

Fallo hepático agudo en un hospital con programa de trasplante hepático

M.D. Bautista Rodríguez^a, J.C. Pozo Laderas^a, F. de Asís Bravo-Rodríguez^b, M.D. Sánchez-Tembleque^c, J.M. Martos Becerra^b y H. Sancho Ruiz^a

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^bRadiodiagnóstico. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^cPatología Digestiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El fallo hepático agudo (FHA) es una entidad infrecuente pero con una alta mortalidad. La instauración del trasplante hepático, que es un tratamiento radical y de riesgo, ha mejorado el pronóstico. No disponemos actualmente de criterios certeros que diferencien la posibilidad de regeneración hepática del FHA irreversible.

El objetivo de nuestro estudio ha sido revisar las características clínicas determinantes de la indicación del trasplante y la evolución de los pacientes con FHA en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de FHA ingresados en nuestra unidad en 3 años.

RESULTADOS: Se recogieron 11 casos. Se observó una menor mortalidad en los pacientes trasplantados (23%; 2 de 8) que en los no intervenidos (67%; 2 de 3). Un solo caso presentó regeneración hepática. La mortalidad global fue del 36% con una mortalidad perioperatoria del 13%.

CONCLUSIÓN: La indicación de trasplante hepático en los pacientes con criterios de mal pronóstico en una fase temprana, con un bajo grado de encefalopatía y previo al desarrollo de fracaso multiorgánico, podría mejorar el resultado del trasplante y disminuir la mortalidad perioperatoria.

ACUTE LIVER FAILURE IN A HOSPITAL WITH A LIVER TRANSPLANTATION PROGRAM

INTRODUCTION: Acute hepatic failure (AHF) is an uncommon entity but with high mortality. Liver transplantation has improved prognosis but is an aggressive treatment with high risk. Currently, there are no accurate criteria to differentiate between irreversible AHF and the possibility of hepatic regeneration.

The aim of this study is to review the clinical characteristics indicating transplantation and the outcome of AHF in patients at our institution.

PATIENTS AND METHOD: Descriptive and retrospective study of cases of AHF at our institution in the last 3 years.

RESULTS: Eleven patients were studied. Mortality was lower in transplant recipients (23%; 2 out of 8) than in non-transplanted patients (67%; 2 out of 3). Hepatic regeneration occurred in one patient. Overall mortality was 36% with a perioperative mortality of 13%.

CONCLUSION: The indication of hepatic transplantation in patients with a poor prognosis, early stage acute liver failure, and a low grade of encephalopathy, and prior to the development of multiorgan failure could improve the results of transplantation and reduce perioperative mortality.

INTRODUCCIÓN

El fallo hepático agudo (FHA) consiste en la claudicación aguda de todas las funciones de un hígado previamente sano, con independencia de la causa que lo produce. Es una entidad infrecuente, de etiología diversa y con una alta mortalidad, que oscila entre el 70 y el 90%^{1,2}. En general, se presenta en pacientes jóvenes, con clínica de anorexia, astenia, vómitos y la aparición, a los pocos días, de signos de insuficiencia hepática. La presencia o ausencia de encefalopatía es lo que establece la diferencia entre el FHA y la hepatitis aguda grave.

En los últimos 20 años hemos asistido a un cambio espectacular en el pronóstico de estos pacientes gracias a la introducción del trasplante hepático, que ha permitido aumentar la supervivencia hasta alcanzar el 50-70% según las series²⁻⁴. El trasplante es el único tratamiento curativo del FHA, pero es una opción terapéutica radical, con un alto riesgo, e implica un tratamiento inmunodepresor permanente⁵. Por tanto, los esfuerzos deben ir encaminados a seleccionar a los pacientes que pudieran recuperarse de forma espontánea sin necesidad de trasplante, y diferenciarlos de aquellos con FHA irreversible candidatos a trasplante en una fase temprana.

Correspondencia: M.D. Bautista Rodríguez.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Reina Sofía.
Av. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: lolabaro@eresmas.com

Recibido el 7-5-2004; aceptado para su publicación el 27-10-2004.

