

Insuficiencia hepática aguda. Conceptos actuales

Raúl Carrillo-Esper,* Jhonattan Yarún León-Valdivieso*

RESUMEN

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es un síndrome catastrófico multiorgánico presente en individuos previamente sanos, caracterizado por disfunción hepatocelular severa. La etiología varía geográficamente y socioeconómicamente. Los virus de hepatitis son la causa más común en el mundo en vías de desarrollo, en tanto que la IHA asociada a fármacos es la presentación predominante en Estados Unidos y Europa. El síndrome clínico es el mismo, independiente de su causa. Es una combinación única de falla multiorgánica severa que progresa rápido y con frecuencia asociada a complicaciones severas. El manejo médico y el trasplante hepático ortotópico de urgencias han mejorado la supervivencia general de los pacientes.

Palabras clave. Falla hepática aguda. Trasplante de hígado. Virus de la hepatitis.

ABSTRACT

Acute liver failure (ALF) is a catastrophic multiorgan syndrome occurring in previously healthy individuals that is characterized by severe hepatocellular dysfunction. The cause varies geographically and socioeconomically. Hepatitis viruses are the most common cause in the developing world; whereas drug induced ALF predominates in the United States and Europe. The clinical syndrome is the same, regardless of the cause. It has a unique combination of rapidly progressive, severe multiple organ failure, unpredictable and often devastating complications. Improved medical management and emergent orthotopic liver transplantation have improved overall patient survival.

Key words. Acute liver failure. Liver transplantation. Hepatitis virus.

CONCEPTOS ACTUALES

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una enfermedad multiorgánica de etiología diversa caracterizada por un súbito y grave daño hepático; asociada a una elevada morbilidad, con incidencia de uno a seis casos por millón por año. Su historia natural es variable, el sustrato fisiopatológico fundamental es una intensa respuesta inflamatoria sistémica que evoluciona a disfunción orgánica múltiple de no controlarse. La sobrevivencia de acuerdo con diferentes estudios es de 10 a 90%. Para su manejo se requiere un abordaje integrado y multidisciplinario que debe implementarse en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y al momento la IHA es la principal indicación de trasplante hepático.^{1,2}

El objetivo del presente trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la IHA.

DEFINICIÓN

El término IHA se introdujo en 1970 para describir una entidad muy específica caracterizada por el deterioro agudo de la función hepática en un hígado previamente normal que evolucionaba a la encefalopatía en un lapso de ocho semanas. Los criterios globales para IHA son:

- Ausencia de enfermedad hepática crónica.
- Hepatitis aguda (elevación de AST/ALT) junto con elevación de INR > 1.5.
- Alteración del estado de alerta (encefalopatía).
- Duración de la enfermedad < 26 semanas.

A partir de esta definición se desarrollaron otras, dentro de las que destaca la de O'Grady³ que de acuerdo con las características de presentación cla-

* Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper

Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, Deleg. Tlalpan, México, D.F. Tel.: 5424-7239.

sifica la lesión hepática en hiperaguda, aguda y subaguda.

- Hiperaguda:
 - Tiempo de presentación: 0-1 semana.
 - Coagulopatía grave.
 - Ictericia leve.
 - Hipertensión intracraneal moderada.
 - Buena supervivencia sin necesidad de trasplante hepático de emergencia.
 - Causa más frecuente: paracetamol, hepatitis A y E.
- Aguda:
 - Tiempo de presentación: 1-4 semanas.
 - Coagulopatía moderada.
 - Ictericia moderada.
 - Hipertensión intracraneal moderada.
 - Moderada supervivencia sin necesidad de trasplante hepático de emergencia.
 - Causa más frecuente: hepatitis B.
- Subaguda:
 - Tiempo de presentación: 4-12 semanas.
 - Coagulopatía leve.
 - Ictericia severa.
 - Hipertensión intracraneal moderada.
 - Escasa supervivencia sin necesidad de trasplante hepático de emergencia.
 - Causa más frecuente: fármacos distintos de paracetamol.

De acuerdo con Bernuau⁴ la IHA se clasifica en fulminante y subfulminante. En niños hay que tomar en consideración que la encefalopatía es un evento tardío o no presente por lo que la definición no depende de este síntoma sino más bien de la gravedad de la coagulopatía.

Etiología

La etiología de la IHA varía de acuerdo con la serie reportada y ha evolucionado al paso del tiempo. En los años 60s la causa más frecuente era la hepatitis A y B, pero desde la introducción del paracetamol como medicamento de venta sin receta éste ha ocupado uno de los primeros lugares; en Estados Unidos representa 50%, en Reino Unido 54% y en Francia 2% de los casos de IAH.⁵ En general la etiología se puede clasificar en:

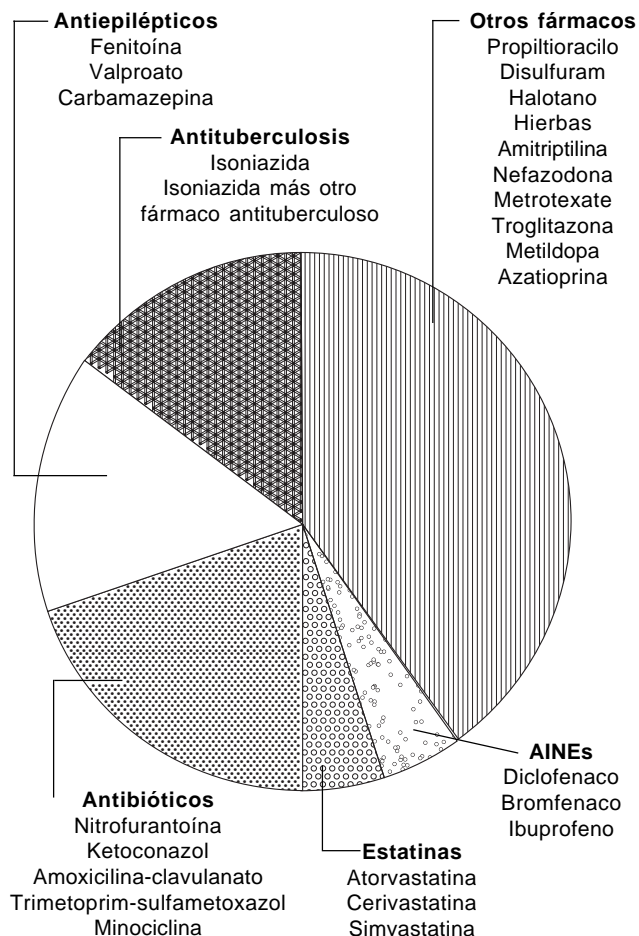


Figura 1. Medicamentos asociados a insuficiencia hepática aguda.

