

CAPÍTULO XI

Falla hepática aguda

*Manuel Mojica Peñaranda, MD
Profesor titular de Gastroenterología
Universidad Libre, Barranquilla*

Vicepresidente Asociación Colombiana de Hepatología

*Elisa Mojica Muñoz, MD
Hospital de Puerto Colombia*

La falla hepática aguda, que presenta elevada mortalidad. Su etiología es diversa. Está caracterizada por el inicio en forma súbita de disfunción hepática severa que se manifiesta por ictericia, encefalopatía hepática y coagulopatía sin que se hubiera documentado hepatopatía preexistente y que rápidamente ocasiona falla orgánica multisistémica que a menudo produce la muerte.

La falla hepática aguda se clasifica en **hiperaguda**, **aguda** y **subaguda** de acuerdo al intervalo entre la ictericia y la encefalopatía, de 0-7 días, de 8-28 días y de 29 días a 12 semanas, respectivamente. A pesar de que, generalmente, junto con la falla hepática hiperaguda se encuentra edema cerebral, tiene mejor pronóstico en comparación con los tipos agudo y subagudo. En esta clasificación se incluyen los casos de enfermedad hepática crónica asintomática o desconocida cuyo primer síntoma es la falla hepática aguda, por ejemplo la enfermedad de Wilson o una sobreinfección con HDV en un paciente con hepatitis B crónica.

CAUSAS

Las causas de falla hepática aguda son:

- Hepatitis viral: Hepatitis A, B, C y E, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, paramixovirus.
- Toxicidad por acetaminofén: intento de suicidio, accidental.
- Toxicidad farmacológica: antimicrobianos (amoxicilina clavulanato, ciprofloxacina, eritromicina, isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina), valproato sódico, lovastatina, fenitoína, tricíclicos, halotano, oro, flutamida, dipiridol, antabuse, ciclofosfamida, éxtasis, loratadina, pemolina, propiltiouracilo y troglitazona. Hay que anotar que cada vez se encuentran más medicamentos que producen esta enfermedad.
- Otras toxinas: *Amanita phalloides*, solventes orgánicos, medicinas herbolarias (ginseng) y toxinas bacterianas (*Bacillus cereus* y cianobacterias).
- Causas diversas: hígado graso agudo del embarazo, hepatitis autoinmunitaria, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardíaca, eclampsia, golpe de calor, isquemia, deficiencia de aciltransferasa de lectina y colesterol, leucemia, linfoma, metástasis hepáticas, paludismo, síndrome de Reye y enfermedad de Wilson

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos y en Inglaterra la primera causa es por intoxicación farmacológica (acetaminofén), seguido por los virus; sin embargo, hay un porcentaje entre 15-20% de pacientes con falla hepática aguda en que no se puede identificar causa alguna, por lo que se considera idiopática. En Europa y en el resto del mundo la causa más frecuente son las infecciones por virus, seguidas por las reacciones a fármacos o tóxicos; aproximadamente en una tercera parte no es posible identificar la causa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se produce necrosis hepática masiva, la cual se caracteriza por desaparición casi total de hepatocitos por necrosis, sustituidos por infil-

trado inflamatorio, macrófagos cargados de pigmento y células de Kupffer con detritos celulares en su interior. En el examen histológico es imposible diferenciar la necrosis hepática masiva producida por virus de la producida por tóxicos. En los pacientes que han sobrevivido algunos días, se evidencian signos de regeneración como mitosis y nódulos regenerativos.

CUADRO CLÍNICO

La falla hepática aguda se presenta con un inicio brusco de la sintomatología en la mayoría de los pacientes: fatiga, malestar general, pérdida del apetito, náuseas, coluria e ictericia, con menos frecuencia dolor abdominal y fiebre. A esta sintomatología le sigue el inicio de la encefalopatía hepática, edema periférico y ascitis.

Clinica	Ex. paraclínicos
Ictericia	Hiperbilirrubinemia
Encefalopatía	Elevación de aminotransferasas
Disminución del tamaño hepático	Disminución de protrombina y factor V

ENCEFALOPATÍA

Es un requisito para poder establecer el diagnóstico de falla hepática aguda. La severidad

de la encefalopatía se clasifica según los aspectos clínicos.

