

# INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

## *Autores*

Dr. Fernando González Castillo

Dra. Susana Sainz López

Dra. Odalys Marrero Martínez

Dr. Boris Gala López

Dr. José A Copo Jorge

Dr. Orlando Clausell Wong

Dr. Reginaldo Sarría Duvergel

## *Servicio*

Trasplante

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome clínico que se caracteriza por una alteración de la función hepática grave y súbita que cursa con alteración del estado mental (encefalopatía hepática) y coagulopatía (actividad de protrombina inferior al 40 %) en pacientes sin evidencias previas de daño hepático.

En niños y adultos jóvenes, menores de 35 años, hay que tener en cuenta que la insuficiencia hepática aguda puede ser la primera manifestación de una enfermedad de Wilson o de una hepatitis autoinmune.

Aunque infrecuente, es una de las emergencias médicas de mayor gravedad, donde la identificación rápida del trastorno y la participación de profesionales con experiencia son esenciales. Hasta hace poco la patología se asociaba con una muy elevada mortalidad (por encima de 80 %). Afortunadamente, la mejor comprensión y reconocimiento del síndrome, el tratamiento más agresivo y la posibilidad de efectuar trasplante hepático ortotópico, mejoraron considerablemente el pronóstico.

La historia natural de la falla hepática fulminante (FHF) es relativamente corta (días a meses); habitualmente los enfermos que sobreviven no presentan secuelas. La incidencia de la patología es difícil de establecer y en nuestro país no existen datos epidemiológicos relacionados con esta patología; pero puede estimarse, a partir de los registros de trasplante de hígado y a partir de los programas de vigilancia de enfermedad hepática aguda; por ejemplo, los de *Centers for Disease Control and Prevention Viral Hepatitis Surveillance Programs*. De esta forma se calcula una frecuencia de 2 300 a 2 800 casos por año en los Estados Unidos. La entidad es responsable de 6 % de las muertes por enfermedades del hígado y de casi 6 % de los trasplantes hepáticos en adultos.

## OBJETIVOS

- Establecer las indicaciones de TxH y sus contraindicaciones absolutas y relativas en pacientes con IHAG
- Aplicar los diferentes criterios e índices pronósticos para la valoración de los receptores según la hepatopatía de base y establecer los estudios necesarios.
- Realizar los estudios necesarios en el donante para permitir la liberación del órgano.
- Aplicar la terapéutica inmunosupresora en los pacientes trasplantados, y tratar adecuadamente el rechazo de presentarse este y aplicar las medidas generales y terapéuticas necesarias para la profilaxis y la resolución de las infecciones.
- Realizar un seguimiento específico de cada paciente trasplantado que permita la prevención y la actuación ante las complicaciones que se presenten y favorecer su adiestramiento en el uso de sus medicamentos y en las precauciones a seguir para evitar complicaciones.

## DESARROLLO

### Clasificación

Clásicamente se diferencian dos cursos distintos:

- ***Fulminante***: cuando la encefalopatía hepática se desarrolla en menos de 2 semanas tras la aparición del primer síntoma de la enfermedad hepática, generalmente ictericia.
- ***Subfulminante***: se aplica a una minoría de pacientes en los que la encefalopatía se desarrolla entre las 2 y 8 semanas tras la aparición de la ictericia.
  - ⊕ ***Insuficiencia hepática de comienzo tardío***: la encefalopatía aparece entre la 8ª semana y el 6º mes tras el inicio del cuadro.

Recientemente ha aparecido otra clasificación cuyo autor es *O'Grady*, que divide los casos de IHAG en:

- ***Hiperagudo***: intervalo entre los síntomas y la encefalopatía < 7 días.
- ***Agudo***: intervalo entre los síntomas y la encefalopatía de 8 a 28 días.
- ***Subagudo***: intervalo entre los síntomas y la encefalopatía de 29 a 72 días.

