



Insuficiencia hepática aguda

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA *pág. 101*

TRATAMIENTO MÉDICO *pág. 109*

TRASPLANTE HEPÁTICO: INDICACIONES Y RESULTADOS *pág. 113*

Puntos clave

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es un proceso poco frecuente, pero muy grave, de difícil valoración pronóstica en momentos tempranos de su evolución y cuyo tratamiento de elección es el trasplante hepático.

La clasificación según la evolución (hiperaguda, aguda y subaguda) se basa en el período ictericia-encefalopatía, que tiene implicaciones en cuanto a etiología, mortalidad y causa de muerte.

La IHA es una emergencia médica que implica una evaluación clínica rápida, eficaz y continua, con la finalidad de determinar posibles causas para aplicar tratamientos específicos de forma precoz, indicar factores de riesgo que indiquen el trasplante hepático y posibles contraindicaciones para éste.

La evolución del paciente con IHA depende de la extensión y la intensidad de la lesión (valorada por la actividad de protrombina y la bilirrubina), de la capacidad de regeneración espontánea (edad y etiología), de la presencia de encefalopatía, asociada o no a lesiones neurológicas y de la existencia de fallo multiorgánico, especialmente la insuficiencia renal.

Curso evolutivo

JOSÉ LUIS MONTERO ÁLVAREZ^a Y GUILLERMO SOLÓRZANO PECK^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España.

^bServicio de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España.

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es el proceso resultante del cese grave y brusco de la función hepática debido a un daño hepatocelular masivo, en ausencia de enfermedad hepática previa¹.

Afortunadamente, es un proceso poco frecuente (1 caso/600.000-800.000 habitantes/año), aunque extremadamente grave por su alta mortalidad. En los últimos años, se han conseguido tasas de supervivencia más elevadas, gracias a los avances en los cuidados médicos multidisciplinarios y al trasplante hepático, aunque podemos afirmar que es el proceso clínico que más situaciones difíciles y límites ocasiona en la práctica clínica de la hepatología.

Clasificación y tipos evolutivos

Aunque en la primera definición de la IHA o fallo hepático fulminante (FHF), el período ictericia-encefalopatía se limitó a 8 semanas, posteriormente se han descrito casos con encefalopatía hasta 24 semanas después de la aparición de ictericia (fallo hepático de comienzo tardío)²⁻⁴.

Más recientemente, diferentes autores han propuesto una nueva clasificación de la IHA, basada en el período ictericia-encefalopatía, que refleja en ella importantes implicaciones clínicas, etiológicas y, sobre todo, pronósticas, con lo cual el acercamiento a la clínica es más real³⁻⁵ (tabla 1). Por los últimos avances en el conocimiento de este síndrome, la rapidez en el establecimiento de la lesión hepatocelular es un indicador fidedigno del pronóstico del proceso. Los pacientes que desarrollan rápidamente encefalopatía tienen más posibilidades de alcanzar una recuperación espontánea. Sin embargo, un período ictericia-encefalopatía largo implica menos capacidad de regeneración del hígado lesionado y más mortalidad.

Así, en el *fallo hepático hiperagudo*, la encefalopatía ocurre antes de los 7 días posteriores a la aparición de la ictericia. Esta forma de presentación tiene como etiologías más frecuentes la infección por el virus de la hepatitis A o B y la intoxicación por paracetamol. Los pacientes presentan encefalopatía grave en un período breve, que se complica frecuentemente con edema cerebral, que es la principal causa de muerte, y la supervivencia sin trasplante se sitúa alrededor del 35-40%.

Tabla 1. Clasificación del fallo hepático agudo según el período ictericia-encefalopatía

	Hiperagudo	Agudo	Subagudo
Período ictericia-encefalopatía, días	< 7 días	7-28	> 28 días
Causa predominante	Virus, paracetamol	Tóxicos	Indeterminada
Causa de muerte más frecuente	Edema cerebral	Fallo multiorgánico	Infecciones
Supervivencia (%)	35-40	10	10-15

Lectura rápida



La insuficiencia hepática aguda (IHA) es el proceso producto de la lesión hepática masiva, con cese brusco de su función sin enfermedad previa.