- Medicamentosa (Figura 1).
- Relacionada a virus de la hepatitis y otros.
 - Herpes simple 1 y 2, herpes virus-6, varicela-zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus.
- Venenos:
 - *Amanita phalloides*.
- Hepatitis autoinmune.
- Síndrome de Budd-Chiari.
- Insuficiencia hepática aguda asociada al embarazo:
 - Hígado graso del embarazo.
 - Síndrome de HELLP.
- Enfermedad de Wilson.
- Cáncer metastásico.

- Hipoperfusión esplácnica.
 - Hepatitis isquémica.
- Golpe de calor.
- Indeterminada.

Fisiopatología

La fisiopatología de la IHA es compleja pero está en estrecha relación con la necrosis y/o apoptosis de los hepatocitos, inducidas por diferentes vías moleculares (Figura 2). El mecanismo de necrosis se caracteriza por depleción de ATP, edema cerebral, despolarización mitocondrial y ruptura de membrana celular; en cambio, en la apoptosis hay preservación del ATP con activación de caspasas, condensación de cromatina, degradación del DNA y reabsorción de los componentes celulares.^{6,7}

La necrosis y apoptosis de los hepatocitos activa a las células de Kupffer y a la respuesta inmune innata, lo que desencadena una intensa respuesta inflamatoria sistémica que a través de diferentes mediadores humorales y celulares induce disfunción orgánica múltiple; como parte del síndrome de IHA los siguientes son fundamentales:

- Cardiovascular. Las alteraciones hemodinámicas que se presentan en la IHA se asocian a niveles elevados

de interleucinas 6 y 8, insuficiencia suprarrenal, lesión endotelial, incremento en la síntesis de óxido nítrico y disfunción microcirculatoria, lo que lleva al enfermo a hipotensión arterial con un estado hiperdinámico caracterizado por incremento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y una intensa vasodilatación del lecho esplácnico. La microcirculación se obstruye por microtrombos plaquetarios secundarios a la activación y consumo de plaquetas y atrapamiento de leucocitos.^{8,9}

- Renal. La insuficiencia renal se presenta de 30 a 70% de los enfermos con IHA. Es secundaria a hipovolemia relativa, vasodilatación, hipotensión, sepsis, coagulación intravascular diseminada, alteraciones microcirculatorias, nefrotóxicos, necrosis tubular aguda y síndrome hepatorenal.¹⁰
- Coagulación. La coagulación se encuentra profundamente alterada en los enfermos con IHA. La coagulopatía se caracteriza por disminución en la síntesis hepática de los factores II, V, VII y X, disminución en los niveles de proteína C, S y antitrombina III, hipofibrinogenemia y consumo plaquetario. Es frecuente que los pacientes desarrollen coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis primaria y en ocasiones procesos tromboticos como consecuencia de la disfunción del sistema anticoagulante natural. La relación TP/INR es

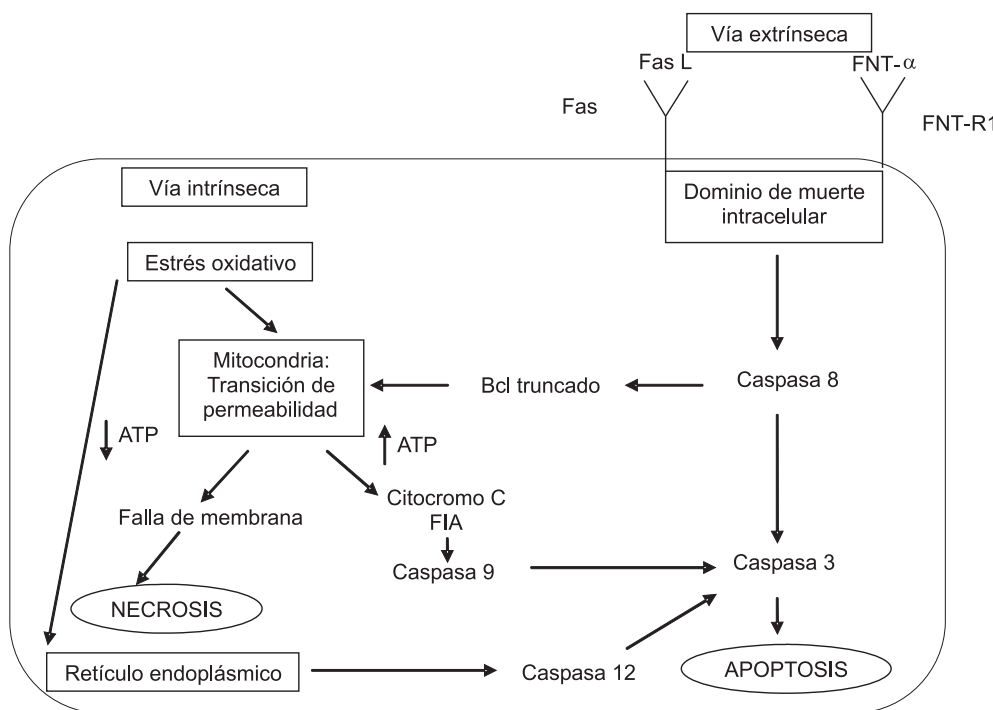


Figura 2. Mecanismos de apoptosis y necrosis en insuficiencia hepática aguda. Fas L: ligando Fas. FNT- α : factor de necrosis tumoral α . FNT-R1: receptor 1 de factor de necrosis tumoral. ATP: adenosin trifosfato. FIA: factor inducible de apoptosis.

uno de los marcadores más sensibles de disfunción hepática y junto con la trombocitopenia es marcador pronóstico.^{11,12}

