



Insuficiencia hepática aguda

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA *pág. 101*CURSO EVOLUTIVO *pág. 105*TRASPLANTE HEPÁTICO: INDICACIONES Y RESULTADOS *pág. 113*

Puntos clave

El diagnóstico de insuficiencia hepática aguda debe comportar el traslado inmediato del paciente a una unidad de trasplante hepático con experiencia en el tratamiento de estos pacientes.

El traslado debe plantearse incluso antes de la aparición de encefalopatía hepática en un paciente con hepatitis grave (índice de protrombina < 40%) que no presente mejoría en un plazo corto (24-48 h).

Deben suspenderse todas las medicaciones no imprescindibles para el paciente, en especial las que se sabe que son hepatotóxicas y las que deprimen el grado de conciencia.

Debe prestarse especial atención a la presencia de infecciones y al fallo renal (principales motivos de contraindicación a un potencial trasplante hepático) y de hipertensión intracraneal (principal causa de muerte en estos pacientes).

Tratamiento médico

ÀNGELS ESCORSELL MAÑOSA Y ANTONI MAS ORDEIG

UCI-IMDM. Servei d'Hepatologia i IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

En el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda (IHA), se consideran de vital importancia no sólo las medidas terapéuticas, sino también el seguimiento y la prevención de las complicaciones potenciales derivadas del fallo hepático y la derivación temprana del paciente a un centro que disponga de experiencia en el tratamiento de estos pacientes (a fin de evitar maniobras deletéreas, muy frecuentes en esta enfermedad) y una unidad de trasplante hepático.

Seguimiento

El control sistemático diario del paciente debe incluir: seguimiento exhaustivo de la glucemia y del grado de conciencia; análisis de sangre con pruebas hepáticas y de función renal, hemograma, tasa de protrombina y equilibrio ácido-base; radiografía de tórax para descartar problemas sépticos. En casos seleccionados, cabe considerar medidas extraordinarias, como el seguimiento continuo de la presión intracraneal (PIC) mediante colocación de un sensor intradural, o preferentemente extradural, en todos los pacientes que desarrollen encefalopatía hepática (EH) de grado III; registro encefalográfico continuo en pacientes en grado III/IV de EH, en los que se ha descrito la presencia de crisis comiciales no aparentes clínicamente; catéter de Swan-Ganz para el seguimiento de las presiones endocavitarias, imprescindible en pacientes con manifestaciones clínicas que requieran un ajuste preciso de la volemia y/o tratamiento de soporte cardiocirculatorio (fuera de estas situaciones, el seguimiento de la presión venosa central es suficiente).

Tratamiento

Incluye 2 grupos de medidas: *a)* inespecíficas, independientes de la causa de IHA, y *b)* espe-

cíficas, en función de la etiología del cuadro, aunque en la mayor parte de casos resulta dudoso que el tratamiento pueda modificar el curso del cuadro, ya que la lesión hepática ya se encuentra establecida en el momento del diagnóstico.

Medidas inespecíficas

Dada la potencial hepatotoxicidad de muchos fármacos, la primera medida consiste en retirar todos los fármacos que se consideren prescindibles hasta averiguar la etiología del cuadro¹.

Dieta

Los pacientes recibirán dieta sólo si se encuentran en grado I de EH. En grados más avanzados de encefalopatía, se mantendrá al paciente en dieta de famis y se colocará una sonda nasogástrica como protección frente a posibles broncoaspiraciones. También por este motivo se mantendrá el cabezal de la cama incorporado a 45°. No se ha demostrado que el aporte de nutrición enteral o parenteral mejore el pronóstico, aunque podría reducir la incidencia de lesiones agudas de la mucosa gástrica.

Hidratación

La suficiente para mantener equilibrado el balance hídrico (2.000-3.000 ml/día) en forma de suero glucosado hipertónico para prevenir episodios de hipoglucemia y suero fisiológico al 0,9% cuando no haya contraindicación. Se debe evitar la administración de sueros hipotónicos por el riesgo de incrementar la PIC. En caso de requerir expansión de la volemia, se utilizará suero salino o albúmina humana. En ocasiones, es necesario administrar fármacos vasoactivos (noradrenalina o dopamina) para mantener una presión arterial media \geq 50-60 mmHg; aunque su uso debe restringirse, pues pueden desencadenar hipoxia tisular².