El presente estudio pretende revisar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con FHA en nuestro medio, así como valorar las indicaciones del tratamiento aplicado y la evolución.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de los casos de FHA ingresados entre los años 2000 y 2002 en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Reina Sofía de Córdoba, el cual abarca una población aproximada de 1,5 millones de personas (provincias de Córdoba, Jaén y Cádiz). Se incluyó a los pacientes con el diagnóstico de FHA mayores de 16 años, sin enfermedad hepática previa, de curso fulminante (aparición de encefalopatía hepática en las primeras 2 semanas de evolución desde la aparición del primer síntoma de enfermedad hepática) o subfulminante (comienzo de la encefalopatía tras la segunda semana y antes de la octava). El proceso diagnóstico se inició con la confirmación del FHA tras excluir que el trastorno neurológico y el descenso de la actividad de la protrombina se debieran a otra causa. Por otra parte, el diagnóstico etiológico comenzó con una anamnesis detallada en la que se recogía la posible exposición a tóxicos, fármacos y virus, para a continuación realizar una exploración física cuidadosa junto a exploraciones complementarias que incluyeron marcadores virales, determinaciones toxicológicas, metabolismo del cobre, autoanticuerpos y, por último, una ecografía abdominal para descartar signos indicativos de hepatopatía crónica y lesiones ocupantes de espacio.

Se recogieron variables epidemiológicas, etiología del FHA, variables clínicas (encefalopatía, inestabilidad hemodinámica, disfunción renal, insuficiencia respiratoria, grado de citólisis, colestasis, ecografía hepática), curso evolutivo (fulminante o subfulminante), criterios de gravedad –Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, valoración de la disfunción multiorgánica de Marshall (SDMO)–, criterios pronósticos (criterios del King's College⁶ y del grupo de Clichy⁷), tratamiento aplicado (trasplante) y mortalidad.

RESULTADOS

En estos 3 años se realizaron un total de 142 trasplantes de hígado en nuestro centro, 127 de ellos en adultos y 15 en niños, con una mortalidad global del 25% en el primer año.

Durante este período ingresaron 11 pacientes con diagnóstico de FHA –8 mujeres y 3 varones–, con una edad media de 39 años (rango: 17–61). La incidencia fue de 3,7 casos/año (2,4 casos/1.000.000 de población/año).

La causa del FHA más frecuente fue la idiopática o indeterminada. El curso fue fulminante en 6 pacientes. El grado de encefalopatía en el momento del ingreso fue inferior o igual a III. Siete pacientes desarrollaron fracaso renal agudo oligúrico –creatinina plasmática media de 2,3 mg/dl (rango: 0,8–4,9)– y ascitis. En 2 pacientes se aplicaron técnicas de reemplazo renal. Sólo 4 pacientes presentaron insuficiencia respiratoria global y precisaron asistencia respiratoria mediante ventilación mecánica invasiva. La ecografía evidenció atrofia hepática en 9 de los 11 pacientes.

Las medianas y el rango de las puntuaciones de las escalas de gravedad en el momento de ingresar en la unidad de cuidados intensivos, tras el inicio de tratamiento de soporte general, fueron: APACHE II, 9 (rango: 2–31), y SDMO: 6 (rango: 4–14). El tiempo medio desde el inicio de la ictericia hasta el desarrollo de encefalopatía fue de 14,18 días (rango: 1–35).

Los 11 casos cumplían los criterios de mal pronóstico e indicación de trasplante establecidos por el King's College. Se realizó trasplante hepático en 8 pacientes; el

tiempo de espera en código 0 en nuestra unidad no superó las 72 h.

No se practicó trasplante a 3 pacientes, 2 de los cuales no se incluyeron en lista de trasplante debido a la existencia de fallo multiorgánico desarrollado de forma temprana (en las primeras 48 h de evolución de la encefalopatía), situación por la que se desestimó su realización. El tercer caso no trasplantado sobrevivió; presentó signos de regeneración hepática a las 24 h de su ingreso, por lo que se retiró de código 0 (único caso observado con regeneración hepática; 9%).

Los criterios del grupo de Clichy se cumplieron sólo en 8 pacientes. De los casos que no cumplieron estos criterios 2 recibieron trasplante hepático.