### Etiología

- ***Infecciones***
  - ⊕ Virus hepatotropos: A, B, C, D y E
  - ⊕ Virus herpes simple
  - ⊕ Citomegalovirus

- ⊞ Virus Epstein-Barr
- ***Toxinas o fármacos***
  - ⊞ Paracetamol (acetaminofen)
  - ⊞ Halotano
  - ⊞ Isoniacida-rifampicina
  - ⊞ Antidepresivos
  - ⊞ AINEs
  - ⊞ Ácido valproico
  - ⊞ Amanita phalloides
  - ⊞ Tetracloruro de carbono
  - ⊞ Fósforo
- ***Isquemia***
  - ⊞ Hepatitis isquémica
  - ⊞ Shock quirúrgico
  - ⊞ Síndrome de *Budd Chiari*
- ***Metabólicas***
  - ⊞ Enfermedad de *Wilson*
  - ⊞ Síndrome de *Reye*
  - ⊞ Hígado graso agudo del embarazo (tercer trimestre)
- ***Misceláneas***
  - ⊞ Infarto agudo de miocardio
  - ⊞ Omfiltración maligna masiva

## **Manifestaciones clínicas**

### ***Propias de la insuficiencia hepática***

Es típico que pacientes previamente sanos comiencen a desarrollar síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos y malestar general acompañados de ictericia y encefalopatía hepática. La ictericia es un signo precoz y rápidamente progresivo, siendo la hiperbilirrubinemia de predominio conjugado; excepcionalmente puede aparecer después de la encefalopatía hepática.

La encefalopatía hepática, que constituye un criterio diagnóstico, es clínicamente similar a la que aparece en la hepatopatía crónica. Su progresión del grado I al IV puede ser rápida o tener un curso insidioso:

<b>Grado</b>	<b>Manifestaciones de insuficiencia hepática</b>
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asterixis bilateral e intermitente</li> <li>• Fallo en mantener postura fija (extensión de brazos con dorsiflexión de muñeca y dedos extendidos)</li> <li>• Alteración del intelecto con dificultad para la concentración</li> <li>• Inversión del ritmo el sueño</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusión, agitación y alteraciones de conducta. Desorientación temporoespacial. Grave alteración de movimientos coordinados</li> </ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empeoramiento del grado 2, estupor, agitación espontánea o por estímulos agudos. No hay comunicación interpersonal</li> </ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Coma hepático</i>. Tono muscular aumentado con rigidez en rueda dentada. Espasmos mioclónicos, aumento de reflejos tendinosos profundos. Respuesta palmar extensora. Pupilas en posición intermedia, ritmo respiratorio por encima de 20/min.</li> </ul>

### ***Derivadas de las complicaciones aparecidas en el curso de la IHAG***

- ***Edema cerebral***
  - ⊕ Se asocia en 80 % de casos que evolucionan al grado IV
  - ⊕ Causa más común de fallecimiento
  - ⊕ Clínicamente se manifiesta por: hipertensión sistémica + bradicardia (reflejo de *Cushing*), rigidez de descerebración, movimientos oculares discordantes y ausencia de reflejos pupilares
  - ⊕ Debe ser monitorizada a través del control de la PIC
- ***Diátesis hemorrágica***
  - ⊕ Se manifiesta fundamentalmente por sangrado digestivo
  - ⊕ Disminuyen los factores: II, V, VII, IX y X
  - ⊕ Disminuye el fibrinógeno
  - ⊕ Disminuye antitrombina III, proteína C y proteína S (inhibidores de la coagulación)
  - ⊕ Consecuencia: aumenta la fibrinólisis y se produce coagulación intravascular diseminada
- ***Insuficiencia renal***
  - ⊕ 40-50 % de los casos que puede llegar hasta 70 % (intoxicación por paracetamol).
  - ⊕ Etiología: Uremia prerrenal, necrosis tubular aguda, toxicidad renal, antibióticos y medios de contrastes.
  - ⊕ Se presenta oligoanuria que se asocia a incrementos en las cifras de creatininas sérica aunque puede estar falsamente normal.