Lectura rápida



En la insuficiencia hepática aguda (IHA), es de vital importancia el seguimiento del paciente, en especial la glucemia (riesgo elevado de hipoglucemia) y el grado de consciencia.

En los pacientes con grados III/IV de encefalopatía, debe procederse al seguimiento continuo de la presión intracraneal mediante sensor, al tiempo que se considera su inclusión en lista de trasplante siguiendo los criterios aceptados actualmente.

Como medidas generales de tratamiento, en todos los casos debe perseguirse: disminuir el riesgo de broncoaspiración, evitar desencadenantes de encefalopatía, prevenir la hipoglucemia y proteger frente a las lesiones agudas de la mucosa gástrica.

Respecto a la coagulopatía, no debe corregirse a menos que haya hemorragias significativas o se deba proceder a exploraciones invasivas con alto riesgo de hemorragia (p. ej., colocación de sensor de presión intracraneal).

En los pacientes en riesgo de presentar edema cerebral, se deben seguir unas medidas simples de prevención, como la incorporación del cabezal de la cama, analgesia correcta, ambiente tranquilo, evitar la fiebre y los trastornos electrolíticos, mantener un balance hídrico ajustado, sedación farmacológica —si es preciso— e hipotermia (32-34 °C). Si a pesar de estas medidas se presenta hipertensión intracraneal, deben considerarse medidas más radicales, como las referidas en la tabla 1.



Encefalopatía hepática

Deben corregirse posibles factores desencadenantes (sedantes, hipoxemia, hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis, etc.). Se evitará administrar fármacos que puedan empeorar el estado neurológico del paciente. Tratamiento convencional para los grados I-II de EH (lactulosa o lactitol por vía oral o por sonda nasogástrica o en forma de enemas de retención). En los pacientes con EH grado III-IV y posible hipertensión intracraneal se consideran contraindicados los enemas por su posible efecto en el aumento de la PIC.

Hipoglucemia

Prevención y tratamiento con suero glucosado hipertónico, suficiente para mantener la glucemia dentro del rango de normalidad. Debe evitarse tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, ya que ambas alteran el metabolismo cerebral.

Coagulopatía

No debe corregirse. Cabe considerar la administración de plasma fresco sólo en caso de hemorragia clínicamente significativa, o antes de realizar exploraciones invasivas con riesgo alto de hemorragia. En casos de hipervolemia, se administrará factor protrombínico en lugar de plasma fresco, si bien se ha sugerido que el factor VII recombinante también podría ser de utilidad en este contexto³. La transfusión de plaquetas debe reservarse para maniobras invasivas y si el paciente presenta cifras inferiores a 50.000 plaquetas/ μ l. De forma sistemática, administraremos vitamina K a los pacientes (5-10 mg intravenosa)².

Hemorragia digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica

Los pacientes con IHA son pacientes de riesgo alto para desarrollar hemorragias gastrointestinales. Deben recibir profilaxis con ranitidina o inhibidores de la bomba de protones (IBP) con el objetivo de mantener un pH > 4,5 en el contenido gástrico. Sólo en el caso excepcional de que se produzca una hemorragia digestiva clínicamente significativa, podría indicarse la realización de una fibrogastroscoopia diagnóstica y/o terapéutica.

Edema cerebral

Es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con IHA (50%). Todos los pacientes con EH grado III (riesgo de edema del 25-35%) y IV (riesgo de edema \geq 65%)⁴ deben someterse a intubación orotraqueal y ventilación mecánica, para inmediatamente después pasar al seguimiento continuo de la PIC, si bien esta medida sigue siendo objeto de con-

troversia^{1,2}. Los objetivos del tratamiento de la hipertensión intracraneal deben ser mantener una PIC < 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral \geq 50-60 mmHg (aunque los mejores resultados se han descrito con presiones \geq 70 mmHg) y una saturación de oxígeno > 95% con normocapnia⁵.

