothrombin time and the mental status. Other cause is the HELLP syndrome characterized by high levels of AST, hemolysis, thrombocitopeny and preeclampsia, with a fetal mortality of 40%. Previously healthy patients start with attack or nausea, followed by acute jaundice and an altered mental status, these patients can forward of a healthy state to the death in 2 to 10 days lapse. The corner stones are the altered mental status and the prolonged prothrombin time. The primary therapy assays have been unhelpful and the heroic measures in the desperate situations had poor value. Recently a study of 17 tertiary care centers reported a survive rate of 67% to 3 weeks. Reporting a survive rate of 68% for transplanted patients secondary to acetaminophen toxicity, 25% for idiosyncratic reactions and 17% for indeterminate causes. The transplant therapy can improve the patients survival rate, but not all the patients can reach this option. The main objective is to improve the mental status and some biochemistry parameters. In conclusion the AFHF is a severe situation in patients previously healthy with a high mortality index, and the approach must be interdisciplinary for determine the need of transplant and opportune intervention.

Key words: acute fulminating hepatic failure, causes, diagnosis, treatment.

Pocas enfermedades son más sorprendentes o devastadoras que el fracaso agudo del hígado. Las alteraciones graves de la función de las células hepáticas suceden repentinamente en personas previamente sanas y muchas de ellas mueren. El fracaso agudo del hígado abarca varios padecimientos, cuyo tronco común es el daño grave de hepatocitos o la necrosis masiva del hígado. La pérdida en conjunto de la función de las células hepáticas desencadena una reacción multiorgánica y la muerte puede ocurrir aun cuando el hígado comience a recuperarse. Por la relevancia de lo expuesto, se decidió poner a consideración una revisión de los progresos fisiopatológicos, diagnósticos y de tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante.

El término insuficiencia hepática fulminante lo comenzaron a utilizar, hace más de 30 años, Trey y sus colaboradores para describir el comienzo abrupto de alteraciones mentales (encefalopatía hepática), que suceden durante las ocho semanas de iniciada la enfermedad hepática en pacientes sanos sin antecedentes de padecimientos del hígado.¹ La insuficiencia hepática fulminante se define como la coagulopatía (tiempo de protrombina mayor de 15 segundos o INR mayor de 1.5) y cualquier encefalopatía hepática que se manifiesta en las 26 semanas a partir del inicio de los primeros síntomas, sin enfermedad fundamental previa del hígado.²

El término de insuficiencia hepática fulminante se utiliza, generalmente, para pacientes en los cuales la encefalopatía hepática se manifiesta en las primeras ocho semanas del comienzo de la enfermedad.³ La insuficiencia hepática subfulminante se utiliza para describir una minoría de pacientes en quienes la encefalopatía hepática se manifestó después de un

periodo más prolongado (hasta 26 semanas de duración); también se le denomina insuficiencia hepática de comienzo tardío.^{4,5}

El fracaso agudo del hígado no es raro; aproximadamente ocurren 2,000 casos cada año en Estados Unidos, con mortalidad cercana al 80%.⁶ La mayoría de los casos tiene necrosis masiva de hepatocitos; sin embargo, la insuficiencia hepatocelular sin necrosis es distintiva del hígado graso del síndrome de HELLP y del síndrome de Reye. Por lo tanto, la necrosis de células hepáticas no es una característica universal ni esencial para establecer el diagnóstico de insuficiencia hepática fulminante.²

La alteración anatomico-patológica típica de la insuficiencia hepática aguda, independientemente de la causa, es la necrosis coagulativa a través de los lobulillos hepáticos. Ciertas enfermedades, como el daño inducido por envenenamiento orgánico de solventes o acetaminofén, afectan la región centrilobular. El hígado graso agudo se distingue por la acumulación microvesicular de grasas en células intactas, que difiere de las macrovesículas grasas que se encuentran típicamente en pacientes con metamorfosis adiposa relacionada con ingestión de alcohol o diabetes mal controlada.⁷ En ocasiones, la necrosis masiva de lóbulos del hígado tiene como resultado la pérdida de los espacios porta.

