

Antoni Mas

Servicio de Hepatología. Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. IDIBAPS. Hospital Clinic. Barcelona

Introducción

La Insuficiencia Hepática Aguda Grave (IHAG), llamada también hepatitis fulminante, fallo hepático agudo, o fallo hepático fulminante es un síndrome poco frecuente, expresión máxima del fracaso de las funciones del hígado, que se presenta de forma aguda en un individuo previamente sano. Este último concepto excluye, por tanto, los cuadros de insuficiencia hepática terminal, que pueden aparecer de forma relativamente brusca en un paciente portador de una hepatopatía previa, habitualmente una cirrosis, tras un proceso sobreañadido (infección bacteriana, hemorragia digestiva, hepatitis alcohólica) a los que se denomina en inglés "acute-on-chronic". Tampoco pueden calificarse como IHAG las manifestaciones terminales de insuficiencia hepática de aparición espontánea en un cirrótico. La IHAG suele afectar a individuos jóvenes y cursa con múltiples manifestaciones extrahepáticas, asociándose a una elevada mortalidad. En los últimos años el trasplante hepático urgente (THU) ha cambiado el pronóstico de este síndrome.

Definiciones

La descripción inicial de la IHAG incluía como criterios diagnósticos la ausencia previa de enfermedad hepática, y la aparición, en menos de 8 semanas, de signos de insuficiencia hepatocelular grave expresada por una notable disminución de la protrombina y por la presencia de signos de encefalopatía hepática¹. El intervalo entre el inicio de los signos de enfermedad hepática (ictericia) y la aparición de encefalopatía constituye un dato de claro valor pronóstico. Utilizando este dato, la IHAG se ha subclasificado en fulminante (menos de 2 semanas) y subfulminante (2-8 semanas). Otros autores prefieren diferenciar tres tipos: hiperagudo, agudo o subagudo (intervalos entre 0-7 días, 8-28 o 29-72, respectivamente). Se ha descrito también la insuficiencia hepática de inicio tardío "late onset

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer las características principales del síndrome de la Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), especialmente sus causas y manifestaciones clínicas.
- » De acuerdo con este conocimiento, detectar aquellos cuadros de lesión hepática aguda con posible evolución a una IHAG, para su remisión sin dilaciones a un centro adecuado.
- » Describir someramente la extraordinaria complejidad del manejo de la IHAG, tanto de las alteraciones extrahepáticas que con elevada frecuencia se presentan, como del trasplante hepático urgente.

REFERENCIAS CLAVE

1. Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389-95.
2. Durand F, Bernuau J. Acute liver failure and related disorders. En *Textbook of Hepatology. From Basic Science to Clinical Practice*. Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J y Rizzetto M, eds. *Blackwell Publishing* 2007:1291-312.
3. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:179-88.

hepatic failure", de curso más tórpido que la IHAG, cuando el intervalo entre ictericia y encefalopatía es superior a dos meses e inferior a seis. Más recientemente se ha sugerido que también pueden

TABLA 1. Etiología de la insuficiencia hepática aguda grave.

- ▶ Hepatitis aguda vírica
 - Virus de la hepatitis A
 - Virus de la hepatitis B (primoinfección, reactivación)
 - Virus de la hepatitis C
 - Virus de la hepatitis D (coinfección, superinfección)
 - Virus de la hepatitis E
 - Virus de la hepatitis G
 - Virus no hepatotípicos: herpes simple I y II, varicela-zoster, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpesvirus tipo 6, parvovirus, adenovirus, fiebre hemorrágica, Coxsackie B, etc.
- ▶ Fármacos
 - Paracetamol (sobredosis, dosis terapéuticas en casos especiales)
 - Antibióticos: isoniazida, pirazinamida, tetraciclinas
 - Halothane y derivados
 - Antidepresivos: IMAO, derivados imidazopiridínicos, ...
 - Anti-inflamatorios no esteroideos
 - Antitiroideos
 - Otros: hidantoínas, ácido valproico, alfa-metildopa, ketoconazol, anfetaminas, disulfiram, sulfonamidas ...
 - Plantas supuestamente medicinales: germander (*Teucrium chamaedrys*), kava (*Piper methysticum*), Ma huang (*Ephedra sinica*), mezclas de plantas usadas en la medicina tradicional china ...
 - Drogas ilegales: cocaína, éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina)
- ▶ Tóxicos
 - Setas del grupo *Amanita*, *Lepiota* y *Galerina* que contienen amatoxinas
 - Disolventes industriales: hidrocarburos clorados (tetracloruro de carbono, tricloroetileno), fósforo blanco
- ▶ Patología vascular
 - Hepatitis isquémica: hígado de shock, insuficiencia cardíaca
 - Ligadura de la arteria hepática (en presencia de trombosis portal)
 - Síndrome de Budd-Chiari agudo
 - Enfermedad veno-oclusiva
 - Hipertermia (golpe de calor)
- ▶ Otras
 - Embarazo: esteatosis masiva, eclampsia, síndrome HELLP
 - Infiltración tumoral masiva (leucemias, linfomas, ...)
 - Enfermedad de Wilson
 - Síndrome de Reye
 - Hepatitis autoinmune
 - Causas indeterminadas