Las medidas generales a utilizar en estos pacientes son:

- Incorporación del cabezal de la cama a 30° y cabeza semiflexionada para asegurar el correcto drenaje venoso cerebral.
- Mantener al paciente libre de estímulos sensitivos y sensoriales, dentro de lo posible.
- Analgesia correcta (paracetamol o cloruro mórfico, ambos a dosis bajas).
- Evitar la fiebre, la hipoglucemia/hiperglucemia y los trastornos electrolíticos, en especial la hiponatremia.
- Ajuste preciso del balance hídrico.
- Sedación farmacológica (perfusión intravenosa continua de propofol, midazolam en caso de hipotensión o inestabilidad hemodinámica, a dosis convencionales), y excepcionalmente relajación.
- Hipotermia moderada (32-34 °C), que podría controlar, e incluso prevenir, el desarrollo de hipertensión intracraneal, si bien no hay estudios controlados que lo demuestren⁶.
- Administración de fenitoína siempre que aparezcan crisis comiciales en el registro electroencefalográfico. Su utilidad profiláctica no está establecida⁷.

Cuando a pesar de todas estas medidas aparezcan episodios de hipertensión intracraneal (PIC > 20 mmHg), deben seguirse las medidas indicadas en la tabla 1, según el orden indicado.

Infecciones bacterianas y fúngicas

Pueden afectar hasta a un 80 y un 33% de los pacientes con IHA, respectivamente². Por otro lado, la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), a menudo asociada a infección, confiere un pronóstico peor a la IHA⁸. La administración de pautas de descontaminación intestinal selectiva protege contra la aparición de complicaciones infecciosas en estos pacientes, aunque ello no se traduce en una mayor supervivencia^{9,10}. Se debe mantener una vigilancia activa ante la aparición de infecciones, cuya sospecha se establece en presencia de SIRS sin otra causa potencial. En estos casos, administraremos antibióticos de amplio espectro que cubran adecuadamente bacilos gramnegativos aerobios, especialmente enterobacterias, y cocos grampositivos aerobios, en especial estreptococos.

En todos los casos, se administrará profilaxis de las sobreinfecciones fúngicas. Al igual que en la cirrosis, se evitarán los aminoglucósidos.

Insuficiencia renal

La presentan hasta un 50% de los pacientes y su desarrollo ensombrece el pronóstico¹¹. En la mitad de los casos, es de origen funcional, y en el resto, por necrosis tubular aguda. En el primer caso, la mejoría se produce al mejorar la función hepática y los trastornos hemodinámicos asociados al cuadro de IHA. El tratamiento de la insuficiencia renal requiere ajustar la volemia del paciente, retirar o ajustar fármacos nefrotóxicos y el tratamiento convencional de los trastornos asociados. En caso de requerir la administración de contraste yodado, se propone pretratamiento con N-acetilcisteína¹². El uso de diuréticos en estados oligúricos debe limitarse a los casos en que haya una situación de hipervolemia, ya que pueden agravar la insuficiencia renal. Las indicaciones de depuración extrarrenal son las convencionales, pero deben establecerse de manera temprana. En estos pacientes, resultan aconsejables las técnicas de hemodiafiltración continua frente a las de diálisis intermitente, ya que los cambios de osmolaridad plasmática observados son más lentos, a la vez que comportan una inestabilidad hemodinámica me-

nor¹³. De momento, y a la espera de más estudios, debe evitarse el uso de terlipresina por el riesgo potencial de aumento del flujo sanguíneo cerebral y, secundariamente, de la PIC¹⁴.

Estado circulatorio hiperdinámico e hipoxia tisular

Es habitual la existencia de una reducción de las resistencias vasculares sistémicas y un aumento del gasto cardíaco. En casos graves, puede condicionar una hipotensión marcada asociada a hipoxia tisular e inicio de metabolismo anaerobio, lo que podría desempeñar un papel en el desarrollo de fracaso multiorgánico. El uso de N-acetilcisteína (vasodilatador capaz de mejorar la disfunción circulatoria existente en la IHA, según algunos autores) en la IHA no debida a paracetamol, sigue siendo objeto de estudio y debate².