Fallecieron 4 de los 11 pacientes estudiados. La mortalidad del FHA real fue del 36%. Aplicando los criterios del King's College a nuestra serie, la mortalidad global del FHA estimada sin la realización de trasplante sería del 84% (9,20 de 11 casos).

En el grupo de los casos trasplantados 2 pacientes fallecieron (2 de 8; 23%), uno debido a shock hemorrágico en el postoperatorio inmediato y el segundo por rechazo crónico durante el postoperatorio tardío. La mortalidad perioperatoria del trasplante fue del 13%.

En 7 pacientes trasplantados se evidenció una función óptima del injerto en las primeras 48 h, y su evolución fue favorable, sin incidencias durante el postoperatorio temprano.

Los datos epidemiológicos, clínicos y evolutivos se recogen en las tablas I y II.

DISCUSIÓN

La indicación del trasplante hepático se basa en la existencia de fracaso de la función hepática irreversible sin contraindicaciones para la intervención (fallo multiorgánico refractario o muerte cerebral)⁸. La decisión y el momento de incluir a un paciente en código urgente de trasplante hepático no son fáciles. Por un lado, existe la posibilidad de recuperación espontánea de la función hepática, pero, por otro, el FHA se caracteriza por la rápida progresión hacia el fallo multiorgánico, que afecta de forma determinante la evolución postrasplante e, incluso, puede llegar a contraindicarlo. En nuestra serie hubo 2 pacientes que al ingresar presentaban criterios de fracaso multiorgánico (cardiovascular, respiratorio, renal y hematológico), por lo que no se incluyeron como candidatos a trasplante.

No disponemos hoy día de criterios fidedignos que diferencien a los pacientes con FHA reversible de aquellos en los que se va a producir regeneración hepática. Los criterios pronósticos aceptados para identificar a los pacientes con mayor riesgo de evolución fatal son los del King's College de Londres⁶ y los del grupo de Clichy⁷ del hospital de Beaujon en Francia, pero su sensibilidad y especificidad no son del 100%. Factores como la concentración plasmática de creatinina y la valoración de la gravedad mediante escalas como el APACHE son actualmente objeto de estudio como probables marcadores pronósticos,

TABLA I. Datos clínicos y evolutivos

	N.º	Edad	Sexo	Etiología	Curso	EH	FRAO	APII	SDMO	Pronóstico	Evolución
Trasplantados	1	45	M	Ind.	F	II	No	5	6	Sí/sí	Fallecida ^a
	2	33	M	AI	S	II	No	3	6	Sí/sí	Fallecida ^b
	3	22	V	VHB	F	III	No	2	5	Sí/sí	SV ^c
	4	39	M	AI	S	I	No	3	5	Sí/sí	SV ^c
	5	48	V	Ind.	S	II	Sí	8	6	Sí/no	SV ^c
	6	30	V	TrH	F	I	Sí	14	9	Sí/sí	SV ^c
	7	61	M	Ind.	S	II	Sí	9	7	Sí/sí	SV ^c
	8	59	M	Ind.	S	I	Sí	7	5	Sí/no	SV ^c
No trasplantados	9	35	M	Ind.	F	I	Sí	13	10	Sí/sí	Fallecida ^d
	10	45	M	Isq.	F	II	Sí	31	14	Sí/sí	Fallecida ^d
	11	17	M	IP	F	I	Sí	5	4	Sí/no	SV ^e

M: mujer; V: varón; Ind.: indeterminada; AI: autoinmunitaria; VHB: virus de la hepatitis B; TrH: traumatismo hepático; Isq.: isquémica, sin afectación sistémica asociada; IP: intoxicación por paracetamol; F: fulminante; S: subfulminante; EH: encefalopatía hepática; FRAO: fracaso renal agudo oligúrico; APACHE: Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation; SDMO: valoración de la disfunción multiorgánica de Marshall; KC: King's College; C: Clichy; SV: sobrevive.

^aFalleció en el postoperatorio inmediato por shock hemorrágico.

^bFalleció por rechazo crónico.

^cSobrevive con función óptima del injerto hepático en las primeras 48 h.

^dDescartado trasplante por fracaso multiorgánico.

^eDescartado trasplante por regeneración hepática.