CAUSAS

La hepatitis viral y el daño hepático producido por fármacos son la causa de la mayor parte de los casos de fracaso agudo del hígado, pero hay grandes diferencias en el origen en cada país. La ingestión de acetaminofén, con propósitos suicidas, es la causa más frecuente de casos de insuficiencia hepática fulminante en el Reino Unido; sin embargo, es relativamente raro en otras partes del mundo.² Las variaciones en la incidencia en los países reflejan, en parte, los tipos de virus de hepatitis y las diferencias en su gravedad. Es importante determinar la causa con la mayor precisión posible, ya que el pronóstico y el tratamiento dependerán de la identificación del agente causal.

En la mayor parte de las series, la principal causa de insuficiencia aguda fulminante del hígado es la hepatitis viral, con 72% de casos. Aunque la hepatitis

* Médico adscrito, Hospital General Vasco de Quiroga del ISSSTE de Morelia, Michoacán. Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, UMSNH, Morelia, Michoacán.

** Médico residente de Medicina Interna del Hospital General Vasco de Quiroga del ISSSTE de Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Heriberto Augusto Martínez Camacho. Hospital General Vasco de Quiroga. Trabajo de Agricultura 335, colonia FOVISSSTE, CP 58048, Morelia, Michoacán..

Recibido: diciembre, 2005. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

viral provoca la hepatitis fulminante, sólo 1% de los pacientes (incluso menos) con hepatitis viral terminan padeciendo insuficiencia hepática aguda fulminante.⁸ Esto último debe alertar a los médicos para tomar precauciones cuando se enfrenten a una enfermedad tan común como las hepatitis virales. No ha quedado clara la causa por la cual ese pequeño número de pacientes tiene hepatitis fulminante, aunque se piensa que intervienen la idiosincrasia del huésped, la virulencia y la cantidad de virus que produce la infección. Cada uno de los cinco virus hepatotrópicos primarios, con excepción del virus de la hepatitis C, se han implicado en la insuficiencia hepática fulminante (desde el A hasta el E).

La infección por el virus de la hepatitis A que se cura por sí sola rara vez provoca que un paciente previamente sano padezca hepatitis fulminante (0.35% del total de casos); sin embargo, esta enfermedad cambia en pacientes seniles y adictos a las drogas intravenosas, en quienes las posibilidades de padecer insuficiencia hepática fulminante se incrementan significativamente.^{9,10} Los enfermos con hepatitis A, con insuficiencia hepática fulminante, tienen más del 60% de posibilidades de supervivir, lo cual se convierte en buen pronóstico y ocasionalmente se requiere de trasplante de hígado.

La infección aguda de hepatitis B puede provocar hepatitis fulminante al 1% de los pacientes que la padecen. Es la causa más frecuente de insuficiencia hepática fulminante con 70% de incidencia en países como Grecia y porcentajes similares, aunque no tan elevados, en otros países.⁸ La mayoría de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B tiene un periodo de viremia que puede ser de varias semanas, aunque de un tercio a la mitad de los enfermos con insuficiencia hepática fulminante cursan con antígeno de superficie de hepatitis B negativo durante algunos días.¹⁰ Este periodo con antígeno de superficie negativa se explicaría por la presencia masiva intracelular en el virus de células inmunológicas infectadas. Estos pacientes tienen pronóstico más favorable, con porcentaje de supervivencia del 47%, el cual es mucho mayor al de los que tienen positividad al antígeno de superficie de la hepatitis B (17%).¹¹ Existen casos en los que el panel viral es negativo y no hay antecedentes de uso de drogas o exposición a hepatotóxicos. En estos

pacientes se puede explicar por infecciones provocadas por mutaciones del virus de la hepatitis B.²

El virus de la hepatitis C sólo se ha relacionado con la enfermedad fulminante en combinación con la hepatitis B. Esta relación se estableció debido al descubrimiento del anticuerpo de hepatitis C o a la detección de ARN viral en el suero.¹²

En Estados Unidos, la infección por el virus de hepatitis D (hepatitis delta) ocurre generalmente en personas que utilizan drogas intravenosas, pero sólo en individuos previamente portadores del virus de la hepatitis B o en los que se infectan simultáneamente con los virus B y D. El virus delta justifica menos del 10% de la hepatitis aguda relacionada con el virus B, pero más del 50% de los casos en pacientes positivos para el virus de la hepatitis B tienen combinación con el virus delta.