- **Neurológico.** La encefalopatía hepática y el edema cerebral con hipertensión intracraneana son alteraciones fisiopatológicas frecuentes en la IHA. Son secundarias a acumulación de amonio, disfunción de las vías glutaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica centrales, síntesis de falsos neurotransmisores, activación y expresión de receptores de ácido gabaaminobutírico, alteraciones en la autorregulación y flujo sanguíneo cerebral, desbalance en el aporte y consumo cerebral de oxígeno e incremento en la glucólisis y lactato cerebral. Lo anterior se asocia a depleción de ATP, producción de radicales libres de oxígeno, disfunción mitocondrial, cambios osmóticos neuronales, inflamación cerebral y disfunción de la barrera hematoencefálica. El acúmulo de agua intersticial y el edema de los astrocitos en conjunto con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral predisponen a incremento de la presión intracraneana que de no controlarse favorece la disminución de la presión de perfusión cerebral.¹³
- **Disfunción inmune y sepsis.** La infección y la sepsis son complicaciones frecuentes en los pacientes con IHA. Son secundarias a una función alterada de los neutrófilos y células de Kupffer, hipocomplementemia, alteraciones en la opsonización, traslocación bacteriana, disfunción inmunológica, alteración en la respuesta de fase aguda y a un estado de parálisis inmunológica. Las infecciones que se presentan en estos enfermos habitualmente son polimicrobianas y en un elevado porcentaje se asocian a otros oportunistas como *Candida* y *Aspergillus*. El desarrollo de un proceso infeccioso en la IHA precipita la encefalopatía, reduce la tasa de éxito de trasplante renal, inhibe la regeneración hepática e incrementa de manera significativa la morbimortalidad.¹⁴⁻¹⁷
- **Nutricional.** Los enfermos con IHA presentan un estado hipercatabólico intenso caracterizado por depleción de la reserva grasa y muscular. Desde el punto de vista metabólico presentan una glicólisis acelerada, disminución en los depósitos de glucógeno y una disminución en su capacidad de gluconeogénesis y gluco-genólisis, lo que predispone al desarrollo de hipoglu-cemia. Hay un elevado recambio muscular debido a la necesidad de aminoácidos de cadena ramificada para mantener el consumo energético, proceso en el que están involucrados una disminución de la síntesis hepática de factor de crecimiento 1 semejante a la insulina y un aumento de las hormonas catabólicas.

Estas alteraciones metabólico-nutricionales se asocian a un importante desequilibrio hidroelectrolítico caracterizado por hipofosfatemia, hipocalemia e hipomagnesemia. Son frecuentes los estados carenciales en especial la deficiencia de tiamina, niacina y alteraciones en el metabolismo de la vitamina K.^{18,19}

Diagnóstico

El diagnóstico de la IHA requiere de un elevado índice de sospecha; el reconocimiento del disparador y su correlación con las manifestaciones clínicas orientan a un diagnóstico temprano y oportuno. Para ello es necesario un adecuado interrogatorio para la evaluación de los posibles hepatotóxicos, que en conjunto con la exploración clínica y los estudios de laboratorio confirmarían la sospecha diagnóstica. A la exploración clínica es frecuente encontrar alteraciones cognitivas, ictericia, hemorragia por mucosas o sitios de venopunción, petequias, ascitis, esplenomegalia y, en casos de grave necrosis hepática, ausencia de matidez a la percusión en hipocondrio derecho. Los estudios de laboratorio que se muestran en la tabla 1 son fundamentales para confirmar el diagnóstico y orientarnos a la etiología.²⁰ Los estudios de imagen son de gran utilidad en la IHA destacando el ultrasonido Doppler y la tomografía axial computada. El ultrasonido Doppler nos orienta para evaluar el flujo de las venas suprahepáticas para excluir síndrome de Budd-Chiari y descartar la presencia de una masa intraabdominal o hepática. El papel de la biopsia hepática para el abordaje y normar conducta terapéutica en pacientes con IHA varía de acuerdo con la publicación revisada, pero en la mayoría de los casos su utilidad es marginal debido a que la evidencia histológica no modifica la conducta terapéutica en un gran número de pacientes. Por otro lado, el riesgo de la biopsia y sus complicaciones es mayor tomando en cuenta la inestabilidad y la coagulopatía. La utilidad de la biopsia deberá enfatizarse en aquellos pacientes que evolucionan a una fase crónica o en los que se quiere descartar una enfermedad hepática previa, en aquellos casos en los que la histología puede identificar una infección viral tratable (herpes virus) o descartar enfermedades que contraindiquen el trasplante hepático como el linfoma o un cáncer metastásico.

Tratamiento

El tratamiento de la IHA debe realizarse en una UTI. La mayoría de las recomendaciones de manejo publicadas en la literatura se obtuvieron de datos retrospectivos,

Tabla 1. Estudios de laboratorio en insuficiencia hepática aguda.

| | |
|--|---|
| Química sanguínea y electrolitos séricos | Glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio, magnesio, fósforo |
| Pruebas de función hepática | AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales y albúmina |
| Tiempo de protrombina/INR | |
| Biometría hemática | Leucocitos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas |
| Gasometría arterial y lactato | |
| Niveles de paracetamol | |
| Perfil toxicológico | |
| Serología para hepatitis viral | Anti-HAV IgM, antígeno de superficie para hepatitis B, anticore hepatitis B IgM, anticuerpos para virus de hepatitis C, anticuerpos para virus de hepatitis E |
| Marcadores autoinmunes | Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y niveles de IgG |
| Prueba de embarazo | |
| Nivel de ceruloplasmina | En caso de sospecha de enfermedad de Wilson |
| Hierro sérico, transferrina, ferritina | Hemocromatosis |
| Alfa-1-antitripsina | Fenotipo y nivel |
| Anti-HIV | |

pequeñas series de casos y estudios experimentales, lo que hace que la fuerza de evidencia y recomendación no sean tan fuertes. Ostapowicz²¹ reportó una sobrevida de 67% de un grupo de 308 pacientes con IHA, de los cuales 43% sobrevivieron sin trasplante hepático. La sobrevida fue mayor de 50% en aquellos pacientes que desarrollaron la insuficiencia hepática secundaria a intoxicación por paracetamol, virus de hepatitis A, hepatitis isquémica o enfermedad relacionada con el embarazo.