El tiempo ictericia-encefalopatía divide este síndrome en hiperagudo (< 7 días), agudo (7-28 días) y subagudo (> 28 días).

Las causas principales del fallo hepático hiperagudo son las hepatitis agudas virales (virus A y B) y la intoxicación por paracetamol. La mortalidad sin trasplante alcanza el 35-40%, debido a complicaciones neurológicas secundarias a edema cerebral.

El fallo hepático agudo generalmente es de causa tóxica, produce la muerte en cerca del 90% de los casos, casi siempre por fallo multiorgánico.

El fallo hepático subagudo frecuentemente no tiene etiología conocida y se asocia con una supervivencia muy baja (15%), debido a la elevada incidencia de infecciones graves.

La actividad de protrombina por debajo del 50% (o cociente internacional normalizado > 1,8) se define como IHA establecida o temprana, según la presencia o no de encefalopatía.

La evaluación clínica de la IHA precisa de la detección, lo antes posible, de la causa para instaurar de forma temprana tratamiento específico, si es factible (intoxicación por paracetamol, enfermedad de Wilson, ingesta de *Amanita phalloides*, enfermedad asociada a la gestación, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis B, adenovirus).

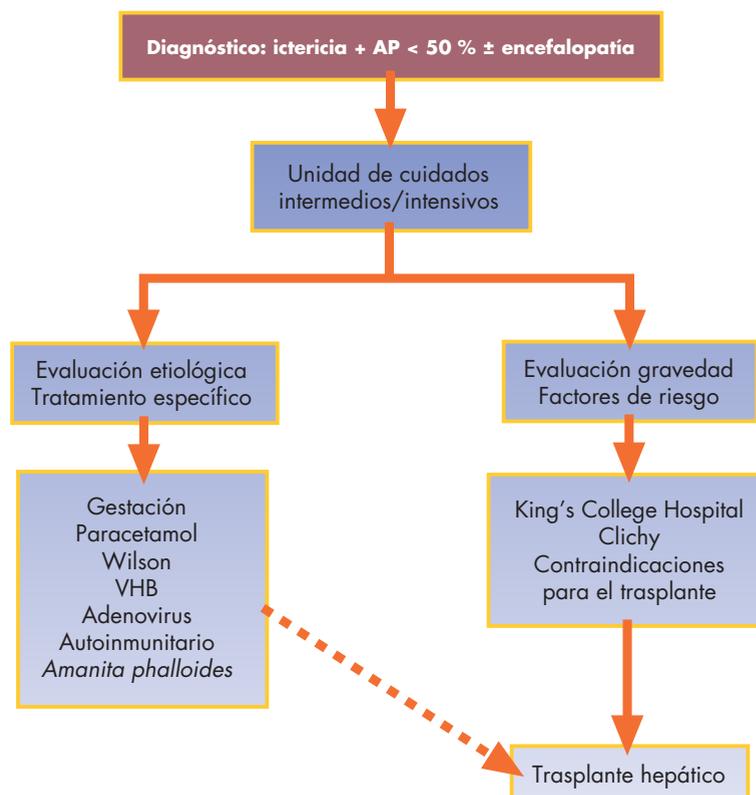


Figura 1. Evaluación clínica general de la insuficiencia hepática aguda. AP: actividad de protrombina; VHB: virus de la hepatitis B.

El *fallo hepático agudo* incluye a los pacientes con período ictericia-encefalopatía entre 8 y 28 días. La causa generalmente es tóxica y la aparición de edema cerebral es usual, aunque menos frecuente que en el grupo anterior y la muerte suele producirse por fallo multiorgánico. La supervivencia disminuye de forma significativa (menos del 10%).