considerarse como IHAG aquellos cuadros que aparecen en pacientes con una enfermedad hepática crónica clínicamente silente hasta aquel momento (por ejemplo, agudización brusca y grave de una infección asintomática crónica por el virus de la hepatitis B, a menudo favorecida por diferentes tratamientos inmunosupresores)^{2,3}.

Etiología

Las causas de IHAG son muy diversas (tabla 1). Es muy importante conocer que su distribución porcentual varía enormemente de una zona geográfica a otra (figura 1). Por ejemplo, la ingesta de paracetamol con fines suicidas es la causa más

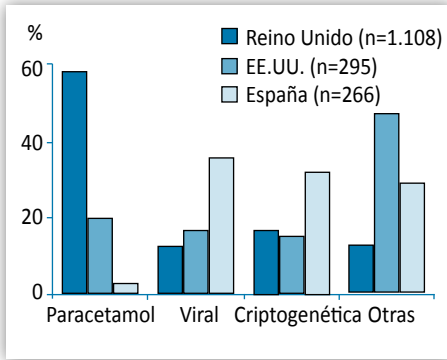


Figura 1. Distribución porcentual de las causas de IHAG en Reino Unido, EE.UU. y España.

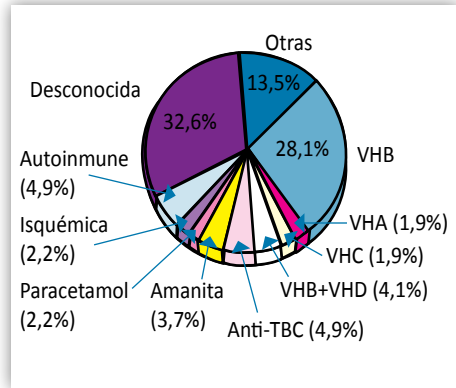


Figura 2. Etiología de la IHAG en España, años 1992-2000.

frecuente en el Reino Unido (60-70% de los casos); en cambio en otras zonas es muy rara. En la India, la causa más frecuente de IHAG es la hepatitis por virus E, prácticamente inexistente en Europa^{2,3}. En un estudio epidemiológico realizado en España, que incluyó más de 250 casos diagnosticados entre los años 1992 y 2000, la causa más frecuente de IHAG fue la hepatitis B; mientras que el paracetamol fue el responsable de solamente el 2,2% de casos⁴ (figura 2). Este hecho es importante a la hora de valorar aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. A título de ejemplo, la mortalidad de la IHAG por paracetamol es habitualmente inferior al 50%, mientras que para otras etiologías, como las reacciones idiosincrásicas a fármacos, o la enfermedad de Wilson llega a prácticamente al 100%, si no se realiza un THU. Al analizar las causas de IHAG llaman la atención varios datos:

- 】 El virus C es una causa excepcional de este síndrome.
- 】 Más de un tercio de los casos carecen de una etiología conocida a pesar de un estudio exhaustivo, aunque estudios recientes sugieren que algunos de ellos pueden ser debidos a paracetamol (presencia en suero de "aductos" de paracetamol en suero)⁵ o a hepatitis autoinmune de debut.
- 】 Las reacciones idiosincrásicas a fármacos son una causa cada día más frecuente de IHAG.