El tratamiento de los pacientes con IHA debe iniciarse de manera temprana y oportuna una vez analizadas con detenimiento las fallas orgánicas y alteraciones fisiopatológicas que presente el enfermo. Las recomendaciones de manejo de acuerdo con este principio son las siguientes:

- **Cardiovascular.** El manejo cardiovascular avanzado se sustenta en la evaluación clínica, el monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo dentro del que se incluye la ecocardiografía y el análisis de la gasometría arterial y venosa central. El ecocardiograma es fundamental para dirigir el tratamiento debido a que evalúa la función contráctil, la diastólica, la función valvular, la presión pulmonar y es de gran utilidad para descartar un síndrome hepatopulmonar. Todas las intervenciones encaminadas a mejorar el estado hemodinámico tienen como objetivo final restituir el volumen intravascular, optimizar la función de bomba, mejorar el flujo microcirculatorio y la relación aporte-consumo de oxígeno. Para lograr estos objetivos es

necesario el empleo racional de líquidos en especial coloides (albúmina), inotrópicos y vasopresores. De los agentes vasopresores la norepinefrina es el de elección, aunque en casos de vasodilatación refractaria está bien fundamentado el uso de vasopresina y terlipresina. La terlipresina es equipotente a la vasopresina para incrementar el tono vascular, pero induce menos isquemia miocárdica; por otro lado es importante tomar en cuenta que puede exacerbar la hiperemia cerebral y la hipertensión intracraneana. Aunque la dopamina incrementa la presión arterial disminuye de manera significativa el consumo de oxígeno esplácnico. La infusión de N-acetilcisteína mejora significativamente el aporte y el consumo tisular de oxígeno y favorece la estabilidad hemodinámica. Durante la fase de reanimación deberá de monitorizarse estrechamente el balance hídrico para evitar sobrecarga de volumen, lo que puede exacerbar el edema cerebral y el cráneo hipertensivo además de inducir incremento en la presión intraabdominal. Es importante mencionar que la disfunción miocárdica es frecuente, lo que se evidencia por un patrón contráctil, evaluado ecocardiográficamente, disminuido y caracterizado por disminución en la fracción de expulsión, índice cardiaco menor de 3.5 L por minuto, presión arterial media menor de 65 mmHg y niveles elevados de troponinas. En estos casos deberá de iniciarse a la brevedad con inotrópicos.²²⁻²⁵ La insuficiencia suprarrenal relativa es frecuente en los pacientes con IHA y favorece la vasodilatación e

hipotensión refractaria a las medidas implementadas, además de interferir con el efecto vasopresor del sistema adrenérgico endógeno y de los medicamentos. Para evaluar la función suprarrenal se recomienda la prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) para valorar el delta de incremento del cortisol sérico. En caso de no contar con ésta, puede iniciarse con dosis de reemplazo de hidrocortisona en aquellos pacientes con hipotensión resistente a vasopresores en los que se haya repletado en forma adecuada el volumen vascular.²⁶

- Renal. La mejor medida para prevenir la insuficiencia renal en pacientes con IHA es mantener un adecuado volumen intravascular y presión arterial media. En enfermos en los que la IHA fue secundaria a intoxicación por paracetamol el empleo de N-acetilcisteína disminuye los requerimientos de diálisis. Cuando a pesar de las medidas de apoyo la insuficiencia renal se presenta es importante iniciar con alguna técnica de reemplazo renal, la cual puede ser continua o intermitente. Las indicaciones para iniciarlas son acidosis no controlada, hiperkalemia, sobrecarga hídrica, oliguria, uremia o hipertensión intracraneana de difícil control. Nuevas indicaciones para el inicio de la terapia de reemplazo renal son la hiperamonemia, la fiebre y para mantener un mejor control de la temperatura. La mayoría de los expertos recomiendan el uso de buffer de bicarbonato de preferencia sobre los de acetato o lactato, ya que éstos acentúan la acidosis y la hiperlactatemia. El reemplazo renal continuo se prefiere al intermitente, ya que mantiene una mejor estabilidad hemodinámica, la dosis de hemofiltración con mayor frecuencia usada es de 35 mL/kg/h.²⁷⁻³⁰
- Coagulación. La coagulopatía es un evento frecuente en los pacientes con IHA. El manejo debe de enfocarse a un uso racional de productos sanguíneos, fac-

tores de coagulación, antifibrinolíticos y en casos muy especiales factor VII recombinante activado. Es importante enfatizar que se debe evitar el empleo de manera irracional de los diferentes productos hemostáticos y solamente indicarlos cuando haya evidencia de hemorragia. La hipofibrinogenemia debe de corregirse con la administración de crioprecipitados en especial cuando los niveles de fibrinógeno son mejores de 100 mg/dL y hay sangrado. El plasma fresco congelado deberá usarse exclusivamente ante la evidencia de hemorragia activa o cuando se van a realizar procedimientos invasivos. La administración profiláctica de plasma no tiene ninguna indicación y puede asociarse a complicaciones serias como sobrecarga de volumen y lesión pulmonar inducida por transfusión. La cuenta plaquetaria deberá de monitorizarse estrechamente, ya que es frecuente encontrar cuentas plaquetarias < 50,000/dL; la transfusión de aféresis plaquetaria no deberá ser profiláctica ni aplicarse en ausencia de sangrado a menos que su número sea < 10,000/dL cuando el riesgo de hemorragia es inminente, en especial a nivel de sistema nervioso central. Hay reportes que refieren que la trombopoyetina puede ser de utilidad en pacientes con trombocitopenia refractaria. El factor VII recombinante activado está indicado ante la evidencia de hemorragia refractaria al manejo habitual y cuando se tiene controlado la temperatura, el pH y la cuenta plaquetaria. Los antifibrinolíticos, como el ácido epsilonaminocaproico se reserva para aquellos pacientes con fibrinólisis primaria y que persiste con hemorragia activa a pesar del manejo establecido^{31,32} (Tabla 2).