- ⊕ La IRA es de origen funcional.
- ⊕ El deterioro de la función renal cursa de forma paralela a la de la función hepática.
- ⊕ La mortalidad en los pacientes con falla hepática fulminante complicada por el aumento de la creatinina sérica se encuentra muy próxima a 100 % de los casos.
- ⊕ La diálisis renal continua es el tratamiento de elección.
- ***Alteraciones metabólicas***
  - ⊕ La hipoglucemia constituye una afectación casi constante por hepato necrosis extensa. Debe monitorizarse de forma frecuente. Puede reflejar un signo de sepsis bacteriana
  - ⊕ Cursa con niveles bajos de colesterol y aumentados de ácidos grasos libres
  - ⊕ La hiperamonemia es frecuente pero carece de valor pronóstico
  - ⊕ La urea en sangre suele estar baja pero aumenta con la IR.
  - ⊕ Está incrementada la concentración de aminoácidos excepto los de cadena ramificada que se encuentran en cifras normales.
- ***Alteraciones circulatorias***
  - ⊕ La FHF se acompaña de trastornos circulatorios graves: vasodilatación sistémica, resistencia vascular sistémica baja, hipotensión y aumento compensatorio del volumen minuto.
  - ⊕ El transporte de oxígeno también se afecta y hay hipoxia tisular y acidosis láctica.
  - ⊕ La hipotensión sigue siendo una de las alteraciones más difíciles de corregir en pacientes con falla hepática fulminante.
  - ⊕ Las arritmias son complicaciones habituales.
- ***Infecciones***
  - ⊕ Aparece en 80 % de los casos y hay septicemia en 20 a 25 % de los mismos
  - ⊕ El daño de las células de *Kupffer*, la síntesis deficiente de factores del complemento y la alteración de las barreras físicas son elementos contribuyentes a la aparición de la sepsis.
  - ⊕ Las vías respiratorias y las urinarias son las que más se afectan
  - ⊕ En 1/3 de los pacientes aparecen infecciones micóticas asociadas a la infección bacteriana de curso desfavorable.
  - ⊕ Debe realizarse profilaxis temprana

- **Alteraciones respiratorias**

- ⊕ Es de presentación frecuente en estos casos.
- ⊕ Hasta 37 % en algunas series han reportado edema pulmonar.
- ⊕ Se puede presentar a forma de distres respiratorio del adulto, con alta mortalidad asociada.
- ⊕ Puede ser necesario la ventilación mecánica en pacientes en coma grado II o mas.
- ⊕ La neumonía por aspiración, la hemorragia intrapulmonar y las atelectasias basales son otras complicaciones posibles

### **Complementarios**

- Hematología completa (niveles de glucosa, bilirrubina, transaminasas, albúmina e inmunoglobulinas, urea, creatinina, sodio, potasio, bicarbonato, cloro, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, amilasa)
- Microbiología (Virología)
- Estudios Adicionales: Electroencefalograma, electrocardiograma, radiografía de tórax y gasometría arterial, Niveles en sangre de alcohol y tóxicos (paracetamol), cobre en plasma y en orina, ceruloplasmina, iones en orina, Fibrinógeno y TAC abdominal.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico IHAG exige descartar enfermedad hepática previa y por otro lado, confirmar la presencia de signos clínicos y analíticos de insuficiencia hepatocelular grave como son la encefalopatía hepática y una actividad de protombina inferior 40 %.

El proceso diagnóstico ante un posible cuadro de IHAG debe incluir:

- Historia clínica detallada: preguntar exposición a tóxicos, ingesta de fármacos o antecedentes de exposición potencial a virus
- Exploración física cuidadosa
- Exploraciones complementarias

### **Tratamiento**

Los pacientes con sospecha de IHAG previa coordinación y evaluación por nuestro grupo multidisciplinario de trabajo, deben ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos de nuestro centro para un seguimiento riguroso con vistas al trasplante. En este tiempo se realizará tratamiento específico en aquellos casos donde pueda precisarse la etiología.

El éxito del trasplante hepático en el tratamiento del FHA ha hecho necesario que la predicción de la supervivencia sea particularmente importante para distinguir aquellos enfermos que van a precisar trasplante hepático de aquellos pacientes

con mejor pronóstico que van a evolucionar espontáneamente a la curación (menos de 20 %).