Es bien conocido el riesgo de hepatotoxicidad grave por ciertos fármacos, como los tuberculostáticos, el halotano, los antitiroideos, o el ácido valproico. Entre los medicamentos que en la última década se han implicado como causa de IHAG se incluyen

ebrotidina, trovafloxacin, nuevos antiinflamatorios no esteroideos, disulfiram, flutamida, troglitazona, y muchos más^{2,3}. También se han descrito casos de IHAG por fármacos de dudosa acción terapéutica, supuestamente inofensivos por su origen "natural", utilizados en medicinas alternativas como plantas medicinales, entre ellas *Taecrium chamaedrys* (Germander), *Camellia Sinensis*, *Piper methysticum* (Kava), *Ephedra Sinica* (Ma-huang), o preparados de medicina tradicional china^{2,3,6} (figura 3). Entre los tóxicos cabe destacar especialmente el MDMA ("éxtasis") y la cocaína^{2,3} (figura 4).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la IHAG puede ser muy variado, básicamente en función del ya mencionado intervalo ictericia-encefalopatía, y de la presencia de complicaciones extrahepáticas que los pacientes



Figura 3. Ciertas plantas supuestamente medicinales pueden ser causa de IHAG: en la foto "Ma huang" (*Ephedra sinica*), usada para perder peso, para el asma y para aumentar las energías.



Figura 4. El MDMA (éxtasis), droga recreacional ampliamente utilizada en ciertos ambientes, puede causar cuadros de hepatitis graves con potencial evolución a IHAG.

pueden presentar (ver más adelante). Excepcionalmente, la presencia de alteraciones neurológicas puede preceder a los síntomas de una hepatopatía; ello puede ocurrir en casos de curso hiperagudo, cuando la encefalopatía ocurre antes de que el paciente presente ictericia. En ocasiones, la progresión de las alteraciones neurológicas es muy rápida, y, en pocas horas, pasar de una mínima somnolencia al coma profundo. En función de la etiología pueden aparecer otras manifestaciones clínicas, por ejemplo, dolor y distensión abdominal en el caso de un síndrome Budd-Chiari agudo, o un cuadro gastroenterítico intenso que precede a la afectación hepática en casos de IHAG por amatoxinas. En los casos subfulminantes o subagudos pue-

den aparecer otras manifestaciones como ascitis, insuficiencia renal o infecciones bacterianas².

En ocasiones es posible detectar la presencia de signos de insuficiencia hepatocelular, sin signos de encefalopatía hepática, lo que no excluye la posibilidad de evolución a una IHAG. El reconocimiento de estos cuadros es esencial para proceder a su remisión a un centro con capacidad para realizar un trasplante hepático urgente si fuera preciso^{3,7}. En la tabla 2 se relacionan aquellas situaciones en las que este traslado debería hacerse sin dilación.

A continuación se exponen las complicaciones extrahepáticas más frecuentes en la IHAG^{2,4}.

Edema cerebral/hipertensión endocraneana

Los astrocitos son las únicas células cerebrales capaces de metabolizar amonio, cuya concentración en sangre puede ser muy elevada en casos de disfunción hepática importante, en especial en la IHAG. El amonio se transforma en glutamina, y para mantener la osmolaridad intracelular, aumenta el contenido de agua en los astrocitos. Además puede existir un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Ambas circunstancias, edema astrocitario y aumento de flujo contribuirían a la hi-

TABLA 2. Criterios para un traslado inmediato a un centro que disponga de trasplante hepático urgente de aquellos pacientes con una enfermedad hepática aguda no debida a sobredosis de paracetamol y coagulopatía, sin signos de encefalopatía hepática?

Tiempo de Protrombina	Características adicionales
Entre 30 y 50%	<ol style="list-style-type: none"> Niños (<15 años) Adultos >40 años y etiología desfavorable (no determinada, fármacos, autoinmune, exacerbaciones de infecciones por virus B) Presencia de fiebre > 38°C o causas poco habituales (virus del herpes, enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari) Postoperatorio de cualquier tipo Embarazo Hepatopatía aguda que aparece sobre una enfermedad crónica compensada Comorbilidades: diabetes, infección por VIH, cáncer previo, malaria, insuficiencia renal aguda Hiperbilirrubinemia > 250 micromol/L (14,6 mg/dl)
Inferior al 30%	Todos los pacientes (especialmente los de > 40 años y etiología desfavorable)



Figura 5. Paciente con IHAG en el que se ha colocado un sensor de presión intracraneal para el control de la hipertensión endocraneal.

presión endocraneana en la IHAG⁸. Los signos clínicos de esta complicación suelen ser muy tardíos, por lo que muchos autores aconsejan monitorizar la presión intracraneal (PIC), especialmente en los casos de curso fulminante o hiperagudo y en situaciones de encefalopatía avanzada (grado III-IV) (figura 5). El enclavamiento amigdalario por edema cerebral es una causa frecuente de muerte en los pacientes con IHAG de curso fulminante o hiperagudo²⁻⁴.