- Neurológico. La disfunción neurológica es una grave complicación en los pacientes que cursan con IHA. Su espectro va desde la encefalopatía hepática al edema cerebral y al cráneo hipertensivo. La fase inicial

Tabla 2. Indicación de productos sanguíneos en insuficiencia hepática aguda.

| Producto sanguíneo/Maniobra | Indicación | Efectos adversos |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| Plasma fresco congelado | Sangrado activo, profilaxis previo a procedimiento | Sobrecarga hídrica, LPAT |
| Plasmaféresis | Sobrecarga de volumen o corrección insuficiente de coagulopatía con plasmas frescos. | LPAT |
| Factor VII recombinante | Sobrecarga de volumen o corrección insuficiente de coagulopatía con plasmas frescos. | Trombosis |
| Crioprecipitados | Fibrinógeno < 100 mg/dL | - |
| Ácido aminocaproico | Evidencia de sangrado por hiperfibrinólisis | - |
| Plaquetas | Sangrado activo, profilaxis previo a procedimiento | Reacciones transfusionales |

LPAT: Lesión pulmonar asociada a transfusión.

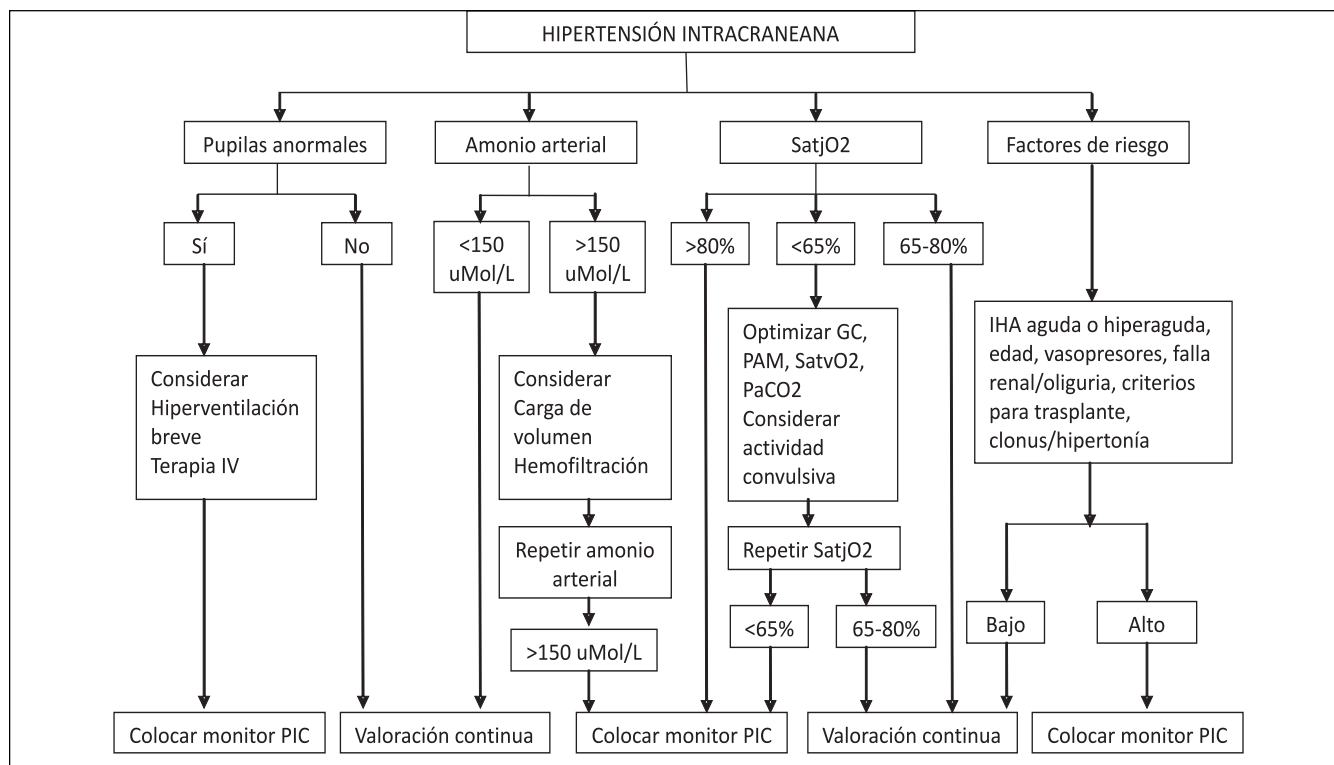


Figura 3. Algoritmo de evaluación de hipertensión intracraneana en pacientes con insuficiencia hepática aguda. PIC: presión intracraneana. SatjO₂: saturación de oxígeno venoso yugular. GC: gasto cardiaco. PAM: presión arterial media. SatvO₂: saturación venosa central de oxígeno. PaCO₂: presión arterial de bióxido de carbono. IHA: insuficiencia hepática aguda.

del tratamiento es mediante la intubación, sedación y ventilación mecánica. Para mantener la sedación es recomendable el uso de opioides y propofol, con lo que además de favorecer la ventilación mecánica se logra disminuir la actividad metabólica cerebral, regular el flujo sanguíneo y disminuir la presión intracraneana. Otros aspectos fundamentales para el manejo del edema cerebral y cráneo hipertensivo del enfermo con IAH se muestran en las figuras 3 y 4 y las metas terapéuticas en la tabla 3.³³⁻³⁶

El control de los niveles de amonio es un aspecto terapéutico de interés; para lograr de manera idónea su depuración es necesario iniciar con una técnica de reemplazo renal y hepático y en caso de que ésta no se considere necesaria se puede intentar con ornitina aspartato. En relación con este medicamento es importante comentar que hay estudios controlados que no han mostrado resultados positivos.^{37,38}

La hipotermia terapéutica es una opción de manejo de gran utilidad para los enfermos con IHA portadores de edema cerebral e hipertensión intracraneana. Dentro de sus diferentes bondades destaca la reducción

Tabla 3. Metas terapéuticas para el manejo de edema cerebral y cráneo-hipertensivo en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

| Parámetro | Objetivo |
|---------------------------|---------------|
| pH | 7.35-7.4 |
| PO ₂ | > 90 mmHg |
| PCO ₂ | 30-32 mmHg |
| Glucosa | 70-110 mg/dl |
| Sodio | 140-150 meq/L |
| Temperatura | < 36.5 °C |
| Presión arterial media | > 65 mmHg |
| Saturación venosa yugular | 65-80% |

del metabolismo y del consumo cerebral de oxígeno, así como la producción y captación cerebral de amonio. Se recomienda mantener la temperatura central entre 32 a 33 °C. Los efectos adversos asociados a esta técnica incluyen coagulopatía, incremento en el riesgo de infección y alteración en la regeneración hepática.³⁹ La solución salina hipertónica es de utilidad como medida de salvamento en pacientes en lo que han fracasado las medidas ya descritas.⁴⁰