Etapa	Estado mental	Temblor	Electroencefalografía
I	Euforia y depresión ocasional; confusión leve fluctuante; actividad mental y afecto bajos; descuido personal; habla arrastrada; trastornos en el ritmo del sueño	Ligero	Por lo general normal
II	Intensificación de la etapa I; somnolencia; conducta inapropiada; capaz de conservar el control de esfínteres	Presente (se desencadena con facilidad)	Anormal; lentificación generalizada
III	Duerme la mayor parte del tiempo pero se puede despertar; su habla es incoherente; su confusión es notable	Suele encontrarse si el paciente puede colaborar	Siempre anormal
IV	No se puede despertar; puede reaccionar o no a los estímulos dolorosos	Suele estar ausente	Siempre anormal

Tomado de: Bernstein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. Crit Care Clinics 1998;14:181-197.

En la falla hepática aguda la autorregulación del flujo cerebral de oxígeno se ve trastornada y, por lo tanto, la disminución de la presión arterial media puede producir hipoxia cerebral, mientras que el aumento puede exacerbar la hipertensión endocraneana. Para el diagnóstico de hipertensión endocraneana son de poca confianza los signos clínicos como el papiledema, rigidez de descerebración, convulsiones, dificultad respiratoria e hipertensión. La utilidad de la TAC es limitada, debido a que la ausencia de los cambios producidos por edema cerebral no excluye la presencia de hipertensión endocraneana.

ICTERICIA

Aparece temprano en la evolución y progresa rápidamente, alcanzando cifras de bilirrubinemia total superiores a 25 mg/dL, a expensas de ambas bilirrubinas, pero especialmente la directa. Las transaminasas se elevan hasta 50 veces los valores normales, pero descienden en 5-6 días por la necrosis hepática.

EFFECTOS CARDIORRESPIRATORIOS

Se caracteriza por estado circulatorio hiperdinámico, con vasodilatación generalizada, resistencia vascular cerebral baja, hipotensión y aumento del gasto cardíaco. El aporte de oxígeno a los tejidos es suficiente o incluso aumentado, pero hay disminución en la extracción tisular y bajo consumo de éste, lo cual origina hipoxia tisular y acidosis láctica que conduce a falla multisistémica. También se presenta edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

EFFECTOS RENALES

Ocurren como parte de la falla orgánica multisistémica en 55-84% de los casos. Se mani-

fiestan por oliguria, retención de sodio y agua, indicadores de mal pronóstico. Es el resultado de un trastorno funcional (síndrome hepatorenal), de necrosis tubular aguda o prerenal por hipovolemia.

EFFECTOS SOBRE LA COAGULACIÓN

El hígado es el sitio primario de síntesis de los factores de coagulación, por lo cual el sangrado es una manifestación clínica de suma importancia. Se evidencia por sangrado digestivo alto, el cual ha disminuido gracias a la profilaxis con antagonistas H2. Otros lugares frecuentes de sangrado son nasofaringe, pulmones, retroperitoneo y tejidos subcutáneos.

INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS

La mayoría de las infecciones se originan en las vías respiratorias y urinarias. Setenta por ciento se deben a bacterias Grampositivas como *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* y estreptococos. Generalmente se presentan temprano en la evolución clínica y hasta en un tercio de los pacientes puede ser silente sin signos de respuesta inflamatoria sistémica

También son frecuentes las infecciones micóticas por *Candida albicans* o *Candida glabrata*, las cuales tiene una alta tasa de mortalidad.

ALTERACIONES METABÓLICAS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La hipoglucemia es frecuente debido a que se agotan las reservas hepáticas de glucógeno con gluconeogénesis defectuosa. Se debe monitorizar en forma horaria las cifras de glucemia. Otras complicaciones son la hipertensión portal y la ascitis.

DIAGNÓSTICO

Se debe identificar la etiología mediante una anamnesis detallada en la que se interroge sobre exposición a tóxicos, ingesta de fármacos o antecedentes de exposición a virus. Se continúa con el examen físico y paraclínicos como marcadores virales, determinación de tóxicos en caso de sospecha (acetaminofén en sangre y alfa amanitinas en orina), ecografía abdominal para descartar enfermedad hepática crónica o lesiones ocupantes de espacio.

El siguiente paso es el diagnóstico temprano de las posibles complicaciones asociadas a la falla hepática aguda.

TRATAMIENTO INICIAL

Los pacientes con falla hepática aguda pueden deteriorarse rápidamente y en forma impredecible. Se hace necesaria la vigilancia neurológica estrecha. Es frecuente la inestabilidad hemodinámica, la disfunción respiratoria e hipoxemia que empeoran la lesión neurológica, por lo que es necesario realizar en forma rutinaria vigilancia de la presión arterial de manera invasora y pulsoximetría.