Por último, el *fallo hepático subagudo* se caracteriza por tener el período ictericia-encefalopatía más largo (5-26 semanas) y está constituido fundamentalmente por los casos de etiología indeterminada. Es más raro que estos pacientes desarrollen edema cerebral, pero la supervivencia es muy baja (alrededor del 15%) y las infecciones son la principal causa de muerte⁵⁻⁷.

Evaluación clinicoevolutiva

La IHA constituye una urgencia médica, que necesita una evaluación clínica rápida y adecuada, desde el mismo momento del diagnóstico.

Ante un cuadro clínico de ictericia causada por una hepatitis, asociada a un deterioro de la función hepática (actividad de protrombina menor del 50% o con un cociente internacional normalizado [INR, del inglés *international normalised ratio*] mayor de 1,8), estamos ante un fallo hepático agudo *temprano* si el paciente aún no presenta encefalopatía, o *establecido* si ya está presente en cualquiera de sus grados.

En un tiempo lo más corto posible, es obligatorio realizar una evaluación clínica general, mediante anamnesis y determinaciones clínicoanalíticas adecuadas, con la finalidad de determinar posibles etiologías conocidas que sean tributarias de tratamiento específico y temprano, como es la intoxicación por paracetamol (N-acetilcisteína), enfermedad de Wilson (D-penicilamina), hepatitis autoinmunitaria (corticoides), virus de la hepatitis B (lamivudina), *Amanita phalloides* (penicilina G), adenovirus (aciclovir) o enfermedad asociada a la gestación. Al mismo tiempo que se descartan otras causas conocidas de la IHA, incluida la indeterminada, es importante evaluar de forma continua tanto la gravedad (factores de riesgo

que indiquen la inclusión en lista activa de trasplante hepático), como la existencia de posibles contraindicaciones para realizarlo (contraindicaciones generales del trasplante hepático, tumores, sepsis y lesiones cerebrales irreversibles)⁸⁻¹⁰ (fig. 1).

Factores de riesgo

Aunque la encefalopatía y el edema cerebral (presente en el 80% de los casos con encefalopatía grave) son los principales indicadores pronósticos en la IHA, hay otros factores, como la capacidad de regeneración hepática, extensión e intensidad de la lesión y el fallo multiorgánico, que influyen de forma determinante en la evolución hacia la recuperación funcional completa o hacia la necesidad de trasplante hepático o muerte del paciente¹¹.

La capacidad de regeneración hepática depende de la etiología (menos probable en la causa tóxica e indeterminada), de la edad (peor en mayores de 40 años) y de la intensidad y la extensión de la lesión, que a su vez se valora por el grado de coagulopatía como exponente del deterioro de la función de síntesis (actividad de protrombina, INR, factor V) y los valores séricos de bilirrubina. Otros parámetros evaluados en distintos trabajos, como el grado de necrosis determinada por biopsia hepática, mediciones volumétricas mediante resonancia magnética o los valores séricos de la globulina Gc, hasta el momento no han demostrado utilidad clínica¹¹⁻¹³.

La encefalopatía en la IHA no es un marcador temprano fiable, sobre todo si tenemos en cuenta que hasta el 65% de todos los pacientes, y el 25% de los que cumplen criterios de trasplante hepático, no han presentado encefalopatía en ningún momento^{14,15}. La amonemia se considera como un factor de riesgo de complicaciones neurológicas en diversos trabajos. Valores séricos superiores a 200 µg/l se relacionan con lesiones cerebrales irreversibles, aunque este hecho ocurre en fases demasiado tardías para ser útil como indicador pronóstico temprano^{11,16}.