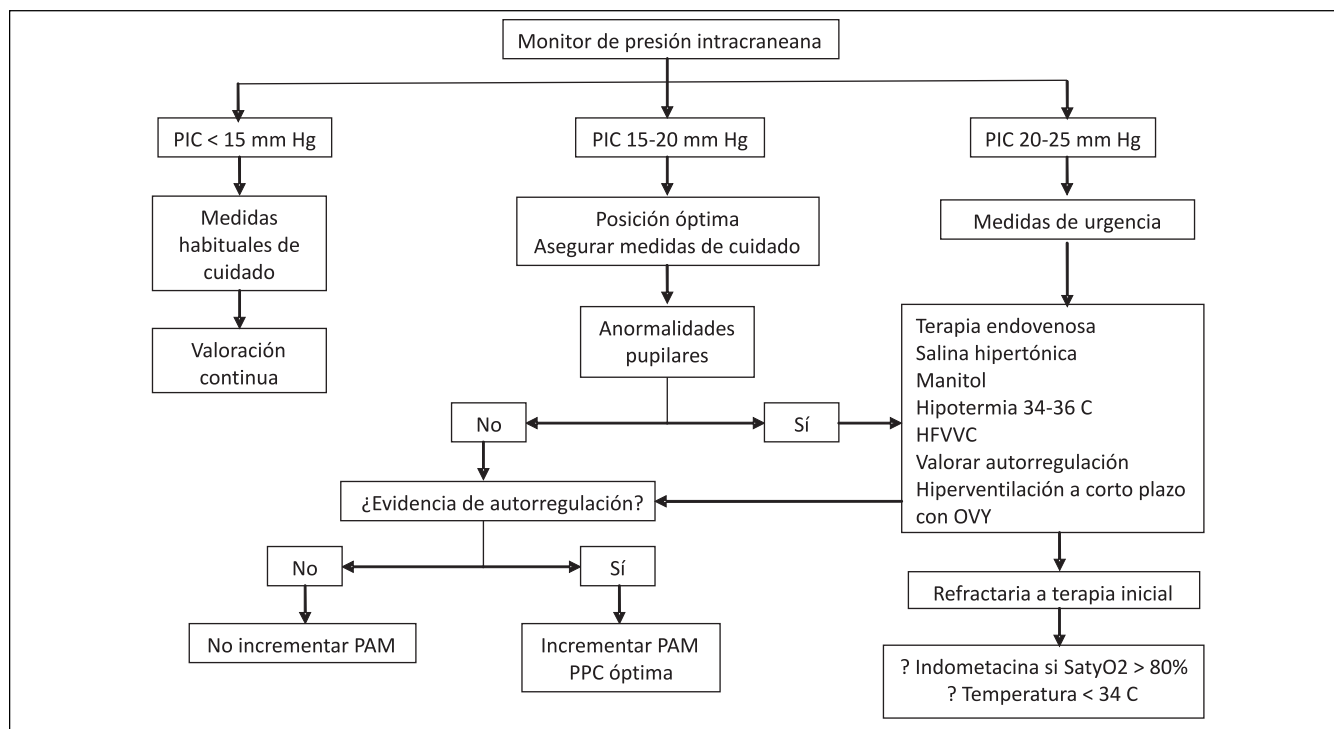


Figura 4. Algoritmo para el manejo de hipertensión intracraneana en pacientes con insuficiencia hepática aguda. PIC: presión intracraneala. HFVVC: hemofiltración vena-vena continua. OVY: oximetría venosa yugular. PAM: presión arterial media. PPC: presión de perfusión cerebral. SatyO₂: saturación yugular venosa de oxígeno.

Tabla 4. Medicamentos recomendados para el manejo del edema cerebral e hipertensión intracraneana en la insuficiencia hepática aguda.

| Agente/Maniobra | Dosis | Efectos adversos |
|--|--|--|
| Manitol | 0.25-0.50 g/kg IV; los bolos pueden repetirse si la osmolaridad es < 320 mosm/L | Deshidratación, hiperosmolaridad y toxicidad renal |
| Solución salina hipertónica | Depende de las soluciones hipertónicas disponibles (145-155 mmol/L) | Deshidratación e hiperosmolaridad |
| Barbitúricos | <ul style="list-style-type: none"> Fenobarbital 3-5 mg/kg para carga, seguido por 1-3 mg/kg/h. Tiopental 5-10 mg/kg para carga, seguido de 3-5 mg/kg/h | Hipotensión, hipocalcemia y coma prolongado |
| Sedantes Indometacina Hipotermia | Propofol Bolos de 25 mg IV 32-33 °C | Síndrome de infusión de propofol Toxicidad renal (?) Erosiones de mucosa gástrica (?) Infección, arritmias, pancreatitis (?) |
| Vasopresores | Norepinefrina titulada para lograr PPC > 50-60 mmHg | Disminuyen perfusión hepática (??) |

En la tabla 4 se muestran las indicaciones y dosis de los diferentes medicamentos para el manejo del edema cerebral y la hipertensión intracraneana.

- **Disfunción inmune y sepsis.** Los procesos infecciosos son frecuentes en el paciente con IHA. Son factores de riesgo independiente de muerte, mal pronóstico

y baja tasa de éxito del trasplante hepático. La infección bacteriana representa entre 10 y 37% de los casos y *Candida* llega a ocupar hasta 30%. En un buen número de pacientes el cuadro infeccioso inicial no da mayor sintomatología y en estos casos la evolución es rápida y una vez diagnosticada es de difícil control. Algunos reportes ante la elevada prevalencia de esta complicación recomiendan el uso de antibióticos y antimicóticos profilácticos, ya que reducen hasta en 20% la incidencia de infecciones. Una vez que se diagnostica el proceso infeccioso deberá de investigarse su origen y las bacterias y hongos involucrados. Es recomendable iniciar con la terapia anticipatoria con técnica de descalamiento que incluye antibióticos de amplio espectro y antimicóticos. En caso de sepsis grave y choque séptico es recomendable implementar los paquetes de manejo recomendados por la campaña para incrementar la sobrevivencia en sepsis.^{41,42}