En general los pacientes con causas y edad favorables y encefalopatía en etapa I o II requieren de observación clínica, evitar las toxinas adicionales, acceso venoso periférico para administrar una solución glucosada. Los pacientes con enfermedad más severa, es decir encefalopatía III o IV o que presenten deterioro neurológico rápido en presencia de características desfavorables, requerirán vigilancia más intensa de cada uno de los sistemas orgánicos disfuncionales. La inestabilidad hemodinámica necesita una carga apropiada de volumen y reanimación con líquidos con apoyo vasopresor, además de canalización arterial

general y pulmonar. Se recomienda colocar un catéter venoso central (catéter de Swan-Ganz) en caso de inestabilidad hemodinámica, catéter arterial, sonda vesical y nasogátrica e intubación orotraqueal si la encefalopatía es grado III o IV. La vigilancia de la presión endocraneana y de la hemorragia cerebral ofrece una posibilidad para reducir el riesgo de muerte cerebral.

Se debe realizar en forma seriada hemograma, gases, electrolitos, pruebas de función renal. El control de la función hepática se hace todos los días (como mínimo bilirrubinas y PT). Los pacientes pueden recibir dieta hipoproteica (20-40 g de proteínas/día) únicamente si presentan encefalopatía estado I o II. Si presenta encefalopatía más avanzada deben recibir dieta absoluta. No se ha demostrado que la nutrición parenteral sea de beneficio en esta situación.

El tratamiento antiviral tiene utilidad limitada en los casos agudos, se benefician especialmente los pacientes que tienen hepatitis aguda por virus herpes, como el de Epstein-Barr o el del herpes simple.

Para la remoción de los desechos hepáticos se ha usado la hemofiltración continua y las transfusiones de plasma; recientemente se han realizado estudios en los que se demuestra que la combinación de ambas medidas tiene un mejor impacto en el tratamiento del paciente con falla hepática aguda.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

Toxicología. Acetaminofén: para los casos más severos se debe administrar N-acetilcisteína por vía intravenosa; sin embargo, en Colombia no se dispone de esta presentación, por lo cual se administra por vía enteral. En algunos casos se ha administrado la presen-

tación oral de N-acetilcisteína por vía parenteral.

EDEMA/HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

Debido a que la aparición de encefalopatía es un criterio diagnóstico de falla hepática aguda debe descartarse siempre que el trastorno neurológico se deba a otra causa. A medida que la función hepática empeora aparece la encefalopatía, sin embargo, lo que más preocupa es la aparición del edema cerebral, debido a que la hernia cerebral es una causa principal de muerte en los pacientes no tratados. Si la encefalopatía progresa hasta el estado III-IV es necesaria la monitorización de la presión intracraneana. El objetivo es mantener la presión endocraneana por debajo de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral de 50 mmHg.

Es posible medir el consumo cerebral de oxígeno mediante la colocación de un catéter en el bulbo yugular. Se calcula la diferencia del contenido de oxígeno entre la sangre arterial y la sangre venosa yugular; cuando la diferencia es elevada indica isquemia cerebral.

La monitorización de la dinámica cerebral tiene valor para orientar sobre los pacientes que se beneficiarán con el trasplante y los que no son candidatos para éste, además pronostica la posibilidad de muerte cerebral durante el procedimiento. Debe tenerse en cuenta que ninguno de los dispositivos mencionados es más útil que las valoraciones clínicas repetidas en los pacientes conscientes.

En los pacientes con encefalopatía I y II se deben evitar los sedantes. Es también muy importante que se encuentre en un ambiente tranquilo, con cabecera elevada a 30° y que tenga valoraciones repetidas por observadores capacitados. Cuando el sujeto se deterio-

ra hasta un estado de encefalopatía III-IV no puede proteger sus vías respiratorias para lo cual requiere intubación orotraqueal.

Entre los medicamentos se administra manitol (1g/kg) en solución al 20 % intravenoso en forma de bolos siempre y cuando la osmolaridad sea menor de 320 mosm/L. Los esteroides no han demostrado tener efecto sobre la mortalidad o la disfunción neurológica. La prostaciclina aumenta el metabolismo cerebral sin incrementar el flujo sanguíneo cerebral. Se emplean los barbitúricos (bolo de tiopental sódico 3-5 mg/kg seguido de infusión continua a 3-5mg/kg/hora) en combinación con hipotermia para disminuir la presión endocraneana.

La hiperventilación reduce la presión de dióxido de carbono y el flujo sanguíneo cerebral con lo cual se disminuye la presión endocraneana, sin embargo, en la encefalopatía avanzada la hiperventilación disminuye en forma severa el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebral y puede potenciar la aparición de isquemia cerebral.