Un virus intestinal identificado recientemente (hepatitis E) se manifiesta en epidemias en las que se ha detectado alta incidencia de hepatitis fulminante; la tasa de mortalidad se acerca al 40% en mujeres embarazadas. La hepatitis E se ha identificado en pocas ocasiones en Estados Unidos, lo cual podría deberse a que todavía no se dispone de pruebas serológicas accesibles que identifiquen a este tipo de virus, aunque reportes recientes indican que pronto lo estarán.

Otros virus implicados en la insuficiencia hepática fulminante, con frecuencia significativamente menor, son el citomegalovirus, el virus de Epstein Barr y el herpes virus 1, 2 y 6. La hepatitis fulminante relacionada, a su vez, con el herpes virus frecuentemente está relacionada con tratamiento inmunosupresor.⁶

Drogas y toxinas

En pacientes con adicción a solventes y pegamentos, y en trabajadores industriales expuestos a estas sustancias, los hidrocarbonatos, como el tricloroetileno, son causa común de hepatitis fulminante.^{13,14}

El Phalloides de amanita, un hongo conocido en algunos países como "la tapa de la muerte", anualmente produce un número significativo de defunciones de personas aficionadas a los champiñones, en Francia y California. La afectación del hígado es precedida por efectos muscarínicos, como: sudoración profusa, véjolo y diarrea. La identificación pronta del factor causal es útil, ya que existen antídotos para la toxina. La mi-

noría de los pacientes ha requerido trasplante de hígado, los cuales se realizaron con buenos resultados.^{15,16}

Con respecto a la toxicidad por medicamentos, el daño hepático puede dividirse en dos categorías: previsible e idiosincrásico. El acetaminofén es el mejor ejemplo de medicamento previsiblemente tóxico y, como se mencionó antes, es el agente suicida más común en el Reino Unido, a pesar de que existe el antídoto acetilcisteína. El agotamiento del glutatión incrementa el efecto tóxico y, por lo tanto, aporta sulfidrilos, como lo hace la acetilcisteína, la cual abastece de nuevo de glutatión y puede limitar el daño hepático. Este antídoto se encuentra disponible en el Reino Unido para administración endovenosa y en Estados Unidos como preparación oral. Los reportes señalan que entre más pronto se administre acetilcisteína los resultados serán mejores y su administración es útil aun 36 horas después de la ingestión del acetaminofén.^{2,17,18,19} La toxicidad por acetaminofén depende de la dosis, pero sus efectos se incrementan en situaciones específicas como el ayuno, las drogas que se metabolizan en el citocromo P-450 y particularmente el alcohol. Esta potenciación se incrementa en individuos alcohólicos o en pacientes con ingestión aguda copiosa de alcohol que toman acetaminofén a dosis terapéuticas sin intenciones suicidas, para lo que se acuñó el término en inglés therapeutic misadventure o contratiempo terapéutico. Este último es un síndrome que se identificó recientemente y se distingue por concentraciones extraordinariamente altas de aminotransferasa; los valores típicamente exceden los 4,000 U/L y con mayor frecuencia alcanzan concentraciones de 10,000 U/L. La tasa de muerte es menor con respecto a las personas que ingieren acetaminofén con intenciones suicidas (aproximadamente del 20% en promedio en la mayor parte de las revisiones). A pesar de que no se tienen estadísticas exactas disponibles, la incidencia de esta enfermedad parece aumentar, ya que en los pasados dos años justificó dos terceras partes de los casos de insuficiencia hepática fulminante en el Hospital Parkland en Dallas, Estados Unidos.^{2,6,20,21}