Insuficiencia renal

Su presencia comporta igualmente un mal pronóstico. Puede ser debida a la misma causa que provoca la IHAG (paracetamol, amatoxinas), a necrosis tubular aguda, o a cambios hemodinámicos similares a los que se describen en el síndrome hepatorenal de la cirrosis. En la IHAG las cifras de urea plasmática pueden ser más bajas de lo esperable, dado que la urea se sintetiza en el hígado.

Infecciones bacterianas y fúngicas

Las bacterias gramnegativas de origen intestinal y los cocos grampositivos son los gérmenes más comúnmente implicados. A partir de la primera semana de evolución son frecuentes las infecciones por hongos. Dado que muchas veces en la IHAG no son evidentes los signos clásicos de infección, un incremento ligero del grado de encefalopatía o un empeoramiento de la función renal deben sugerir esta posibilidad.

Hipoglucemia

Se debe a la incapacidad de mantener las reservas hepáticas de glucógeno, junto a una gluconeogéne-

sis ineficaz y una reducción de la degradación de la insulina. En pacientes en coma una hipoglucemia puede pasar clínicamente inadvertida.

Hemorragias

El importante trastorno de la coagulación debido a la ausencia de síntesis hepática de factores, se puede asociar con diversos tipos de hemorragias espontáneas. En este contexto, son frecuentes la hemorragia digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica y el sangrado provocado por maniobras invasivas (punciones venosas, colocación de un sensor de PIC).

Alteraciones hidroelectrolíticas

Es frecuente detectar alcalosis respiratoria por hiperventilación de origen central; en cambio en la intoxicación por paracetamol es frecuente la acidosis metabólica. También se han descrito alteraciones del fósforo plasmático. La hiponatremia, favorecida por maniobras terapéuticas inadecuadas como la administración de soluciones hipotónicas puede favorecer el edema cerebral.

Alteraciones cardiocirculatorias y respiratorias

Los pacientes con IHAG suelen presentar un estado circulatorio hiperdinámico con gasto cardíaco elevado y resistencias periféricas bajas. Pese a ello, es frecuente encontrar signos de hipoxia tisular por alteraciones de la microcirculación. La hipoxemia arterial es igualmente frecuente, en relación con un síndrome de distress respiratorio del adulto o con neumonías.

Otras

Con menor frecuencia pueden presentarse pancreatitis o anemia aplásica. La presencia de anemia hemolítica en el curso de una IHAG es altamente sugestiva de enfermedad de Wilson.

Exploraciones complementarias

La hipoprotrombinemia es un marcador de insuficiencia hepática muy característico del síndrome. También se detectan disminuciones importantes de otros factores de coagulación de síntesis hepática, como el Factor V, utilizado en Francia para el seguimiento de estos pacientes, e incluso como factor pronóstico para indicar un THU⁹. Las plaquetas suelen ser normales, al igual que la serie roja

TABLA 3. Causas de IHAG con tratamiento específico.

Etiología	Tratamiento
Intoxicación por paracetamol	N-acetil cisteína
Hepatitis autoinmune	Esteroides
Hígado de <i>shock</i>	Corrección de las alteraciones hemodinámicas
Esteatosis del embarazo	Inducción del parto
Intoxicación por setas (amatoxinas)	Carbón activado vía oral, silibinina, penicilina, aspiración duodenal
Infiltración neoplásica del hígado	Quimioterapia
Enfermedad de Wilson	D-penicilamina
Infección por el virus del herpes	Aciclovir
Reactivación de una hepatitis B	Lamivudina
Síndrome de Budd-Chiari agudo	Derivación porto-sistémica percutánea intrahepática

y la blanca, con las excepciones ya mencionadas (hemólisis en la enfermedad de Wilson, o anemia aplásica). La elevación de las cifras de bilirrubina suele ir paralela a la duración del cuadro. Las transaminasas se hallan en cifras similares a las de cualquier hepatopatía aguda. Las fosfatasas alcalinas y las gamma GT no suelen estar muy elevadas.

Respecto a las pruebas de imagen, la única realmente imprescindible es la ecografía abdominal. Su realización contribuye al diagnóstico diferencial con otras patologías, puede ser de ayuda para aclarar el diagnóstico etiológico (síndrome de Budd-Chiari agudo, por ejemplo) y permite conocer la permeabilidad de los vasos, información imprescindible a la hora de un eventual THU.