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

A medida que la función hepática se deteriora, se presenta vasodilatación progresiva e hipotensión. Los pacientes que no pueden alcanzar el estado hiperdinámico como respuesta a la injuria, tienen pocas probabilidades de sobrevivir y generalmente fallecen debido a sepsis. El objetivo debe ser optimizar el volumen circulatorio, aunque se puede requerir de un catéter arterial pulmonar para orientar el tratamiento cuando coexisten insuficiencia renal progresiva y edema pulmonar. Si el paciente sigue hipotenso se puede emplear noradrenalina, para obtener una presión de perfusión cerebral mayor a 60 mmHg, combinado con dopamina a dosis bajas.

ALTERACIONES RESPIRATORIAS

Conforme progresa la enfermedad hepática hay hiperventilación y alcalosis respiratoria antes que acidosis respiratoria. Cuando el paciente se encuentra en etapa III de encefalopatía hay riesgo de broncoaspiración y se hace necesaria la intubación y el apoyo ventilatorio. Para el tratamiento lo más recomendado es el aumento de la FiO_2 y no el PEEP porque aumenta la congestión hepática, altera el gasto cardíaco, la transferencia de oxígeno lo que puede producir aumento de la presión endocraneana.

INSUFICIENCIA RENAL

Luego del trasplante hepático se restaura la función renal normal, aunque es posible que inicialmente se requiera de diálisis.

ASPECTOS GASTROINTESTINALES

La profilaxis con bloqueadores H2 y sucralfate ha disminuido la incidencia de hemorragia di-

gestiva alta, aunque de todas formas está indicada la endoscopia para descartar várices esofágicas. Ocasionalmente se presenta pancreatitis aguda en la falla hepática aguda y el trasplante sólo se debe retrasar si en la TAC se evidencia pancreatitis necrotizante.

INFECCIÓN

Debido a que en ocasiones las manifestaciones clínicas son muy escasas se recomienda realizar en forma rutinaria hemocultivos y cultivos de líquidos biológicos. Muchas veces el empeoramiento de la encefalopatía, una leucocitosis discreta sin fiebre o la aparición de insuficiencia renal sugieren que el paciente pueda tener un proceso infeccioso. En algunos centros se inicia profilaxis antibiótica contra bacilos Gramnegativos, gérmenes de origen entérico y *Staphylococcus aureus* y contra *Candida* hasta que haya mejoría hepática. Se administran antibióticos poco absorbibles por vía oral como la norfloxacin (400 mg/12 h) con nistatina (1 millón de U c/6h). Si se sospecha infección se debe iniciar una cefalosporina de tercera generación asociada a un antifúngico.

Complicaciones	Tratamiento
Edema cerebral	Monitor extradural de presión si la encefalopatía es grado III-IV. Evitar maniobras que aumenten la presión endocraneana. Reposo. Si la presión es mayor de 20 mm de Hg aplicar manitol 1g/kg/ bolo, luego hemofiltración y plasmaféresis. Coma barbitúrico.
Falla renal	Evitar la hipotensión, drogas nefrotóxicas, control de la infección. Dopamina 2-4 ug/kg/h. Hemofiltración.
Infección bacteriana	Buena higiene. Alto índice de sospecha. Cultivos diarios de sangre, orina y otros líquidos. Antibioticoterapia empírica. Considerar descontaminación intestinal selectiva. Considerar profilaxis antibiótica intravenosa.
Falla circulatoria	Colocar catéter central y medir indicadores de hipoxia tisular con frecuencia. Evitar vasoconstrictores. Considerar N-acetilcisteína.
Complicaciones hemorrágicas	Ranitidina o sucralfate. Plasma fresco congelado sólo en casos de sangrado y antes de procedimientos invasores.
Hipoglicemia.	Medir glicemia cada hora. Solución de glucosa hipertónica.

Tomado de Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. Lancet 1997; 349:1081-85.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

El único tratamiento eficaz que existe hasta ahora es el trasplante de hígado; sin embargo, hay que escoger muy bien a los pacientes que lo van a recibir: es obvio que no se realizará a un sujeto que se recuperará sólo con las medidas de sostén. Asimismo, los pacientes con gran riesgo deben ser valorados inmediatamen-

te como candidatos para el trasplante de hígado, porque cualquier demora puede hacer que el paciente se complique aún más y con esto se elevan las tasas de morbimortalidad.