Insuficiencia respiratoria

Frecuente en el paciente con IHA, si bien por mecanismos diversos. Su tratamiento, así como las indicaciones de ventilación mecánica, no difiere de los de otros pacientes críticos.

Medidas específicas

Entre las causas de IHA tratables cabe recordar: infecciones por el virus del herpes simple, virus del herpes zóster y citomegalovirus (aciclovir o ganciclovir); reactivación del virus de

Tabla 1. Tratamiento de la hipertensión intracraneal establecida (PIC > 20 mmHg). Estas medidas no son aplicables como profilaxis del desarrollo de hipertensión intracraneal

Primer nivel	Relajantes musculares
	<p>Tratamiento hiperosmolar. Contraindicada si el sodio plasmático > 155 mEq/l, y no indicado si la osmolaridad plasmática > 320 mOsm/l. Mediante la administración de manitol (primera opción) o de suero salino hipertónico (sodio plasmático < 135 mEq/l, hipotensión o inestabilidad hemodinámica). Si el paciente no presenta una respuesta diurética adecuada al tratamiento, se puede incrementar la dosis (si no se han observado cambios en la osmolaridad) o combinar el tratamiento con métodos de depuración extrarrenal. La necesidad repetida de utilizar tratamiento hiperosmolar (más de 3 administraciones/24 h) para controlar la PIC debe considerarse indicación de instaurar medidas de segundo nivel</p> <p>Hiperventilación moderada (PaCO₂ entre 30 y 35 mmHg; nunca < 25 mmHg o pH > 7,60). No está indicado su uso profiláctico pues incluso puede empeorar el edema cerebral por hipoxia cerebral. Provoca una respuesta transitoria (de aproximadamente 4 h) por vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo cerebral. Nunca debe retirarse de manera brusca por vasodilatación de rebote</p>
Segundo nivel	<p>Inducción de coma barbitúrico. Alternativamente puede utilizarse propofol. Estas medidas causan reducción de la PIC, pero también pueden ocasionar caída de la presión arterial, con lo que se reduce la presión de perfusión cerebral. Como norma general, se mantendrá la dosis mínima que permita controlar la PIC</p> <p>Añadir fenitoína empírica sólo en caso de no poder controlar el EEG, y siempre como último recurso en un paciente en el que no se controle la hipertensión intracraneal</p>

EEG: electroencefalograma; PaCO₂: presión arterial del dióxido de carbono; PIC: presión intracraneal.

Lectura rápida



Las infecciones bacterianas y fúngicas deben ser objeto de vigilancia activa en todos los casos. La descontaminación intestinal selectiva reduce el riesgo de infecciones en pacientes con IHA, si bien esto no se traduce en una mayor supervivencia.

La aparición de insuficiencia renal ensombrece el pronóstico de la IHA. En lo posible, pues, debemos evitar administrar nefrotóxicos en estos pacientes y evitar estados tanto de hipovolemia como de hipervolemia, así como tratar los trastornos electrolíticos derivados del fallo renal.

En los casos en que haya una sospecha etiológica fundada susceptible de tratamiento, éste debe instaurarse de manera temprana.

En la actualidad no hay suficiente evidencia científica que apoye el uso de diálisis con albúmina como puente al trasplante en este grupo de pacientes.

El uso de sistemas bioartificiales de soporte hepático se encuentra, en fase de estudio, si bien hay un resultado positivo en determinados subgrupos de pacientes.



Bibliografía recomendada

Bernuau J. Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. J Hepatol. 2004;41:152-5.

Editorial escrito por uno de los mejores expertos en insuficiencia hepática aguda (IHA). Enfatiza que es mejor prevenir la lesión hepática con el tratamiento adecuado en fase temprana del cuadro, que ser un experto en el tratamiento del edema cerebral, cuya aparición indica que se ha llegado "tarde" al tratamiento del paciente.

