

Médica Sur

Volumen **12**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2005**
July-September

Artículo:

Insuficiencia hepática fulminante

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Insuficiencia hepática fulminante

Javier Lizardi Cervera,* Paloma Almeda Valdés**

Resumen

Pocas enfermedades en la medicina son tan dramáticas y devastadoras que la insuficiencia hepática fulminante. Alteraciones agudas en la función celular pueden llevar a necrosis masiva de los hepatocitos y la pérdida de esta función puede ocasionar una respuesta multiorgánica e inclusive la muerte aun cuando el hígado comienza a recuperarse. Este artículo revisa los principales avances y entendimiento en la fisiología y manejo de esta condición.

Palabras clave: Insuficiencia hepática, falla hepática aguda.

Definición

El término falla hepática fulminante fue por primera vez utilizado por Trey cerca de 1970 para describir el inicio de encefalopatía hepática en un individuo sin antecedentes de enfermedad hepática previa.¹

La insuficiencia hepática fulminante (IHF) se define como una necrosis hepatocelular masiva de inicio agudo, catastrófico y rápidamente fatal.² Es un síndrome clínico resultado de una variedad de etiologías que condicionan daño hepático grave.

Clínicamente se manifiesta como una alteración en la función hepática de inicio repentino, manifestada por ictericia y seguida de encefalopatía hepática en las primeras ocho semanas, en ausencia de una enfermedad hepática previa.

Clasificación

La clasificación de la IHF ha cambiado en los últimos años, Bernau y colaboradores³ en 1986 propusieron el término de insuficiencia hepática fulminante para aquellos pacientes que desarrollaban encefalopatía en las dos primeras semanas después del inicio de la ictericia y subfulminante para aquellos pacientes

Abstract

Few conditions in medicine are more dramatic or more devastating than acute liver failure. Acute liver failure embraces a number of conditions whose common thread is severe injury of hepatocytes or massive necrosis. Loss of hepatocyte function sets in motion a multiorgan response, and death may occur even when the liver has begun to recover. This article highlights recent advances in our understanding and management of this unique condition.

Key words: Liver failure, acute liver failure.

con intervalos de entre dos semanas y tres meses entre la aparición de la ictericia y el desarrollo de la encefalopatía hepática. En este mismo año Gimson y colaboradores⁴ utilizaron el término de insuficiencia hepática de inicio tardío para aquellos casos de aparición de encefalopatía entre ocho semanas y veinticuatro semanas después del inicio de los síntomas.

La clasificación actual propuesta en 1993 por O'Grady y colaboradores⁵ (*Tabla I*) define tres subgrupos de IHF en base al tiempo del desarrollo de la encefalopatía hepática y permite incluir casos de pacientes con enfermedad hepática crónica previamente asintomática.

Epidemiología

La incidencia de la IHF en Estados Unidos es de aproximadamente 2,000 casos anuales con una mortalidad global (sin trasplante hepático) del 80%.⁶

Es responsable de aproximadamente 6% de las muertes a causa de enfermedad hepática y cerca del 6% de los trasplantes en adultos son por IHF.⁷

Etiología (*Tabla II*)

En los Estados Unidos, la toxicidad por acetaminofeno, hepatitis aguda viral, y la reacción idiosincrásica a medicamentos son las causas principales de IHA. Desafortunadamente en un 15 a 20% de los pacientes no es posible identificar la causa de la IHF.⁸

Las causas de la IHF pueden ser clasificadas en las siguientes categorías:

* Subdirección Académica. Clínica de Gastroenterología.
** Departamento de Medicina Interna.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