El diagnóstico etiológico de la IHAG se basa en los datos que proporciona la anamnesis y la exploración física y en la determinación de marcadores de infección aguda por virus hepatotropos, determinaciones toxicológicas (p. ej.: paracetamol en sangre, amatoxinas en orina) y otros estudios analíticos (autoanticuerpos, metabolismo del cobre). En ocasiones, la biopsia hepática puede ser de valiosa ayuda cuando las investigaciones anteriores no han sido concluyentes. En este caso se recomienda el acceso por vía transyugular para soslayar el riesgo de hemorragia que comporta la biopsia percutánea convencional^{3,10}.

Diagnóstico diferencial

Ante un caso de insuficiencia hepática grave deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- 】 Considerar la posibilidad de que el cuadro se deba a una hepatopatía crónica previa (cirrosis descompensada, “acute-on-chronic”). La anamnesis, los signos clínicos de hepatopatía crónica y las exploraciones complementarias (ecografía abdominal) permitirán resolver estas dudas.
- 】 Confirmar que la hipoprotrombinemia no se deba a otros factores distintos de la insuficiencia hepática como déficit de vitamina K (en cuyo caso la protrombina mejorará tras su aporte parenteral), o la presencia de una coagulopatía de consumo, por ejemplo, en el curso de una sepsis grave.
- 】 Excluir otras causas de alteraciones neuropsiquiátricas distintas a la encefalopatía hepática entre ellas: intoxicaciones exógenas (alcohol, otros fármacos o tóxicos), lesiones estructurales del sistema nervioso de origen traumático o vascular o infecciones como meningitis o meningoencefalitis.

Pronóstico

Antes de la introducción del THU, la mortalidad de la IHAG alcanzaba en algunas series el 80-90%^{2,3,10}. Los factores que influyen en el pronóstico son diversos e incluyen la etiología (comentada anteriormente), el desarrollo de complicaciones extrahepáticas (hipertensión endocraneana, infecciones bacterianas o fúngicas, o fallo renal), la edad (peor antes de los 10 años y más allá de los 40), el grado máximo de encefalopatía, y el curso clínico (a

menor intervalo ictericia-encefalopatía mejor pronóstico)^{2,3,10,11}.

Profilaxis y tratamiento

Las medidas de profilaxis pueden analizarse a diversos niveles.

- 】 La vacunación universal frente a los virus A y B de la hepatitis disminuye la incidencia de hepatitis aguda de curso común y, por tanto, los casos de IHAG debida a estas causas.
- 】 Informar y educar a la población general acerca del riesgo de ciertas conductas, como las adicciones a tóxicos o la ingesta de setas que contienen amatoxinas.
- 】 El uso juicioso de los fármacos, y la búsqueda de posibles alteraciones hepáticas mediante un seguimiento analítico regular cuando se empleen medicamentos que se asocian a un mayor riesgo de hepatotoxicidad (aumentada al utilizar combinaciones de fármacos), permite suspenderlos antes de que las lesiones hepáticas tengan repercusión clínica.
- 】 Cabe recordar que en los últimos tiempos se han descrito cada vez con mayor frecuencia cuadros de IHAG debidos al uso de sustancias de dudosa actividad terapéutica, usadas en medicinas alternativas (ver apartado de etiología).
- 】 Finalmente, el conocimiento de que en situaciones especiales como desnutrición o alcoholismo el uso del paracetamol a dosis terapéuticas puede provocar lesiones hepáticas importantes debe modular el empleo de este analgésico en casos concretos.

Cuando el paciente ya ha sido afectado por una enfermedad hepática aguda, es muy importante considerar algunas recomendaciones que pueden evitar, en algunos casos, el desarrollo de una IHAG. En este punto, debe insistirse en la absoluta necesidad de suspender cualquier fármaco que el paciente recibía, con la única excepción del tratamiento hormonal sustitutivo en su caso, y actuar con extraordinaria cautela a la hora de prescribir nuevos medicamentos. La farmacocinética puede hallarse profundamente alterada cuando existe insuficiencia hepática, y dosis aparentemente terapéuticas de ciertos fármacos pueden ser extraordinariamente peligrosas en esta situación. Algún autor ha subrayado que el concepto “*stop any drug*” (suspender cualquier fármaco) es el factor más importante

a la hora de evitar la progresión a una IHAG ante un paciente con una hepatopatía aguda^{2,3,7}.

Nuevamente debe reseñarse la necesidad de derivar a un centro adecuado a cualquier paciente con hepatopatía aguda con criterios de gravedad, aún sin signos de encefalopatía. La derivación debería realizarse de una forma rápida y sin manipulaciones extemporáneas (tabla 2)⁷. La única maniobra terapéutica a emplear debería ser la perfusión de glucosa hipertónica y la monitorización frecuente de la glicemia capilar, además de las medidas básicas de traslado de pacientes críticos.