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

Revisión excelente y actualizada del tratamiento, de las causas más habituales de insuficiencia hepática aguda. Cuenta con el valor añadido de ser un documento de consenso y guía clínica respaldada por la American Association for the Study of Liver Diseases.

Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. Semin Liver Dis. 2003;23:259-69.

Magnífica revisión de los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo, tanto de la encefalopatía hepática, como del edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda.

Wendon JA, Larsen FS. Intracranial pressure monitoring in acute liver failure. A procedure with clear indications. Hepatology. 2006;44:504-6.

Dos investigadores importantes resumen las evidencias clínicas que apoyan el seguimiento de la presión intracraneal frente a la postura "no intervencionista" que aboga por un tratamiento clínico conservador del paciente.

la hepatitis B (VHB) con ADN-VHB positivo (lamivudina, de eficacia dudosa en la primoinfección por VHB); intoxicaciones por *Amanita* y paracetamol (carbón activado en las primeras 3-4 h junto a los antídotos correspondientes); fármacos hepatotóxicos (retirada inmediata); hígado de shock (corrección de los trastornos hemodinámicos); hepatitis autoinmunitaria (corticoides 1-3 mg/kg/día); esteatosis gravídica (interrupción inmediata del embarazo); enfermedad de Wilson (D-penicilamina en pacientes jóvenes, con enfermedad de menos de 2 meses de evolución y con valores de hemoglobina > 8 g/l); síndrome de Budd-Chiari o enfermedad venooclusiva (derivación portosistémica percutánea por vía transyugular asociada a descoagulación y tratamiento de la enfermedad de base); infiltración neoplásica (quimioterapia); infecciones bacterianas sistémicas (antibióticos \geq drenaje o cirugía), y golpe de calor (tratamiento de la hipertermia).

Sistemas de soporte hepático

Se dividen en diálisis con albúmina y sistemas de soporte hepático bioartificial. Por lo que respecta a los primeros, el sistema MARS es el utilizado de forma más amplia. Hay series cortas o casos aislados de IHA tratados de manera favorable con MARS, pero aún no se ha publicado un estudio controlado al respecto, si bien su eficacia se ha extrapolado de estudios en pacientes con descompensación aguda de una hepatopatía crónica (*acute-on-chronic*)¹⁵.

Respecto a los sistemas bioartificiales, es decir, que utilizan células hepáticas, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico en el que el uso de un circuito extracorpóreo con células hepáticas de origen porcino redujo la mortalidad en el subgrupo de pacientes con IHA de curso fulminante de etiología viral o por paracetamol¹⁶. Otros sistemas se hallan actualmente en estudio para su uso potencial como "puente" hasta el trasplante.

Actualmente, la utilización de estos sistemas sólo se recomienda en el marco de estudios controlados.

Bibliografía

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

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Bernuau J. Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. J Hepatol. 2004;41:152-5.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. Hepatology. 2005;41:1179-97.
3. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macick BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. Liver Transpl. 2003;9:138-43.
4. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. Semin Liver Disease. 1993;13:395-413.
5. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. Liver Transpl. 2005;11:1581-9.
6. ● Jalan R, Damink SWMO, Deutz NEP, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. Lancet. 1999;354:1164-8.
7. Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure—a controlled clinical trial. J Hepatol. 2004;41:89-96.
8. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. Hepatology. 2000;32:734-9.
9. Salmerón JM, Titó LJ, Rimola A, Mas A, Navasa M, Ginès A, et al. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. J Hepatol. 1992;14:280-5.
10. ● Rolando N, Philpott Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. Semin Liver Dis. 1996;16:389-402.
11. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types and prognosis. Gut. 1981;22:585-91.
12. Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radio-contrast-agent-induced reductions in renal function by N-acetylcysteine. N Engl J Med. 2000;343:180-4.
13. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. Crit Care Med. 1993;21:328-38.
14. Shawcross DL, Davies NA, Moorkerjee RP, Hayes PC, Williams R, Lee J, et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. Hepatology. 2004;39:471-5.
15. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to-bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. Crit Care. 2007;11:215.
16. Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. Ann Surg. 2004;239:660-7.