Por último, el fallo multiorgánico es la segunda causa de muerte y en su patogenia intervienen la insuficiencia hepatocelular, la necrosis hepática masiva, la reacción inflamatoria (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y las infecciones, muy frecuentes en estos pacientes (bacterianas 40-50%, fúngicas 25%) y de difícil diagnóstico y tratamiento. Especial atención merece la insuficiencia renal en la IHA, ya que dificulta mucho el tratamiento clínico e influye negativamente en el pronóstico, tanto si el paciente es trasplantado o no.

Varios trabajos han propuesto el uso de diversos marcadores, como el lactato sérico, cuyos valores aumentan a consecuencia de la mala perfusión tisular y el aclaramiento hepático bajo, pero sólo han demostrado utilidad clínica en casos de IHA por intoxicación por paracetamol¹⁷.

Se han desarrollado varios índices pronósticos para identificar los casos de IHA de evolución desfavorable, e indicar el trasplante hepático, único tratamiento que ha ofrecido una supervivencia mayor, a pesar de tratarse de pacientes clínicamente muy inestables¹². Los más utilizados son los criterios descritos por O'Grady et al¹⁸ (King's College Hospital de Londres [Reino Unido]) y Bernuau et al¹⁹ (Hospital de Clichy [Francia]). Ambos índices, que se desarrollarán en otro capítulo, han demostrado gran eficacia en la identificación de pacientes con IHA que deben someterse a trasplante hepático, por ser muy improbable su recuperación espontánea, aunque tienen importantes limitaciones, sobre todo en el grupo de pacientes que no los cumplen (valor predictivo negativo muy limitado).

La mortalidad de la IHA es muy alta, alcanza tasas del 60-90% sin trasplante, dependiendo del grado de encefalopatía alcanzado, aunque la supervivencia ha mejorado en los últimos años (14% en el período 1983-1995, 25% en 1995-1996)²⁰. En un estudio reciente, con datos de 17 centros hospitalarios de Estados Unidos, los pacientes con IHA alcanzaron una supervivencia del 44% sin trasplante, sólo se trasplantó al 26% y la supervivencia global fue del 67%²¹.

¿Cuándo derivar al paciente con IHA?

En el tratamiento clínico de la IHA, el tiempo es la piedra angular, debido a que la evolución clínica no es previsible y el deterioro grave y rápido del estado del paciente es una característica peculiar del proceso¹⁰. Al no haber hasta el momento ningún marcador evolutivo temprano fiable, una vez realizado el diagnóstico de IHA, el paciente debe derivarse lo antes posible a un centro especializado, con unidad de trasplante hepático a su alcance. En caso de fallo hepático hiperagudo o agudo, la presencia de encefalopatía, hipoglucemia, coagulopatía grave (INR superior a 2), insuficiencia renal o hiperpirexia son razones suficientes para proceder al traslado urgente. En el tipo evolutivo subagudo, la derivación no debe demorarse si aparece hipoglucemia, INR superior a 1,5, insuficiencia renal, hiponatremia o atrofia hepática (tabla 2)²².

Lectura rápida



Paralelamente, es necesario identificar posibles factores de riesgo para indicar el trasplante hepático urgente y potenciales contraindicaciones para realizarlo (tumores, lesión neurológica irreversible, sepsis).

La encefalopatía, sobre todo si se acompaña de edema cerebral, es el principal factor pronóstico, pero es de poca utilidad como marcador evolutivo temprano.

La regeneración hepática es menos probable según la intensidad y la extensión de la lesión, la edad (mayor de 40 años) y la causa (tóxica e indeterminada).

El fallo multiorgánico es la segunda causa de muerte en la IHA y lo produce la disfunción y la necrosis hepática, la reacción inflamatoria y las infecciones.

La insuficiencia renal confiere una gravedad especial y complica la supervivencia, tanto si el paciente es trasplantado como si no lo es.

El trasplante hepático es la única medida terapéutica que ha demostrado mejorar la supervivencia en la IHA.

Al no contar con ningún marcador pronóstico temprano y ser imprevisible la evolución, una vez hecho el diagnóstico de IHA, debe procederse lo antes posible al traslado del paciente a un centro especializado con programa de trasplante hepático activo.