Los pacientes con IHAG deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos. El tipo de monitorización dependerá del grado de encefalopatía, y de la presencia y gravedad de ciertas complicaciones como hipertensión endocraneana, insuficiencia renal o alteraciones hemodinámicas. Los controles analíticos deberán ser diarios como mínimo e incluir función hepática, renal, equilibrio ácido-base e iones plasmáticos^{2,3,11-13}. La glicemia se determinará frecuentemente (cada hora si es preciso).

Es muy importante reconocer la etiología del cuadro, puesto que existen medidas terapéuticas específicas, que pueden evitar la progresión de la insuficiencia hepatocelular. La precocidad de su instauración es fundamental, por lo que si ello es posible deberían iniciarse ante toda hepatopatía aguda sin signos de gravedad³⁻⁷. A título de ejemplo, la administración de D-penicilamina en casos de enfermedad de Wilson que debutan como una hepatopatía aguda consigue detener la progresión a IHAG. Una vez que ésta ya se ha establecido, el fármaco es ineficaz y la mortalidad sin trasplante hepático urgente es prácticamente del 100%¹⁴. En la tabla 3 se exponen las causas de IHAG que disponen de estas medidas y una descripción sucinta de las mismas.

El tratamiento general de la IHAG se basa en la detección precoz de las complicaciones extrahepáticas, la perfusión de glucosa hipertónica de acuerdo con la glicemia horaria, y la profilaxis del sangrado por lesiones agudas de la mucosa gástrica (preferiblemente con fármacos que no se absorben como sucralfato). No existe ninguna evidencia de la eficacia del tratamiento de la encefalopatía hepática en la IHAG, aunque se suele usar lactulosa o lactitol por vía oral o sonda nasogástrica.

De forma somera se indican las principales medidas destinadas a la detección, profilaxis y tratamiento de las complicaciones extrahepáticas^{2,3,11-13}.

Edema cerebral

La detección del edema cerebral puede llevarse a cabo de una forma precoz mediante la monitorización de la PIC. Esta medida es utilizada por la mayoría de las unidades, aunque algunos dudan de su eficacia real. Es importante un control neurológico horario. Algunas medidas contribuyen a disminuir el riesgo de edema cerebral, entre ellas, elevar la cabecera de la cama, evitar estímulos nociceptivos, controlar la agitación psicomotriz y evitar la hiperhidratación. El tratamiento consiste en la administración de manitol *ev* o suero salino hipertónico, la hiperventilación y la administración de barbitúricos. Más recientemente se ha descrito que la inducción de hipotermia moderada (33-34 grados) es la medida más eficaz para controlar el edema cerebral de la IHAG¹⁵.

Insuficiencia renal

Su detección exige un control horario de la diuresis y determinaciones diarias como mínimo de urea y creatinina plasmática. Como profilaxis se aconseja evitar fármacos nefrotóxicos, y mantener una hemodinámica adecuada para una correcta perfusión renal. El tratamiento consiste en la hemofiltración continua (evitar hemodiálisis intermitente).

Infecciones

La detección de infecciones requiere de un elevado índice de sospecha (por ejemplo, ante el empeoramiento de la función renal o del nivel de encefalopatía). En estos casos debe realizarse una búsqueda intencionada y sistemática mediante cultivos rutinarios de sangre, orina y otros líquidos biológicos. La profilaxis incluye medidas de asepsia estricta y decontaminación intestinal, asociada o no a antibioterapia sistémica profiláctica. El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro y antifúngicos.

Hipoglicemia

Ya comentada (monitorización de la glicemia horaria, perfusión de suero glucosado hipertónico).

Hemorragia

Debe realizarse un control del aspirado gástrico y determinaciones seriadas del valor hematocrito. La

profilaxis de LAMG debe realizarse con sucralfato o inhibidores de la bomba de protones. No es adecuado utilizar plasma o factores de la coagulación como profilaxis del sangrado, que deben reservarse para cuando existe una hemorragia significativa o antes de realizar maniobras invasivas (p. ej.: colocación de un sensor de PIC).

Alteraciones hidroelectrolíticas

Detección mediante determinaciones analíticas seriadas y corrección de acuerdo con las mismas. Debe subrayarse la necesidad de evitar hiponatremia por su efecto deletéreo sobre el edema cerebral.