- Infecciones virales.
 - Virus hepatotropos: hepatitis A, B, D, y E.
 - Virus no hepatotropos: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple virus, varicela zoster, adenovirus y virus de la fiebre hemorrágica.
- Fármacos y toxinas.
 - Daño relacionado con la dosis: acetaminofeno, tetracloruro de carbono, *Amanita phalloides*, fósforo amarillo, toxina de *Bacillus cereus*, anti-inflamatorios no esteroideos, sulfonamidas, tetraciclina, ectasis (metildioximetanfetamina) y remedios basados en plantas medicinales.
 - Reacción idiosincrásica: halotano, isoniazida, rifampicina, ácido valproico, disulfiram.
- Cardiovascular. Insuficiencia cardíaca derecha, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva del hígado, golpe de calor.
- Metabólica. Hígado graso del embarazo, enfermedad de Wilson, síndrome de Reye, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, tirosinemia.
- Otras causas. Infiltración neoplásica (linfoma o metástasis), hepatitis autoinmune.
- No determinada.

La hepatitis viral aguda es una de las principales causas de IHF aunque menos del 1% de los casos se presentan de esta forma.⁹ En los pacientes con hepatitis A tienen mayor riesgo de desarrollar IHF los pacientes menores a 40 años, con viajes a áreas endémicas y enfermedad hepática preexistente (principalmente por virus de hepatitis C).¹⁰ En el caso de las infecciones por virus de hepatitis B sólo se ha reportado IHF en 1% de los casos de hepatitis aguda icterica.¹¹ Los casos de IHF ocasionada por infección aguda por virus de hepatitis C son esporádicos. Por último, el virus de la hepatitis E debe ser considerado en áreas endémicas y durante el tercer trimestre del embarazo, durante el cual la mortalidad puede ser de hasta 40%.¹²

El acetaminofeno es la causa más frecuente de IHF

Tabla I. Clasificación de la insuficiencia hepática.

Definición	Tiempo de desarrollo de encefalopatía
Insuficiencia hepática hiperaguda:	Entre 0 a 7 días
Insuficiencia hepática aguda:	Entre 8 a 28 días
Insuficiencia hepática subaguda	Entre 29 días a 12 semanas

por fármacos, varía su incidencia en las diferentes series reportadas en la literatura siendo del 15% al 27% de las causas de INF.¹³ La toxicidad del acetaminofeno es dosis dependiente (mayor a 10 a 15 gramos diarios).

Amanita phalloides es un hongo que causa IHF al ser ingerido en forma accidental. El cuadro se inicia 24 horas después de ingerir los hongos, con diarrea y dolor abdominal. La intoxicación puede ser tratada con penicilina.¹⁴

En un estudio realizado en la Universidad de Pittsburgh de 177 casos de IHF en un periodo de 15 años, la hepatitis viral se presentó en un 31% de los casos la toxicidad por acetaminofeno en 18%, la reacción a medicamentos en 12% y la causa no pudo ser determinada en un 28% de los casos.¹⁵

Tabla II. Principales causas de insuficiencia hepática.

Hepatitis virales	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A, B, C, D y E • Herpes simple • Virus de Epstein- Barr
Intoxicación por acetaminofeno	<ul style="list-style-type: none"> • Intento suicida y accidental
Toxicidad por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobianos <ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina-clavulanato, • Ciprofloxacina, • Nitrofurantoina • Tetraciclina • Ácido valproico • Lovastatina • Fenitoína • Tricíclicos • Halotano • Sales de oro • Flutamida • Ciclofosfamida • Loratadina • Propiltiouracilo • Troglitazona • <i>Amanita phalloides</i> • Solventes orgánicos • Hierbas medicinales (gin-seng) • Toxinas bacterianas (<i>Bacillus cereus</i> y cianobacterias)
Otras toxinas	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado graso del embarazo • Hepatitis autoinmune • Insuficiencia cardíaca • Eclampsia • Isquemia • Deficiencia de lecitin acil colesterol transferasa • Leucemia • Linfoma • Metástasis hepáticas • Síndrome de Reye • Enfermedad de Wilson
Misceláneos	
Indeterminada	

Manifestaciones clínicas

La IHF presenta un espectro clínico que puede variar desde síntomas no específicos como náusea, vómito y dolor abdominal, hasta el desarrollo de ictericia y encefalopatía hepática. La encefalopatía en raras ocasiones puede preceder a la ictericia.¹³

Los principales datos que permiten hacer el diagnóstico son:

- Inicio rápido de la disfunción hepática con ictericia y prolongación del tiempo de protrombina.
- Encefalopatía hepática.
- Ausencia previa de enfermedad hepática (aunque la presencia de una enfermedad hepática compensada, no excluye el diagnóstico).