- **Terapia nutricional.** El inicio temprano de una terapia nutricional asegura una mejor evolución de los enfermos con IHA. Estos enfermos se caracterizan por cursar con un estado hipercatabólico, hiperamonemia, disminución de su capacidad gluconeogénica, deficiencia vitamínica y desbalance hormonal. Tienden fácilmente a la hipoglucemia, por lo que requieren de infusión continua de glucosa intravenosa. El plan nutricional irá encaminado a dar un aporte calórico de 20 a 25 kcal/kg/día en la fase inicial con escalamiento progresivo, y una vez estable el paciente incrementarlo de 25 a 30 kcal/kg/día, tomando en cuenta que los requerimientos calóricos basales se incrementan de 20 a 25% en relación con la respuesta inflamatoria sistémica con la que cursan los enfermos. Se recomienda dar un aporte nitrogenado de 1 a 1.5 g/kg/día monitoreando estrechamente los niveles de amonio y el balance nitrogenado. En caso de que los niveles de amonio se incrementen a más de 150 $\mu\text{mol/L}$, es recomendable disminuir la carga proteica. El plan de la terapia nutricional debe incluir el aporte de vitaminas del complejo B, vitamina C y K, oligoelementos, ácidos grasos esenciales y antioxidantes. En relación con el aporte de aminoácidos es recomendable iniciar con aminoácidos de cadena ramificada para posteriormente, y de acuerdo con la evolución del enfermo, suplementar con aminoácidos cristalinos. Es preferible la vía enteral (de preferencia a través de una sonda pospilórica) a la parenteral para el aporte de la terapia nutricional. Los probióticos y prebióticos no han mostrado que mejoren la sobrevida en estos enfermos pero de acuerdo con algunos estudios puede disminuir el riesgo de

desarrollar infecciones. En enfermos sometidos a terapia de reemplazo renal y/o hepática deberá de ajustarse la dosis de aminoácidos y vitaminas. El monitoreo de la terapia nutricional es fundamental, además del balance nitrogenado y los niveles de amonio se debe incluir el síndrome de realimentación. Durante la terapia nutricional enteral deberá de monitorearse la tolerancia con base en la presencia de vómito, distensión abdominal, diarrea y residuo. En caso de alteraciones en el peristaltismo e íleo se podrán iniciar procinéticos del tipo de la eritromicina o metoclopramida.⁴³⁻⁴⁶

Trasplante hepático

El trasplante hepático ortotópico, ya sea de cadáver o de donador vivo relacionado, es el único procedimiento que asegura un incremento significativo en la sobrevivencia en los pacientes que desarrollan IHA. En las tablas 5 y 6 se muestran los criterios e indicaciones para trasplante hepático ortotópico en IHA. Los sistemas de reemplazo hepático a base de albúmina y adsorción (como el sistema MARS y Prometheus) están indicados como puente para trasplante ya que *per se* no mejoran la sobrevida.⁴⁷⁻⁵⁰

A pesar de ser la mejor opción para asegurar la sobrevivencia en la IHA, el trasplante hepático se realiza poco en esta entidad como lo mostró un estudio en el que sólo 384 de 6,362 trasplantes de hígado se realizaron en enfermos con IHA. La sobrevida a un año es de 82% cuando se realiza en este escenario, a diferencia de 88% cuando se realiza en enfermos portadores de una hepatopatía crónica. Ostapowicz²¹ estudió la evolución de 135 enfermos con IHA sometidos a trasplante de hígado, el tiempo de

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión para trasplante en insuficiencia hepática aguda.

Criterios de exclusión:

- Edad mayor a 70 años.
- Algunos cánceres distintos al de hígado.
- Insuficiencia cardiaca o pulmonar severa o falla orgánica múltiple.
- Infección severa.
- Choque séptico no controlado.
- Muerte cerebral.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Esperanza de vida sin trasplante menor a siete días.
- Inicio de encefalopatía en las primeras ocho semanas de síntomas de enfermedad hepática.
- Ausencia de enfermedad hepática preexistente.
- Por lo menos uno de los siguientes: dependencia de ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal o INR > 2.

Tabla 6. Criterios de King's College para determinar mortalidad o necesidad de trasplante en insuficiencia hepática aguda.

| Paracetamol | No paracetamol |
|---|---|
| Considerar trasplante ortotópico si lactato arterial > 3.5 mmol/L después de resucitación hídrica. | Trasplante hepático si INR > 6.5, independientemente del grado de encefalopatía hepática. |
| Trasplante ortotópico si pH < 7.3 después de reanimación hídrica adecuada. | Trasplante hepático si cualquiera de los siguientes puntos: Edad < 10 o > 40 años. Ictericia por más de siete días antes del inicio de la encefalopatía INR > 3.5. |
| Trasplante ortotópico si los siguientes tres puntos ocurren en menos de 24 h: Encefalopatía grado 3 o 4 INR > 6.5 Creatinina > 3.4 mg/dL | Bilirrubinas totales > 17 mg/dL. Causas desfavorables: enfermedad de Wilson, reacción farmacológica, idiosincrática, halotano, hepatitis seronegativa. |

espera fue de 3.5 días, 66% fue trasplantado, 22% falleció antes del trasplante, y 12% se recuperó espontáneamente. La evolución del trasplante hepático de donador vivo vs. el de donador cadavérico es la misma.⁵¹

El trasplante de hepatocitos, el xenotrasplante y los dispositivos basados en líneas celulares de hepatoblastoma no han mostrado que mejoren la sobrevida en pacientes con IHA.^{52,53}