Existen varias técnicas para realizar el trasplante de hígado; la preferida para los pacientes que no tienen posibilidades de recuperarse es la ortotópica.

Indicaciones para trasplante hepático cuando la causa es diferente a intoxicación por acetaminofén
--

Encefalopatía estado III. Empeoramiento de la encefalopatía luego de mejoría inicial. Encefalopatía estado I-II sin mejoría luego de 72 horas de tratamiento en curso subagudo.

Contraindicaciones del trasplante hepático
--

Lesiones malignas extrahepáticas. Sepsis no controlada. Lesión cerebral irreversible causada por hemorragia intracraneal. Edema cerebral que no responde a tratamiento.
--

PRONÓSTICO

Se han identificado diversas variables de importancia pronóstica y se han formado criterios pronósticos.

Criterios de Clichy: lo formularon un grupo de investigadores franceses valorando factores pronóstico de 115 pacientes con falla hepática aguda. Observaron que eran factores pronósticos independientes de la supervivencia, por análisis multivariado, la concentración del factor V, edad del individuo, ausencia de antígeno de superficie de HBV y concentración sérica de α -fetoproteína. La mortalidad fue particularmente alta en los pacientes que presentaban coma o confusión y que tenían una concentración de factor V menor de 20%

con edad menor de 30 años o menor de 30% con edad mayor de 30 años.

Criterios del King's College Hospital: fueron publicados en 1989 y se obtuvieron mediante análisis retrospectivo de 558 pacientes que se trataron en este hospital londinense y recibieron validación en otra cohorte de 175 pacientes. Sirven esencialmente para pronosticar la mortalidad y son:

A. Individuos que ingirieron acetaminofén:

- pH menor de 7,3 (independiente del grado de encefalopatía).
- TPT mayor a 100 segundos o INR >6,5 y concentración de creatinina sérica >3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía III o IV.

B. Sin ingestión de acetaminofén:

- TPT mayor a 100 segundos o INR >6,5 (independiente del grado de encefalopatía).

O tres de las siguientes variables:

- Edad menor de 10 o mayor de 40 años.
- Causas: hepatitis no A no B, halotano, hepatitis de otro tipo, reacciones farmacológicas idiosincráticas.
- Duración de la ictericia mayor a 7 días antes de iniciarse la encefalopatía.
- TPT mayor a 50 segundos, INR >3,5.
- Concentración sérica de bilirrubina > 17,5 mg/dL.

Lactato sérico: otros estudios han utilizado la concentración de lactato sérico como indicador pronóstico en intoxicación por acetaminofén, encontrando que un valor de 3,5 mmol/L tiene una sensibilidad de predicción de muerte de 67% y una especificidad de 95%. Un valor de 3,0 mmol/L luego de la reanimación con líquidos endovenosos tiene una sensibilidad de 76% y una especificidad de 97%.

Si se combinan ambos criterios la sensibilidad asciende a 91%.

La concentración de lactato arterial mayor de 3,5 mmol/L luego de una reanimación temprana con líquidos endovenosos es una indicación de trasplante hepático.

Histología hepática: es de mal pronóstico la necrosis de más de 50% del parénquima hepático; sin embargo la utilidad de la biopsia hepática es limitada por el riesgo de hemorragia y la heterogeneidad de los cambios patológicos. Es útil para descartar la presencia de hepatopatía crónica.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Awad SS, Swaniker F. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001; 130:354-362.
2. Azoulay D, Samuel D. Auxiliary partial orthotopic vs standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg* 2001; 234:723-731.
3. Bernal W, Donaldson N. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558-563.
4. Bernstein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. *Crit Care Clinics* 1998;14:181-197.
5. Clemmesen JO, Kondruo J. Effects of high volume plasmapheresis on ammonia, urea and aminoacids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1217-1223.
6. Ikegami T, Shiotani S, Ninomiya M, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors. *Surgery*. 2002; 131:205S-210S.
7. Jalan R, Damink SW. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999; 354:1164-1168.
8. Kelly DA. Managing liver failure. *Postgrad Med J* 2002; 78:660-667.
9. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:217-222.
10. Kobayashi N, Fujiwara T. Prevention of acute liver failure in rats with reversibly immortalized human hepatocytes. *Science* 2000; 287 :1258-1262.
11. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349:1081-1085.
12. Rodríguez MR. Enzimas hepáticas elevadas. Enfoque diagnóstico. *Rev Col Gastroenterol* 1998; 13:25-30.
13. Sadahiro T, Hirasawa H. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29:1386-1392.
14. Walsh TS, Wigmore SJ. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000; 28:649-654.