A continuación se describen los principales hallazgos clínicos que se presentan en la IHF.

Encefalopatía hepática

El desarrollo de encefalopatía hepática generalmente es súbito y con evolución progresiva, como ya fue mencionado, en raras ocasiones generalmente se presenta después del inicio de la ictericia. En fases iniciales el grado de alteración cognoscitiva puede fluctuar, mientras que en fases tardías puede caracterizarse por pérdida del estado de alerta y coma. Es importante señalar que el pronóstico de supervivencia es inverso al grado de encefalopatía. Los pacientes con encefalopatía grado I-II tienen una supervivencia (sin trasplante) de 65% a 70% en comparación con pacientes con encefalopatía grado IV en quienes la supervivencia es menor al 20%.¹⁶

Edema cerebral

El edema cerebral es la principal causa de muerte en los pacientes con IHF y ocurre en el 75% de los casos con encefalopatía hepática grado IV.¹⁷ Los mecanismos implicados incluyen tanto edema vasogénico por aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica así como edema citotóxico por aumento de osmolaridad intracelular de los astrocitos por aumento del sodio y glutamina por inhibición de la bomba Na⁺-K⁺ APTasa.

El desarrollo de hipertensión intracranal (mayor a 25 mmHg) causa disminución de la perfusión cerebral, la cual debe de mantenerse por arriba de 50 mmHg para evitar isquemia cerebral y herniación del tallo cerebral.

Las manifestaciones clínicas del edema cerebral incluyen: hipertensión arterial sistémica, bradicardia, hiperventilación, postura de descerebración, reflejos pupilares anormales (generalmente dilatación) y finalmente alteración del patrón de la respiración y apnea.

La tomografía axial computada es poco sensible para la detección y monitorización del edema cerebral.¹⁸ La medición de la presión intracraniana con transductores subdurales es más sensible, segura y efectiva especialmente en el paciente con ventilación mecánica.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal oligúrica ocurre en aproximadamente 30% a 50% de los pacientes con IHF y hasta en 70% de los casos causados por acetaminofeno.¹⁹ Entre las principales causas se encuentran azotemia prerenal, necrosis tubular aguda, síndrome hepatorenal y daño tubular directo por acetaminofeno. El desarrollo de insuficiencia renal es un factor de mal pronóstico.¹³

Hipoglucemia

La hipoglucemia ocurre por alteración en la gluconeogénesis, depleción del glucógeno hepático y aumento de la insulina circulante. Puede ocasionar un rápido deterioro del estado mental, sin embargo, en ocasiones los signos de hipoglucemia no son tan evidentes. Se recomienda monitorización frecuente de los niveles de glucosa y administración de glucosa por vía intravenosa en caso necesario.

Alteraciones electrolíticas y ácido base

La alcalosis respiratoria puede observarse en etapas iniciales y es generalmente consecuencia del vómito e incremento en el trabajo respiratorio. Posteriormente la hipoventilación puede ocasionar una acidosis respiratoria. La acidosis es independiente de la función renal y puede preceder a la encefalopatía. Adicionalmente, la falla hepática puede ocasionar acumulación de lactato que pudiera empeorar la acidosis metabólica. En los pacientes con IHF secundaria a acetaminofeno la acidosis metabólica ocurre en 30% de los casos, siendo un indicador de mal pronóstico.