Se reportó que muchos otros medicamentos producían hepatitis fulminante, aunque su incidencia es mucho menor, y se consideró como reacción de idiosincrasia a la sustancia. Sin embargo, en casos como los debidos a halotano, sulfonamidas y fenitoína

la hipersensibilidad tiene un papel importante. Los padecimientos cardiovasculares producen isquemia hepática y, con ello, incremento significativo de aminotransferasas, necrosis centrolobulillar y hepatitis fulminante. Las causas comprenden: infarto agudo de miocardio, paro cardiaco, cardiomiopatía y tromboembolia pulmonar. Además, frecuentemente existe afectación renal, aunque no siempre se demuestra claramente la existencia de la enfermedad cardiaca.^{2,21,22} La obstrucción de sinusoides hepáticos con isquemia o interrupción subsiguiente del flujo sinusoidal se describió en cánceres metastáticos, como: carcinoma gástrico, síndrome de carcinoide, cáncer mamario, carcinoma de células avenulares e infiltración blástica con células leucémicas; otra causa es la amiloidosis. La oclusión del flujo de las venas hepáticas puede producir situaciones similares, como en el síndrome de Budd Chiari o enfermedad oclusiva de las venas relacionada con quimioterapia para cáncer o trasplante de médula ósea.^{2,6,22-28}

Causas diversas

El hígado graso agudo del embarazo ocurre en el tercer trimestre y se distingue por ictericia repentina y encefalopatía, a menudo acompañadas por hipoglucemias y preeclampsia.²⁸ Los valores de aspartato amino transferasa se elevan aunque rara vez sobrepasan las 1,000 U/L. Otros parámetros, como la prolongación del tiempo de protrombina y el estado mental, son mejores indicadores de la gravedad del padecimiento; también, las concentraciones altas de aminotransferasa en el tercer trimestre del embarazo, acompañadas de hemólisis, trombocitopenia y preeclampsia. A este conjunto de alteraciones se les conoce como síndrome de HELLP (hemolysis, concentraciones elevadas de enzimas hepáticas y disminución del número de plaquetas).^{29,30} Es recomendable la terminación inmediata del embarazo aunque, pese a ello, la mortalidad fetal alcanza 40% de los casos antes de poder terminarlo. De forma habitual se requiere un trasplante para tratar el hígado graso del embarazo.³¹

La hepatitis fulminante es una de las manifestaciones de la enfermedad de Wilson y casi siempre es mortal si no se realiza el trasplante de hígado.^{2,28} Las alteraciones que ayudan a identificarla comprenden concentraciones muy altas de bilirrubinas, las cuales

llegan a sobrepasar los 30 mg/dL y se deben, en parte, a la hemólisis, y a las concentraciones disminuidas de fosfatasa alcalina en el plasma. Aún no está clara la causa de este padecimiento.

Algunas causas poco frecuentes de insuficiencia hepática fulminante comprenden: abscesos hepáticos,³² tuberculosis diseminada y recaída de infección por virus de la hepatitis B, después de suspender la quimioterapia para combatir el cáncer y el trasplante de médula ósea.

DIAGNÓSTICO

La insuficiencia hepática aguda del hígado, independientemente de la causa, tiene características clínicas diferentes de las que se observan en pacientes con insuficiencia hepática crónica. Lo común es que los síntomas sean inespecíficos, como: malestar general o náuseas, con frecuencia en un individuo previamente sano, seguidas por ictericia y deterioro rápido del estado de alerta. El paciente va de estar sano a la muerte en un lapso de 2 a 10 días. El diagnóstico debe sospecharse en adolescentes con conductas depresivas (sobredosis de fármacos con intento suicida o abuso de drogas ilícitas),² además de cambios en el estado mental e ictericia y pérdida de la matidez hepática que sugiere disminución de masa de la glándula. Sin embargo, las alteraciones mentales y el tiempo de protrombina elevado son la piedra angular para el diagnóstico. Los trastornos de la coagulación casi siempre impiden realizar la biopsia hepática. Los hallazgos de laboratorio comprenden concentraciones altas de aminotransferasas en el plasma, concentraciones bajas de glucosa sérica y gasometría arterial con alcalosis respiratoria o acidosis metabólica.

Los pacientes con hepatitis subfulminante tienen comienzo más gradual de insuficiencia hepática y llegan a tener ascitis, insuficiencia renal y el pronóstico es muy malo. El edema cerebral es poco frecuente en estos pacientes.