Alteraciones hemodinámicas

La N-acetilcisteína podría mejorar la microcirculación en la IHAG¹⁶. Un estudio reciente muestra que su administración a dosis similares a las usadas en la intoxicación por paracetamol mejora el pronóstico de los pacientes con IHAG de cualquier etiología que presentan grados bajos de encefalopatía hepática (I-II)¹⁷. Por ello es recomendable su administración precoz. En caso de shock deben administrarse drogas vasoactivas de acuerdo con los datos hemodinámicos.

Es un hecho bien conocido que los casos de IHAG que sobreviven suelen mostrar una recuperación “*ad integrum*” de la estructura y función del hígado. Los sistemas de soporte hepático artificial (como el MARS) o bioartificial (con hepatocitos vivos y biológicamente activos), tienen como objetivo mantener total o parcialmente las funciones del hígado hasta la regeneración del mismo o como tratamiento “puente” hasta el trasplante hepático urgente^{18,19} (figura 6). El trasplante de hepatocitos puede ser otra alternativa. Es preciso disponer de más datos para conocer la eficacia real de estos procedimientos. Un estudio reciente con el sistema MARS (diálisis con albúmina) no mostró diferencias entre el grupo tratado y el sometido a medidas convencionales; sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron 3 o más sesiones de MARS la supervivencia sin trasplante fue significativamente superior que en el resto del grupo (Saliba *et al.*, pendiente de publicación). Ello abogaría por su uso precoz. El recambio plasmático total podría ser una alternativa igualmente eficaz¹⁹.

El THU ha cambiado el pésimo pronóstico de la IHAG (figura 7)^{2,3,10,12,13}. La indicación de TH se realiza de acuerdo con criterios pronósticos. Los más utilizados son los descritos por el King’s College Hospital de

52. Insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante)

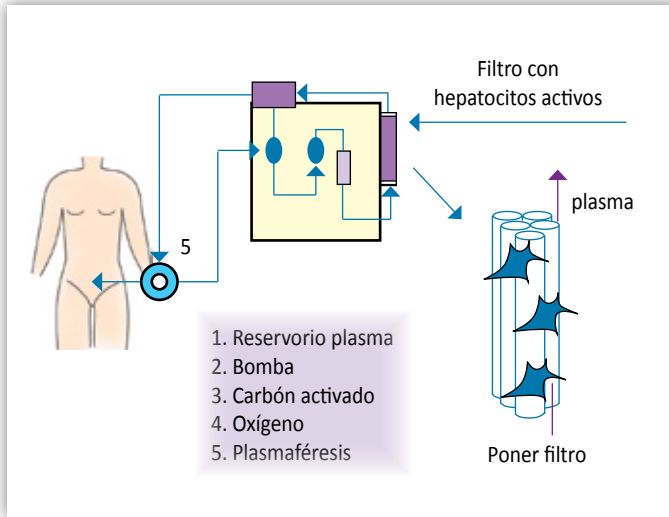


Figura 6. Esquema de un sistema de sustitución hepática artificial. El plasma del paciente, obtenido tras plasmaféresis, pasa a través de un circuito extracorpóreo con varios dispositivos, entre los cuales está un filtro que contiene hepatocitos activos; el plasma atraviesa este filtro por una membrana que permite el paso de sustancias para su intercambio con las células.

Londres, que distingue entre IHAG debida a paracetamol de la originada por otras causas. En el primer caso, la decisión del TH se basa en los datos proporcionados por el pH sanguíneo, el alargamiento del

tiempo de protrombina, la presencia de insuficiencia renal y el grado de encefalopatía. En el segundo caso, la decisión se sustenta en el alargamiento del tiempo de protrombina, la edad, la etiología, el in-