Bibliografía recomendada

Blei T. Selection for acute liver failure: have we got it right? Liver Transpl. 2005;11:S30-S34.

Revisión crítica de los factores pronósticos y los determinantes clínicos de la evolución de los pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. J Hepatol. 2005;42:S115-S123.

Revisión extensa del tratamiento clínico, en el que se incide en el diagnóstico y los factores de riesgo, la evolución y el tratamiento, y sobre todo posibles aspectos a mejorar en el futuro.

O'Grady J. Acute Liver Failure. Postgrad Med J. 2005;81:148-54.

Revisión excelente de la insuficiencia hepática aguda, realizada por uno de los centros mundiales con más experiencia en este proceso (King's College Hospital [Londres]).

Ostropowicz G, Fontana R, Schiodt F, Larsen A, Davern T, Han S, et al. 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.

Recopilación prospectiva de un número extenso de pacientes con insuficiencia hepática aguda, por el Grupo para el Estudio del Fallo Hepático Agudo de Estados Unidos.

Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology. 2005;41:1179-97.

Guía clínica de la American Association for the Study of Liver Diseases, que ofrece recomendaciones en cuanto al manejo de la insuficiencia hepática aguda.

Tabla 2. Criterios de derivación²²

Fallo hepático hiperagudo

Encefalopatía
 Hipoglucemia
 INR > 2
 Insuficiencia renal
 Hiperpirexia

Fallo hepático agudo

Encefalopatía
 Hipoglucemia
 INR > 2
 Insuficiencia renal

Fallo hepático subagudo

Encefalopatía
 Hipoglucemia
 INR > 1,5
 Insuficiencia renal
 Sodio < 130
 Atrofia hepática

INR: cociente internacional normalizado, del inglés *international normalised ratio*.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
 Encontrará enlaces a los
 resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definitions and causes. Semin Liver Dis. 1986;6:97-106.
- Trey C, Davidson C. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editors. Progress in Liver Diseases. New York: Grune and Stratton; 1970. p. 282-8.
- O'Grady J, Schalm S, Williams R. Acute Liver Failure: redefining the syndromes. Lancet. 1993;34:273-5.
- Williams R. Clarifications, etiology and considerations of outcome in acute liver failure. Semin Liver Dis. 1996;4:343-8.
- Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology. 2005;41:1179-97.
- Hoofnagle J, Carithers R, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology. 1995;1:240-52.
- Williams R. Classification and clinical syndromes of acute liver failure. En: Lee W, Williams R, editors. Acute liver failure. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 1997. p. 1-9.
- Lake JR, Sussman NL. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer. Hepatology. 1995;21:879-82.
- 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;6:163-9.
- Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. J Hepatol. 2005;42:S115-S123.
- Blei T. Selection for acute liver failure: have we got it right? Liver Transpl. 2005;11:S30-S34.
- Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. J Hepatol. 2004;40:192-7.
- Jalan R. Gc-globulin to predict outcome in acute liver failure: a panacea? Liver Transpl. 2005;11:1169-71.
- Shiodt FV, Lee WM. Liver acute failure - better safe than sorry. Liver Transpl. 2002;8:1063-4.
- Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation- 12 years experience in the Nordic countries. Liver Transpl. 2002;8:1055-62.
- Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. Gut. 2006;55:98-104.
- Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. Crit Care Med. 2006;34:337-43.
- O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97:439-45.
- Bernuau J, Guodau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonner B. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology. 1986;6:648-51.
- Shakil A. Predicting the outcome of fulminant hepatic failure. Liver Transpl. 2005;9:1028-30.
- Ostropowicz G, Fontana R, Schiodt F, Larsen A, Davern T, Han S, et al. 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.
- O'Grady J. Acute Liver Failure. Postgrad Med J. 2005;81:148-54.