Algunas otras alteraciones electrolíticas incluyen hipokalemia, hiponatremia e hipofosfatemia.

Cambios respiratorios y circulatorios

La hipoxemia es común y multifactorial. Algunos pacientes desarrollan edema pulmonar y síndrome de

insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIR-PA) refractario a tratamiento y generalmente fatal.²⁰

La vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas pueden llevar a hipotensión con un gasto cardíaco alto. En estos casos lo óptimo es monitorización hemodinámica invasiva y en caso necesario tratamiento con aminas vasoactivas.

Infección

Las infecciones en los pacientes con IHF se presentan por daño a las células de Kupffer, deficiencia de la síntesis de complemento y alteración de las barreras físicas.²¹ Además, existe una disminución en la actividad de la opsonización y alteración en la función de los neutrófilos. La infección se presenta en el 80% de los pacientes con IHF. Los gérmenes predominantes son estreptococos, *Staphylococcus aureus* y bacterias coliformes. Los hongos se han detectado en cerca del 30% de los casos y la mayoría corresponden a *Candida*.²² Los antibióticos profilácticos han demostrado utilidad en este grupo de pacientes.

Alteraciones de la coagulación

Se ha demostrado una disminución en la producción de los factores I, II, V, VII, IX y X lo cual ocasiona una prolongación del tiempo de protrombina. La coagulopatía es una característica de la IHF.²³ El factor V es utilizado para seguimiento del paciente y es además un factor predictor del pronóstico. La coagulación intravascular diseminada puede ocurrir por una disminución en el nivel de antitrombina III y un incremento en los complejos de trombina-antitrombina III. Puede presentarse fibrinólisis acompañada por incremento en los niveles de dímero D.²⁴ La trombocitopenia en estos casos es común.

Pronóstico

La IHF es una enfermedad con tasas de mortalidad hasta del 80% sin trasplante hepático. Diversos factores pronósticos han sido identificados. En 1986, Bernau y colaboradores en Clichy investigaron los factores pronósticos en una cohorte de pacientes con IHF relacionada a hepatitis B encontrando el nivel de factor V, la edad, ausencia de antígeno de superficie de hepatitis B y nivel de alfa-fetoproteína como factores predictores independientes de la supervivencia.³

Posteriormente, en 1989 O'Grady y colaboradores del King's College²⁵ estudiaron variables clínicas y bioquímicas y su relación con la mortalidad en pacientes con IHF encontrando que las de principal importancia son la etiología, edad del paciente, duración de la ictericia, nivel de bilirrubina, tiempo de protrombina, pH en sangre arterial y creatinina sérica. En reportes iniciales estos criterios identificaron un 77% de casos fatales relacionados a acetaminofeno y en 96% no relacionados a acetaminofeno. La supervivencia en pacientes que no cumplieron los criterios fue del 89% y 82% respectivamente.²⁶

En las *tablas III y IV* se muestran los criterios del King's College y de Clichy para pacientes con IHF.

Es importante, señalar que la presencia de necrosis del parénquima hepático en más de un 50% ha sido reportada como un marcador de mal pronóstico. Las limitaciones de la biopsia hepática son principalmente el riesgo de sangrado y el probable error en la toma de la muestra debido a la heterogeneidad de los cambios patológicos.²⁷

Se ha propuesto que la disminución del volumen hepático puede ser un predictor de mal pronóstico.²⁸

Se han descrito algunas otras variables para determinar el pronóstico como la capacidad de eliminación

Tabla III. Criterios del King's College Hospital.