El tratamiento óptimo de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante se inicia con el reconocimiento de la gravedad del padecimiento y sus complicaciones, las cuales ponen, sin duda, en peligro la vida del enfermo; lo ideal es trasladarlo a una unidad de cuidados intensivos. Si se toma en cuenta que

es peligroso transportar a pacientes en estado de coma, y que la enfermedad puede evolucionar rápidamente, debe considerarse, desde el ingreso, dirigir al paciente a un centro con tecnología para trasplante de hígado por si lo llegara a necesitar.²

ENCEFALOPATÍA Y EDEMA CEREBRAL

El comienzo de la encefalopatía es, a menudo, brusco y, en ocasiones, precede a la ictericia. Son comunes la agitación, ilusiones y alucinaciones, e hiperquinesia. La encefalopatía de la insuficiencia hepática aguda es similar a la de la crónica; sin embargo, es de corta evolución y avanza rápidamente al estado de coma. Los pacientes que permanecen con encefalopatía grado I ó II tienen buen pronóstico. Los enfermos con grado III ó IV tienen pronóstico muy malo para la vida y la función.

En la insuficiencia hepática aguda las benzodiacepinas y las sustancias análogas se han visto implicadas en la patogénesis de la encefalopatía. Se encontraron concentraciones elevadas de benzodiacepina^{1,4} en el tejido cerebral de animales y humanos con insuficiencia hepática. Estas sustancias ocasionan somnolencia e incrementan el efecto del ácido gamaaminobutírico en las neuronas inhibitorias. Se recomienda el uso de un antagonista de receptores de benzodiacepinas, como el flumazenil para mejorar el estado de alerta, al menos temporalmente y depende de la evolución del paciente.²

Se calcula que el edema cerebral puede ocurrir del 75 al 80% de los pacientes que evolucionan a encefalopatía grado IV y es la principal causa de muerte en estos enfermos. En una serie considerable de pacientes se reporta el hallazgo de edema cerebral en la mitad de la población, aunque la hernia del uncus o del cerebelo sólo se identificó en 8%.² El flujo sanguíneo intracraneal se reduce significativamente en pacientes con encefalopatía aguda o crónica, aunque es muy raro que los pacientes con cirrosis tengan edema cerebral. El incremento rápido del contenido de agua en el cerebro, de los pacientes con insuficiencia hepática aguda, resulta de la pérdida de la integridad de la membrana celular de las neuronas, con la consiguiente modificación en la permeabilidad del tejido cerebral.² El edema cerebral provoca incremento de la presión

intracraneana y disminuye la perfusión tisular. La isquemia cerebral ocurre cuando la presión de la perfusión tisular no se mantiene en cifras mayores de 40-50 mmHg. Existe recuperación completa de la función cerebral en los individuos en quienes se restablece la función hepática; sin embargo, se ha descrito daño permanente en pacientes con evolución tórpida de la función hepática. El riesgo de trasladar a pacientes comatosos por avión o helicóptero es por los cambios de presión que ocurren durante el vuelo, ya que incluso los cambios rápidos de posición (como ocurre en las ambulancias terrestres) pueden incrementar la presión endocraneana.^{2,6}

Los pacientes con edema cerebral frecuentemente tienen hipertensión arterial sistémica y bradicardia (reflejo de Cushing), tono muscular aumentado y rigidez de descerebración, reflejos pupilares anormales con tendencia a la midriasis y finalmente paro respiratorio. Estos signos de elevación de la presión intracraneal son generalmente tardíos (tomando en cuenta la rápida evolución del padecimiento) y no deben considerarse como pauta para tomar decisiones tempranas de tratamiento. Lo mismo sucede con la tomografía axial computada del cráneo, cuya utilidad es más bien para excluir la posibilidad de hemorragia intracerebral en pacientes con rápido deterioro del estado de alerta. La vigilancia de la presión intracraneal demostró cambios rápidos e irregulares. Aunque la colocación de un monitor con transductor epidural o subdural sea invasora, y puede causar sangrado como complicación, es importante disponer de ello, sobre todo en centros de trasplante para tratar los cambios de presión pre y transoperatorios.^{2,6} Se prefieren los monitores epidurales, ya que tienen menor morbilidad que los de otra localización, aunque es cierto que su sensibilidad es menor.² Es tal la relevancia de la presión intracraneal, que si persiste en menos de 40 mmHg, y es resistente al tratamiento, contraindica el trasplante. El tratamiento en pacientes con signos de edema cerebral consiste en administrar manitol al 20%, a dosis de .3 a .4 g por kg de peso del paciente, en infusión rápida endovenosa, que puede repetirse a juicio del médico. En pacientes con hepatitis fulminante, al mantener elevada la cabeza en ángulo de 45°, la dexametasona y la hiperventilación no tienen utilidad en el tratamiento del edema.^{2,6}