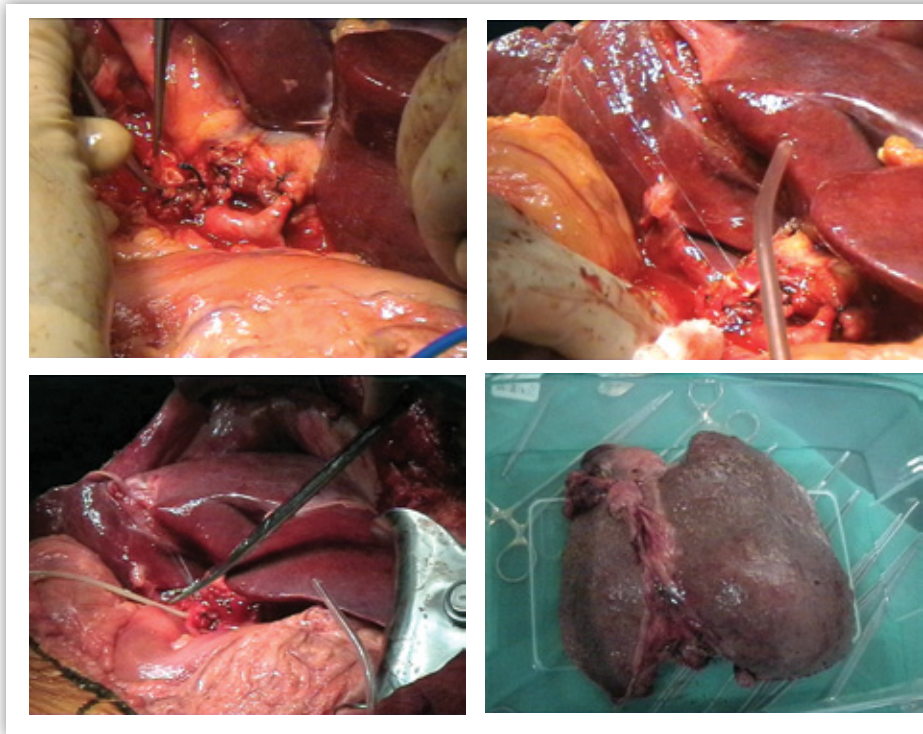


Figura 7. El trasplante hepático ha permitido ofrecer nuevas expectativas a los pacientes con IHAG. La figura muestra distintos momentos del acto operatorio (por cortesía del Dr. García Gil).

tervalo ictericia-encefalopatía y las cifras de bilirrubina¹¹. En Francia se usan otros criterios, basados en la edad y los niveles de factor V⁹. Otros grupos utilizan el grado de encefalopatía y el curso clínico, fulminante o subfulminante²⁰. Dependiendo de la zona geográfica, el tiempo de espera entre la necesidad del trasplante y la disponibilidad de un órgano puede ser muy variable, y los pacientes pueden morir en este intervalo, aunque en la mayoría de países existe un sistema de priorización absoluta para casos urgentes (IHAG o disfunción primaria del injerto). Ocasionalmente deben aceptarse órganos subóptimos o ABO incompatibles. Por otro lado, muchos pacientes no llegan al trasplante por la presencia de contraindicaciones tales como edad avanzada o enfermedades previas asociadas, mientras que en otros la contraindicación aparece en el curso de la IHAG (sepsis, fallo multiorgánico, hipertensión endocraneana incontrolable)²⁰. Como alternativas al trasplante convencional existe el trasplante auxiliar, basado en el hecho antes comentado de que tras una IHAG el hígado se recupera “*ad integrum*”; si ello ocurre se suspende la inmunosupresión, y el órgano trasplantado se atrofia. Este hecho se ha observado en pacientes jóvenes, con IHAG debida a sobredosis de paracetamol o a virus. El trasplante de donante vivo puede ser una alternativa en aquellas zonas en las que el tiempo de espera hasta disponer de un órgano es muy largo.

Bibliografía

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En *Progress in Liver Diseases*, Popper H, Schaffner F, eds. *Grune & Stratton*. New York, 1970:282-305.
2. Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
3. Ichai P, Samuel D. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure. *Liver Transpl* 2008;14:S67-S79.
4. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389-95.
5. Davern TJ, James LP, Hinson JA, Polson J, Larson AM, Fontana RJ *et al*. Measurement of Serum Acetaminophen-Protein Adducts in Patients With Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2006;130:687-694.
6. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:451-71.
7. Bernuau J, Durand F. Early prediction of encephalopathy in hospitalized patients with severe acute liver disease: The narrow window of opportunity for transplant-free survival. *J Hepatol* 2009;51:977-80.
8. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Acute Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2003;23:259-70.
9. Bernuau J. Selection for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 1993;19:486-7.
10. Auzinger G, Wendon J. Intensive care Management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:179-88.
11. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-45.
12. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh OS, Caldwell SH, Mehta RL *et al*. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
13. Lee WM, Squires Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008;47:1410-5.
14. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C *et al*. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. 2001;48:849-52.
15. Jalan R, Olde Damink SWN, Deutz NEP, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004; 127:1338-46.
16. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Eng J Med* 1991;324:1852-7.
17. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM *et al*. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
18. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011;98:623-31.
19. Larsen FS, Bjerring PN. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:160-4.
20. Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, Mas A *et al*. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 1993;105:532-8.