Criterios de no supervivencia en pacientes con IHF

Intoxicación por acetaminofeno	pH < 7.30 (independiente del grado de encefalopatía) Tiempo de protrombina > 100 segundos (INR > 6.5) Creatinina sérica > 3.4 mg/dL en pacientes con encefalopatía hepática grado 3 y 4 Tiempo de protrombina > 100 segundos (INR > 6.5) independientemente del grado de encefalopatía o por lo menos tres de las siguientes variables (independientemente del grado de encefalopatía):
Sin intoxicación por acetaminofeno	<ul style="list-style-type: none"> • Edad < 10 años o > 40 años • Hepatitis no A no B, hepatitis por halotano, reacciones idiosincráticas a drogas • Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía de más de 7 días • Tiempo de protrombina > 50 segundos (INR > 3.5) • Niveles de bilirrubina sérica > 17.5 mg/dL

Tabla IV. Criterios de Clichy.

- Nivel del factor V de coagulación
- Edad < 30 años
- Ausencia de antígeno de superficie del VHB
- Niveles bajos de alfa feto proteína

de galactosa,²⁹ la relación arterial de cuerpos cetónicos,³⁰ la relación factor VIII/factor V,³¹ la medición de proteína Gc,³² la evaluación de APACHE-2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y los niveles de lactato en sangre.³³

Referencias

1. Trey C, Lipworth L, Chalmers TC, Davidson CS, Gottlieb LS, Popper H, Saunders SJ. Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968; 279: 798-801.
2. Riordan SM, Williams R. Fulminant hepatic failure. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 25-45.
3. Bernau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, Degott C, Bezeaud A, Rueff B, Benhamou JP. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-651.
4. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-294.
5. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275.
6. Schioldt FV, Atilasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, Stribling R, Crippin JS, Flamm S, Somberg KA, Rosen H, McCashland TM, Hay JE, Lee WM. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 29-34.
7. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 1998; 17-37.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schioldt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.
9. Ben-Ari Z, Samuel D, Zemel R, Baruch Y, Gigou M, Sikuler E, Tur-Kaspa R. Fulminant non-A-G viral hepatitis leading to liver transplantation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 388-392.
10. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.
11. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 217-226.
12. Herrera JL. Hepatitis E as a cause of acute non-A, non-B hepatitis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 773-775.
13. Bernstein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. *Crit Care Clin* 1998; 14: 181-197.
14. J. Valenzuela E. Mushroom poisoning in the IX region. Role of *Amanita gemmata*. *Rev Med Chil* 1994; 122: 795-802.
15. Schioldt FV, Lee WM. Fulminant liver disease. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 331-349.
16. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-476.
17. Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 820-826.
18. Munoz SJ, Robinson M, Northrup B, Bell R, Moritz M, Jarrell B, Martin P, Maddrey WC. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure. *Hepatology* 1991; 13: 209-212.
19. Trewby PN, Warren R, Contini S, Crosbie WA, Wilkinson SP, Laws JW, Williams R. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1978; 74: 859-865.
20. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut* 1981; 22: 585-591.
21. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-739.
22. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, Fagan E, Williams R. Fungal infection: a common, unrecognized complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991; 12: 1-9.
23. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 403-414.
24. Pernambuco JR, Langley PG, Hughes RD, Izumi S, Williams R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350-1356.
25. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
26. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl* 2000; 6: 163-169.
27. Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21: 345-351.
28. 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: 334-349.
29. Ranek L, Andreasen PB, Tygstrup N. Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure. *Gut* 1976; 17: 959-964.
30. Saibara T, Onishi S, Maeda T, Yamamoto Y. Arterial blood ketone body ratio as a possible indicator for predicting fulminant hepatitis in patients with acute hepatitis. *Liver* 1992; 12: 392-396.
31. Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992; 33: 98-102.
32. Lee WM, Galbraith RM, Watt GH, Hughes RD, McIntire DD, Hoffman BJ, Williams R. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentrations. *Hepatology* 1995; 21: 101-105.
33. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558-563.

Correspondencia:

Dr. Javier Lizardi Cervera

Subdirección Académica: Tercer Piso del Hospital. Puente de Piedra Núm. 150 Col. Toriello Guerra. México. D.F.