Coagulopatía

Los cambios graves en la coagulación son típicos del fracaso agudo del hígado, que sólo se deben, en parte, al papel del hígado en la síntesis de factores de coagulación. Sin embargo, la disminución de las concentraciones de factores II, V, VII, IX y X explica la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial. La cuantificación del tiempo de protrombina y las concentraciones del factor V son pruebas utilizadas extensamente para el seguimiento de los padecimientos del enfermo con hepatitis fulminante.⁶ Algunos pacientes se les complica con coagulación intravascular diseminada y deberá distinguirse de los que sólo tienen trastornos de coagulación por insuficiencia hepática. Hay disminución de concentraciones de antitrombina III e incremento de las concentraciones de complejos antitrombina/trombina.² Los conteos plaquetarios están por debajo de 100,000 por mm³ en dos tercios de los pacientes en algún punto de su evolución; además, hay anomalías en la función plaquetaria. Es muy común la hemorragia del tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática fulminante y a menudo se correlaciona con conteo bajo de plaquetas. En pacientes con conteos plaquetarios por debajo de 50,000 se recomienda la transfusión de concentrados plaquetarios. El plasma fresco congelado no ha demostrado ser útil en pacientes sin prueba de hemorragia.

Cambios renales y cardiovasculares

La hipotensión es la constante; hay hipovolemia y disminución significativa de la resistencia vascular periférica, con incremento compensatorio del gasto cardíaco. También existe fuga de líquidos al intersticio. La mitad de los pacientes tienen oliguria como manifestación del fracaso renal.² Existe insuficiencia renal funcional o síndrome hepatorenal en la mayor parte de los casos; sin embargo, también puede encontrarse necrosis tubular aguda.^{2,6} El flujo sanguíneo renal disminuye y aumentan las concentraciones de renina y aldosterona, mientras que las concentraciones del factor atrial natriurético son normales. Ocasionalmente la ingestión de acetaminofén o hidrocarburos provoca insuficiencia renal por efecto tóxico directo. Deberá tenerse cuidado al realizar hemodiálisis por las

altas posibilidades de complicaciones por sangrado, hipotensión e incremento del edema cerebral.²

Transporte y difusión de oxígeno

Los mecanismos exactos de las alteraciones en el transporte y difusión de oxígeno no se conocen. Se sabe que intervienen la coagulación intravascular, el edema de intersticio o el tono vasomotor anormal.² La extracción tisular de oxígeno se disminuye, sobre todo en pacientes que no logran supervivir, posiblemente por incremento en los cortocircuitos (shunts).² Existe disminución del suministro de oxígeno, hipoxia, incremento del metabolismo anaeróbico y finalmente la acidosis láctica, la cual es un factor de mal pronóstico. Las prostaciclinas y la acetilcisteína, cuando se utilizan como antídoto del acetaminofén, han demostrado que incrementan la difusión y el consumo de oxígeno, posiblemente "abriendo" la microcirculación por un efecto en el óxido nítrico sobre el tono vascular.² Es indispensable conocer el efecto de la acetilcisteína para facilitar la comprensión de estas anomalías hemodinámicas.

Cambios metabólicos

Es común encontrar hipoglucemia, lo cual provoca alteraciones mentales en los pacientes. La hipoglucemia muestra gluconeogénesis defectuosa por insuficiencia y sensibilidad hepáticas a la insulina, lo que provoca concentraciones elevadas de insulina en el plasma. Las concentraciones de glucosa en la sangre deben vigilarse estrechamente y es recomendable mantener a los enfermos con soluciones glucosadas al 10%.