TABLA II. Pacientes incluidos en lista de trasplante hepático

N.º	Evaluación clínica para trasplante	Evolución
1	Encefalopatía grado II. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Función renal conservada. Intervalo ictericia-encefalopatía: 12 días. Ecografía: hígado atrófico. Glucemia: 70 mg/dl. Actividad de protrombina del 10%. Factor V: 18%. Transaminasas: 289/448 U/l. BT: 27 (BD: 21 mg/dl). Hiponatremia. Encefalopatía grado II. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Función renal conservada. Intervalo ictericia-encefalopatía 28 días	Inclusión en código 0. Tiempo de espera para trasplante: 7 h. Shock hemorrágico. Fallecimiento
2	Encefalopatía grado II. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Función renal conservada. Intervalo ictericia-encefalopatía: 28 días. Ecografía: hígado atrófico. Glucemia: 100 mg/dl. Actividad de protrombina del 20%. Factor V: 19%. Transaminasas: 133/158 U/l. BT: 19 (BD: 14 mg/dl). Hiponatremia	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 24 h. Explante con signos de atrofia hepática. Rechazo crónico temprano. Fallecimiento
3	Encefalopatía grado III. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Función renal conservada. Intervalo ictericia-encefalopatía: 9 días. Ecografía: hígado atrófico. Glucemia: 69 mg/dl. Actividad de protrombina del 11%. Factor V: 17%. Transaminasas: 1.850/1.230 U/l. BT: 33 mg/dl (BD: 29 mg/dl)	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 24 h. Función óptima del injerto a las 48 h
4	Encefalopatía grado I. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Función renal conservada. Intervalo ictericia-encefalopatía: 12 días. Ecografía: hígado atrófico. Glucemia: 119 mg/dl. Actividad de protrombina del 25%. Factor V: 19%. Transaminasas: 81/160 U/l. BT: 17 mg/dl (BD: 14 mg/dl)	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 6 h. Explante con signos de atrofia hepática. Función óptima del injerto a las 48 h
5	Encefalopatía grado II. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Fracaso renal agudo oligúrico. Intervalo ictericia-encefalopatía: 14 días. Ecografía: hígado atrófico y ascitis. Glucemia: 57 mg/dl. Actividad de protrombina del 36%. Factor V: 20%. Transaminasas: 133/158 U/l. BT: 29 mg/dl (BD: 22 mg/dl)	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 48 h. Función óptima del injerto a las 48 h
6	Encefalopatía grado II. Inestabilidad hemodinámica y respiratoria. Fracaso renal agudo oligúrico. Ecografía: segmentos VI, VII y VIII. Traumatismo hepático: FHA tras hepatectomía. Glucemia: 57 mg/dl. Actividad de protrombina del 16%. Factor V: 17%. Transaminasas: 1.557/1.302 U/l. BT: 5 mg/dl (BD: 2,2 mg/dl)	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 23 h. Función óptima del injerto a las 48 h
7	Encefalopatía grado II. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Fracaso renal agudo oligúrico. Intervalo ictericia-encefalopatía > 30 días. Ecografía: hígado atrófico. Glucemia: 104 mg/dl. Actividad de protrombina del 33%. Factor V: 40%. Transaminasas: 2.600/1.500 U/l. BT: 30 mg/dl (BD: 25 mg/dl)	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 48 h. Función óptima del injerto a las 48 h
8	Encefalopatía grado I. Estabilidad hemodinámica y respiratoria. Fracaso renal agudo oligúrico. Intervalo ictericia-encefalopatía: 25 días. Ecografía: hígado atrófico y ascitis. Glucemia: 236 mg/dl. Actividad de protrombina del 33%. Factor V: 20%. Transaminasas: 239/172 U/l. BT: 22 mg/dl (BD: 17 mg/dl)	Inclusión en código 0. Tiempo de espera: 72 h. Función óptima del injerto a las 48 h
11	Encefalopatía grado I. Inestabilidad hemodinámica. Fracaso renal agudo oligúrico. Ecografía: hígado de tamaño normal. pH < 7,30. Glucemia: 122 mg/dl. Actividad de protrombina del 15%. Factor V: 14%. Transaminasas: 11.447/16.160 U/l. BT: 3 mg/dl (BD: 2 mg/dl)	Inclusión en código 0. Retirada de lista de trasplante a las 36 h por signos de regeneración hepática (por mejora de la función de síntesis e incremento de la alfafetoproteína)

BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; FHA: fallo hepático agudo.