IHA secundaria por paracetamol

LA IHA inducida por paracetamol es la causa farmacológica más comúnmente reportada, representa hasta 39% de los casos en algunas series. El daño hepático se caracteriza por una presentación hiperaguda que produce falla multiorgánica rápidamente progresiva. La toxicidad es dosis dependiente y está en relación con su metabolito activo, N-acetil-p-benzoquinona imina. La N-acetilcisteína (NAC) es una terapia efectiva aprobada para la hepatotoxicidad por paracetamol. Es un precursor de glutatión, repleta sus depósitos y se une al metabolito tóxico, lo que favorece su depuración, de esta manera puede prevenir o reducir daño hepático cuando se administra en las primeras 8-10 horas después de la ingesta, incluso después de altas dosis de paracetamol. Algunos estudios sugieren que la NAC puede tener efectos benéficos en la IHA producida por otras causas distintas del paracetamol. Un estudio controlado aleatorizado de IHA no inducida por paracetamol no encontró diferencia en la sobrevida global, pero sí una mejoría en la sobrevida libre de trasplante en pacientes con coma temprano (I y II). La dosis de NAC IV es 150 mg/kg en carga, después 70 mg/kg cada 4 h y después 6.25 mg/kg cada hora. El tiempo de administración se recomienda hasta el

trasplante, muerte o recuperación espontánea manifestado por un INR < 1.5-2.0. Se prefiere la NAC endovenosa debido a que se disminuye el riesgo de aspiración, se alcanzan concentraciones séricas más altas y demostró mayor beneficio.⁵⁴⁻⁵⁶

CONCLUSIONES

La IHA es una entidad grave y asociada a un mal pronóstico. Su etiología es variada, pero en su génesis dominan la hepatitis viral y la intoxicación por paracetamol. Se caracteriza por una intensa respuesta inflamatoria sistémica y disfunción multiorgánica. Su manejo integral y multidisciplinario en la UTI es fundamental para asegurar la buena evolución de los enfermos. Las medidas encaminadas a dar apoyo orgánico y que mejoren las condiciones del enfermo para prepararlo para el trasplante hepático incrementan las posibilidades de sobrevida.

REFERENCIAS

- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
- Bower W, Johns M, Margolis H, Williams I, Bell B. Population based surveillance for acute liver injury. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2459-63.
- O'Grady J, Schalm S, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-75.
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou J. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
- Bernal B. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 227-37.
- Rosser B, Gores G. Liver cell necrosis; cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology* 1995; 108: 252-75.
- Rutherford A, Chung R. Acute liver failure: Mechanisms of hepatocyte injury and regeneration. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 167-74.

8. Sheron N, Keane H, Goka J. Circulating acute phase cytokines and cytokine inhibitors in fulminant hepatic failure: associations with mortality and haemodynamics. *Clin Intensive Care* 2001; 12: 127-34.
9. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36: 395-402.
10. Leithead J, Ferguson J, Bates C. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009; 58: 443-9.
11. Lisman T, Leebeek F. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences and treatment. *Dig surg* 2007; 24: 250-8.
12. Munoz J, Rajender R, Lee W. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit care* 2008; 9: 103-7.
13. Jalan R, Olde Damink S, Hayes P. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, amonio and cerebral blood flow. *J Hepatol* 2004; 41: 613-20.
14. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 389-02.
15. Canales J, Gove C, Gimson A, Wilkinson S, Wardle E, Williams R. Reticuloendothelial system and hepatocytic function in fulminate hepatic failure. *Gut* 1982; 23: 265-9.
16. Wigmore S, Walsh T, Lee A, Ross J. Pro-inflammatory cytokine release and mediation of the acute phase protein response in fulminant hepatic failure. *Intensive Care Med* 1998; 24: 224-9.
17. Bailey R, Woolf I, Cullens H, Williams R. Metabolic inhibition of polymorphonuclear leucocytes in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1976; 1: 1162-3.
18. Schutz T, Bechtein W, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure: a European survey. *Clin Nutr* 2004; 23: 975-82.
19. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 193-7.
20. Larson A. Acute liver failure. *Dis Mon* 2008; 54: 457-85.
21. Ostapowicz G, Fontana R. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
22. Harrison P, Wendon J, Gimson A. Improvement by N-acetylcysteine of haemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1852-7.
23. Walsh T, Hopton P, Philips B. The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1998; 27: 1332-40.
24. Shawcross D, Davies N, Mookerjee R. Worsening of cerebral hyperaemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39: 471-5.
25. Parekh N, Hynan L, De Lemos J, Lee W. Elevated troponin I levels in acute liver failure: is myocardial injury an integral part of acute liver failure? *Hepatology* 2007; 45: 1489-95.
26. Marik P. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Cur Opin Crit Care* 2007; 13: 363-9.
27. Davenport A, Will E, Davison A. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S245-S251.
28. Heering P, Ivens K, Thumer O. The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1244-51.
29. Ronco C, Bellomo R, Homel P. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
30. Braun M, Welch T. Continuous venovenous hemodiafiltration in the treatment of acute hyperammonemia. *Am J Nephrol* 1998; 18: 531-3.
31. Shami V, Caldwell S, Hespeneheide E. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003; 9: 138-43.
32. Schiodt F, Balko J, Schilsky M. Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology* 2003; 37: 558-61.
33. Fulton B, Sorokin E. Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995; 50: 636-57.
34. Raghavan M, Marik P. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006; 4: 179-89.
35. Davenport A, Will E, Davison A. Effect of posture on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with fulminant hepatic and renal failure after acetaminophen self-poisoning. *Crit Care Med* 1990; 18: 286-9.
36. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39: 464-70.
37. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Chen Y-P. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 9-14.
38. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2159-68.
39. Jalan R, Damink S, Deutz N, et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1992; 354: 1164-8.
40. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39: 464-7.
41. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 17: 196-201.
42. Rolando N, Wade J, Stangou A. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 8-13.
43. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31: 327-37.
44. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 649-54.
45. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006; 136(Suppl.): 295S-298S.
46. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-98.
47. Liou I, Larson A. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 201-9.
48. Polson J, Lee W. AASLD Position Paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-97.
49. Ellis A, Hughes R, Wendon J. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446-51.

50. Khuroo M, Faharat K. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute on chronic liver failure: a meta analysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 1099-106.
51. Campsen J, Blei A, Emond J. Outcomes of living donor liver transplantation for acute liver failure: the adult to adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl* 2008; 14: 1273-80.
52. Strom S, Fisher R, Thompson M. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* 1997; 63: 559-69.
53. Demetriou A, Brown R, Bussutil R. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660-7.
54. Larson A, Poison J, Fontana R. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
55. Trotter J. Practical management of acute liver failure in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 163-7.
56. Larson A. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Gastroenterol* 2010; 26: 214-21.