De manera ocasional hay hipocaliemia y se requieren reposiciones de hasta 600 miliosmoles por día, lo cual se debe principalmente a la alcalosis respiratoria y la excreción renal de potasio como intercambio de iones hidrógeno.

Hay hiponatremia por consumo excesivo de agua; la hipofosfatemia también es frecuente. Debe tomarse en cuenta la posibilidad de arritmias cardíacas ante el desequilibrio hidroelectrolítico grave.²

Infección

Por varias razones, las infecciones bacterianas y micóticas son comunes en pacientes con hepatitis

fulminante. Existe disminución de la capacidad de opsonización² de las bacterias por función inadecuada de leucocitos polimorfonucleares,² además de afectación de la inmunidad humoral y celular.^{6,8} Las bacteremias son comunes por tratarse de pacientes comatosos en su mayoría, con numerosos catéteres y con administración de tratamiento con esteroides, bloqueadores H2 o antibióticos de amplio espectro. En un estudio prospectivo de 50 pacientes, 80% tenía infección demostrada mediante cultivos y en los pacientes restantes la infección se sospechó, pero los cultivos fueron negativos.² Los organismos grampositivos fueron más frecuentes que los gramnegativos, sobre todo estafilococos y de éstos el más frecuente el aureus, lo cual sugiere que la vía de entrada por la piel es más importante que la vía intestinal. Los antibióticos profilácticos demostraron pequeñas ventajas; por lo tanto, es importante la vigilancia regular de cultivos y el tratamiento agresivo de la infección demostrada.² Encontrar fungemia es uno de los datos para mal pronóstico.

Patogénesis del fracaso agudo del hígado

Aunque con frecuencia se identifica el agente causal, no hay una comprensión total de la patogénesis del fracaso agudo del hígado. Un estado de choque y edema cerebral, acompañado de insuficiencia hepática fulminante, sugiere un mecanismo patogénico compartido. La endotoxemia es común, pero no puede explicar enteramente estos cambios metabólicos complejos.² También, hay incremento en las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa (mediador endógeno de choque séptico) en muchos, pero no en todos los pacientes con hepatitis fulminante y, por ende, esta sustancia no puede ser el mediador universal de los cambios hemodinámicos observados.²

El metabolismo de las prostaglandinas se altera en los pacientes con insuficiencia hepática y es importante para proteger y producir hipoxia tisular. Las concentraciones de prostaglandina E₂, tromboxano A2 y prostaciclina se incrementan en modelos experimentales (ratones) con insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, la prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria administrado en un lapso breve enseguida del acetaminofén, protegió contra el daño hepático en diferentes mo-

de los experimentales. La infusión de prostaciclinas demostró hacer más eficiente el gasto cardíaco y la difusión de oxígeno, quizás por incremento en el flujo microcirculatorio.

Una proteína del suero, cuyas concentraciones séricas disminuyen notablemente en la insuficiencia hepática fulminante, es la específica del grupo del componente Gc y las concentraciones y los complejos Gc/actina pueden ser pronóstico para la supervivencia de pacientes con hepatitis fulminante por envenenamiento por acetaminofén.²

En conclusión, parece improbable que sólo un mecanismo patogénico pueda explicar todos los acontecimientos anormales.

TRATAMIENTO

La lista de tratamientos primarios para evitar el fracaso agudo del hígado es larga y desalentadora. Las medidas utilizadas en situaciones desesperadas son de pequeño valor. En cada caso, un tratamiento nuevo parece ser sólo la promesa temprana en ensayos pequeños y sin grupo control, y la mayor parte tienen resultados desalentadores cuando se realizan estudios controlados. Un estudio de 17 centros de atención terciaria reportó que la supervivencia completa en tres semanas era del 67%. El 29% de los pacientes tuvo trasplante de hígado y 43% supervivió sin trasplante. El trasplante a corto plazo reporta supervivencia variada del 68% para pacientes con hepatitis fulminante relacionada con sobredosis de acetaminofén al 25%, con reacción de idiosincrasia al medicamento, y 17% en quienes no se determinó la causa. El grado de coma en la admisión parece estar relacionado con el resultado del trasplante, pero no con la edad y la duración de los síntomas. Aunque el trasplante puede mejorar la supervivencia del paciente, la mayor parte de las veces no está al alcance de los pacientes y de los médicos.⁶ La hepatectomía portal con derivación portocava puede ser una medida transitoria para estabilizar metabólicamente al enfermo hasta que puedan realizarle el trasplante. Otros dispositivos mecánicos y biológicos también pueden ser útiles durante la espera. En la mayor parte de los casos no hay estudios suficientes al respecto. El propósito fundamental es mejorar el estado mental y algunos parámetros bioquímicos. El