Los casos 9 y 10 no se incluyen como candidatos al trasplante por presentar un fracaso multiorgánico establecido.

aunque por el momento los criterios del King's College deben ser los aplicados^{6,8,9}.

El avance en el conocimiento de los mecanismos biológicos implicados en la insuficiencia hepática aguda permite mejorar el tratamiento de soporte de la función hepática

mediante la aplicación de técnicas artificiales y bioartificiales de soporte hepático. La experiencia en el FHA es escasa y los resultados publicados se encuentran condicionados por la variabilidad de los pacientes incluidos. Su aplicación permite realizar el trasplante en mejores condi-

ciones clínicas, así como prolongar el tiempo de espera hasta recibir el órgano pero, por el momento, en el FHA no han demostrado tener influencia sobre la mortalidad¹⁰. Consideramos que la aplicación de estas técnicas de soporte no justifica el retraso en la realización del trasplante en pacientes con criterios de mal pronóstico, ya que por el momento no disponemos de marcadores fidedignos que predigan la regeneración hepática y faltan estudios que evidencien que la aplicación de estas técnicas mejore la supervivencia en el FHA.

En nuestro centro la indicación del trasplante se realizó sobre la base de la evolución clínica y analítica del paciente y considerando signos de mal pronóstico los criterios del King's College⁶. En la toma de decisión intervinieron especialistas de hepatología, cirugía general y medicina intensiva; se mantuvo al paciente bajo vigilancia exhaustiva y se le revaluó de forma constante con el objeto de evidenciar contraindicaciones para el trasplante (signos de regeneración hepática o de fracaso multiorgánico establecido).

La supervivencia de los pacientes trasplantados por FHA es inferior a la del trasplante por enfermedades crónicas debido a la urgencia, al estado clínico del receptor y al aumento de las complicaciones hemorrágicas¹¹. Según los datos comunicados por la Organización Nacional de Trasplantes en su quinta memoria, la mortalidad del trasplante hepático urgente es del 37%¹². En nuestra corta serie la mortalidad observada fue del 23% (2 de 8 pacientes). Posiblemente la inclusión temprana del paciente en código 0, un bajo grado de encefalopatía y el tiempo de espera en lista inferior a 72 h sean factores que influyan en esta menor mortalidad.

En conclusión, el trasplante hepático es actualmente el tratamiento de elección de los pacientes con FHA que presentan criterios de mal pronóstico. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, consideramos que la inclusión de los pacientes con signos de mal pronóstico en una fase temprana, con un bajo grado de encefalopatía y pre-

vio al desarrollo de disfunción multiorgánica irreversible, mejora el resultado del trasplante y disminuye la mortalidad perioperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. *Semin Liver Dis.* 1986;6:97-106.
2. Ascher NL, Lake JR, Emond JC, Roberts JP. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg.* 1993;128:677-82.
3. Fernández JA, Robles R, Hernández C, Hernández Q, Sánchez F, Ramírez P, et al. Fallo hepático fulminante y trasplante hepático. Experiencia en el hospital Virgen de la Arrixaca. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:333-40.
4. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg.* 2003;237:666-76.
5. De la Mata M, Barrera P, Montero JL, Fraga E, Briceño J, Pozo JC, et al. Implicaciones de la respuesta inmunológica del injerto en el diseño del tratamiento inmunosupresor del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27 Supl 1:52-6.
6. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439-45.
7. Bernuau J, Goudeau A, Poinard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986;6:648-51.
8. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Documento de consenso de las indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:355-75.
9. Bailey B, Amre D, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med.* 2003;31:299-305.
10. Kjaergard L, Liu J, Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. A systematic review. *JAMA.* 2003;289:217-22.
11. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Naya T, Garrido G. Criterios de priorización para el acceso al trasplante. El caso del trasplante hepático en España. *Med Clin (Barc).* 2003;120:380-6.
12. Organización Nacional de Trasplantes, 5.ª memoria: 1984-2001. Disponible en: <http://www.msc.es/ont/esp/registro/fig/diapositiva45.jpg>