### **Indicaciones de trasplante hepático de urgencia**

Criterios básicos: presencia de uno de los siguientes:

- Encefalopatía grado III-IV.
- Progresión de la encefalopatía a grado III tras un período transitorio de mejoría.
- Coagulopatía grave (actividad de protrombina < 20 %, Factor V < 20 %).

### **Procedencia de los pacientes**

- Proceden de los centros hospitalarios de todo el país, que carezcan de condiciones para el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos

### **Criterios de Admisión**

Debe realizarse a través de la comunicación telefónica o por correo electrónico con un especialista miembro del grupo multidisciplinario de trabajo

### **Recepción en el HHA**

Debe ser realizada por el especialista de la guardia de cuidados intensivos, previa coordinación y aprobación por un especialista miembro del grupo de trasplante hepático del centro.

Una vez realizado el estudio mínimo indispensable se procederá a discusión colectiva con vistas a su inclusión en lista de espera para trasplante hepático. Posteriormente se le comunicará del caso a la oficina nacional de coordinación de trasplante con los criterios de **Urgencia 0** establecidos para estos enfermos.

### **Tratamiento quirúrgico**

El establecimiento del momento de la indicación del trasplante requiere un elevado grado de precisión. En este sentido la identificación de los factores pronósticos de mortalidad es de gran utilidad para determinar si el enfermo puede beneficiarse de un TxH o si es mejor mantener las medidas terapéuticas convencionales, pues aunque la IHAG se asocia a una elevada mortalidad, no todos los pacientes tratados de forma convencional fallecen y una buena parte de ellos curan sin secuelas.

### ***Criterios pronósticos***

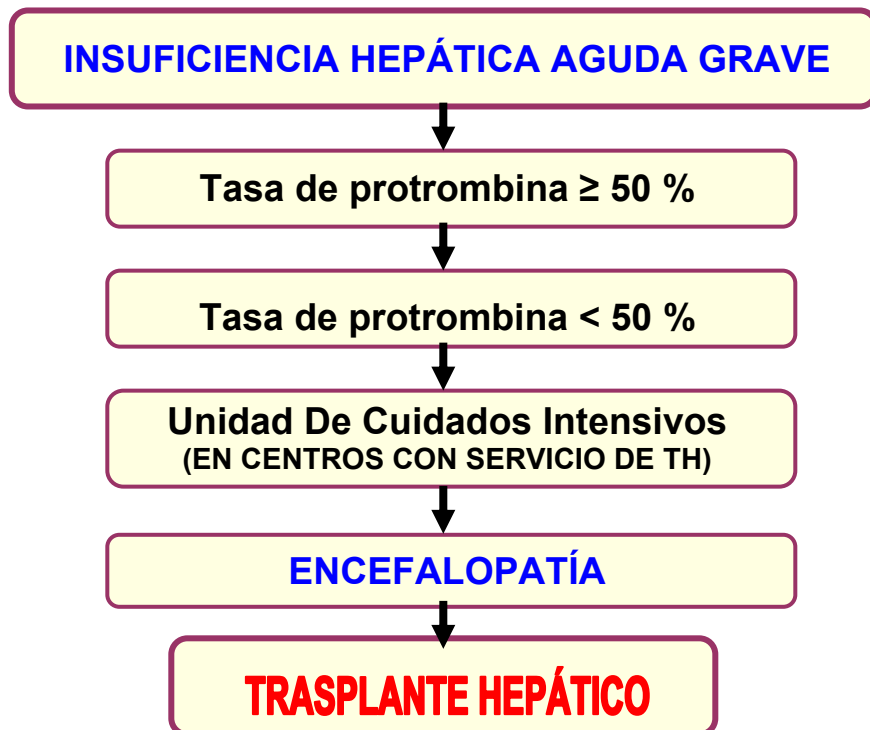
Los criterios pronósticos del King's College de Londres son los más aceptados en la actualidad para decidir si efectuar o no el TH en pacientes con IHAG:

- ***IHAG causada por paracetamol***
  - ⊕ pH arterial de 7,3
  - ⊕ Asociación de:

- TP > 100 seg
- Creatinina > 300  $\mu\text{mol/L}$
- Encefalopatía Grado III o IV
- ***IHAG no causada por paracetamol***
  - ⊕ TP > 100 seg ó:
  - ⊕ Al menos 3 de las siguientes 5 variables:
    - TP > 50 seg
    - Íctero que precede a encefalopatía en menos de 7 días
    - Causa: hepatitis No A-No B o drogas
    - Edad (años): < 10 ó > 40
    - Bilirrubina > 300  $\mu\text{mol/L}$

En todo caso con diagnóstico de IHAG debe practicarse un algoritmo desde el centro emisor del paciente, hasta el nuestro, que garantice el momento adecuado de envío del caso y de la decisión de TH:

### ALGORITMO DE CONDUCTA ANTE IHAG



Se realizará cuando por parte de la oficina coordinadora de trasplante se oferte un órgano compatible según criterios establecidos.



El seguimiento inicial pos trasplante se realizará en la unidad de cuidados intensivos de nuestro centro según protocolo establecido y cuando cumpla con los criterios de traslado, se efectuará hacia la unidad de trasplante hasta el momento de su alta hospitalaria.

### **Contraindicaciones del TH en IHAG**

- Daño cerebral irreversible
- Presión intracraneal (PIC) > 50 mm Hg, **o**  
Presión de perfusión cerebral (presión arterial media-PIC): < 40 durante 2 horas
- Síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)
- Alcoholismo o drogadicción activa
- Shock séptico
- Inestabilidad hemodinámica, con PAS < 100 mm Hg
- Enfermedad cardiovascular grave
- HIV o DNA VHB positivos
- Trombosis extensa portal o mesentérica
- Pancreatitis aguda necro hemorrágica
- Enfermedad psiquiátrica grave

### **EVALUACIÓN Y CONTROL**

<b>Indicadores de Estructura</b>		<b>Plan%</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
Recursos humanos	% personal (Cirujano verticulado en TxH y personal auxiliar entrenado) especializado en el PA	95	95	--	< 80
Recursos materiales	% aseguramiento del instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
	% disponibilidad medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	% disponibilidad de los recursos para aplicar las investigaciones	95	95	--	< 80
Recursos Organizativos	% cumplimiento Plan de 2 TxH por mes	95	95	--	< 80
	% pacientes con Planilla de Recogida Datos (PRD) del PA	100	100	-	<100
	% pacientes con PRD incluida en LA Base de Datos	100	100	-	<100
<b>Indicadores de procesos</b>		<b>Plan%</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes con evaluación preoperatoria correcta y exhaustiva controlado por el personal más calificado		>95	>95	90-95	< 90
% pacientes que dispusieron de condiciones		>95	>95	90-95	< 90

óptimas en el posoperatorio inmediato				
<b>Indicadores de resultados</b>	<b>Plan%</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes con TxH con complicaciones quirúrgicas en el trans operatorio	≤ 35	≤ 35	35-45	>45
% pacientes con TxH con infección de la herida quirúrgica	≤ 10	≤ 10	10-15	>15
% pacientes con TxH con trombosis de la arteria hepática	≤ 12	≤ 12	12-17	>17
% pacientes con TxH con complicaciones biliares	≤ 20	≤ 20	20-25	>25
% pacientes con TxH con supervivencia al año de trasplantado	≥ 80	≥ 80	70-80	<70
% pacientes con TxH con supervivencia a los 5 años de trasplantado	≥ 68	≥ 68	58-68	<58
% pacientes con TxH con supervivencia del injerto de TxH al año	≥ 77	≥ 77	67-77	<67
% pacientes con TxH con supervivencia del injerto de TxH a los 5 años	≥ 55	≥ 55	45-55	<45

### Información a pacientes y familiares

Se realizará reunión conjunta con el paciente y sus familiares con el objetivo de detallar el estado de salud del enfermo, así como el pronóstico de la enfermedad. Se brindará la opción del trasplante hepático como alternativa terapéutica aclarando los riesgos relacionados con la realización del mismo. En caso de que sea aprobado por el enfermo y sus familiares la realización del proceder quirúrgico se entregará la planilla de consentimiento informado.