xenotrasplante de hígado de cerdo se intentó realizar en alguna ocasión y las nuevas estrategias inmunológicas podrían reducir la reacción del rechazo. En conclusión, la insuficiencia hepática fulminante es un padecimiento grave, ya que se relaciona con elevado índice de mortalidad en personas previamente sanas. Los especialistas concluyen que para determinar el mejor tratamiento, la necesidad del trasplante y el momento oportuno para la intervención es importante el abordaje interdisciplinario.¹

REFERENCIAS

1. Sass DA, Shakil AO. Clínica, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1195-211.
2. Schalm SW, de Knegt RJ. Acute liver failure: definitions and pathological variants. In: Williams R, Hughes RD, editors. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991;pp:11-13.
3. Bernau J, Goudeau A, Poinard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
4. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
5. Ostapowicz G, Fontana FV, Schiott AL. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Inter Med* 2002;137(12):947-54.
6. Fagan E, Yousef G, Brahm J, et al. Persistence of hepatitis A virus in fulminant hepatitis and after liver transplantation. *J Med Virol* 1990;30:131-6.
7. Pinson CW, Daya MR, Benner KG, et al. Liver transplantation for severe Amanita phalloides mushroom poisoning. *Am J Surg* 1990;159:493-9.
8. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572-3.
9. Hoffman BJ, Pate MB, Marsh WH, Lee WM. Cardiomyopathy unrecognized as a cause of hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:306-9.
10. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, et al. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983;3:428-32.
11. Sandle GI, Layton M, Record CO, Cowan WK. Fulminant hepatic failure due to Budd Chiari syndrome. *Lancet* 1980;1:1199.
12. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67.
13. Godwin JE, Coleman AA, Sahn SA. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. *Chest* 1991;99:752-4.
14. Dirix LY, Polson RJ, Richardson A, Williams R. Primary

- sepsis presenting as fulminant hepatic failure. *Q J Med* 1989;73:1037-43.
- 15. The brain in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1991;338:156-7.
 - 16. Williams R, Gimson AES. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991;36:820-6.
 - 17. Kato M, Hughes RD, Keays RT, Williams R. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;15:1060-6.
 - 18. Blei AT. Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 1991;13:376-9.
 - 19. Munoz SJ, Robinson M, Northrup B, et al. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure. *Hepatology* 1991;13:209-12.
 - 20. Donovan JP, Shaw BW Jr, Langnas AN, Sorrell MF. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 1992;16:267-68.
 - 21. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157-8.
 - 22. Ede RJ, Gimson AES, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1986;2:43-51.
 - 23. Langley PG, Keays R, Hughes RD, et al. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991;14:251-6.
 - 24. Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991;pp:47-53.
 - 25. Panos MZ, Anderson JV, Forbes A, et al. Human atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Gut* 1991;32:85-89.
 - 26. Wendon J, Alexander GJM, Williams R. Cardiovascular monitoring and local blood flow. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991;pp:39-41.
 - 27. Bihari D, Wendon J. Tissue hypoxia in fulminant hepatic failure. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991;pp:42-4.
 - 28. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJM, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-1857.
 - 29. Rosenbloom AJ. Massive ST-segment elevation without myocardial injury in a patient with fulminant hepatic failure and cerebral edema. *Chest* 1991;100:870-2.
 - 30. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
 - 31. Rolando N, Gimson A, Wade J, et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.
 - 32. De la Mata M, Meager A, Rolando N, et al. Tumour necrosis factor production in fulminant hepatic failure: relation to aetiology and superimposed microbial infection. *Clin Exp Immunol* 1990;82:479-84.