

# **MANEJO DEL FALLO HEPÁTICO FULMINANTE**

## **AUTORES:**

JUAN CARLOS GAVILÁN CARRASCO.

FRANCISCO J. BERMÚDEZ RECIO.

Unidad de hepatología, Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario “Virgen de la Victoria”. MÁLAGA.

## **INDICE**

- I. INTRODUCCIÓN:
- II. CLASIFICACION CLINICA:
- III. ETIOLOGIA
  - III.1. HEPATITIS VÍRICAS AGUDAS:
  - III.2. HEPATITIS FULMINANTE POR FÁRMACOS
  - III.3. INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE SECUNDARIA A TÓXICOS
  - III.4. OTRAS CAUSAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA
- IV. FISIOPATOLOGIA DEL FALLO HEPÁTICO FULMINANTE
- V. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE
- VI. COMPLICACIONES
- VII PRONÓSTICO:
- VIII TRATAMIENTO:

## I. INTRODUCCIÓN:

El fallo hepático fulminante (FHF) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro severo y agudo de la función hepática asociado a encefalopatía, en pacientes sin evidencia de existencia previa de enfermedad hepática. El comienzo de la encefalopatía debe ocurrir en las primeras 8 semanas desde el inicio del proceso, aunque en un subgrupo de pacientes ésta puede aparecer con posterioridad a las 8 semanas desde el inicio de los síntomas.

Algunos autores han utilizado la determinación de la actividad de protrombina, inicialmente, y la de factor V, más tarde, como parámetros objetivos que permitieran cuantificar el grado de insuficiencia hepática. Se eligió el nivel de reducción del 50 % de ambos parámetros como dintel por encima del cual el riesgo de encefalopatía en hepatopatías agudas es muy bajo. En las hepatopatías agudas en las que se produce un descenso de factor V por debajo del 50 % de la normalidad pero que no se acompañan de encefalopatía, se consideran insuficiencia hepática aguda grave. Cuando el deterioro en la coagulación se acompaña de encefalopatía en las 2 semanas siguientes al inicio de la ictericia, se habla de hepatitis fulminante, utilizándose el término de hepatitis subfulminante para aquellos casos donde la encefalopatía tiene su inicio entre las 2 y 12 semanas del comienzo de la ictericia.

El fallo hepático fulminante (FHF) se produce como resultado de una destrucción masiva del parénquima hepático, que puede tener lugar por mecanismos diversos (mediados inmunológicamente o por daño directo del hepatocito), y cuyo origen puede depender de diversos factores causas (tabla-1). Tras la necrosis hepatocitaria inicial, la puesta en marcha de mecanismos reparadores habituales, como es la regeneración hepatocitaria, no es capaz de compensar la pérdida de función que genera la primera, apareciendo, consecuentemente, los signos de insuficiencia hepatocelular. El desarrollo de estos signos depende de varios hechos que tienen en lugar en los casos de necrosis hepatocitaria masiva, tales como la incapacidad para sintetizar un gran número de proteínas, entre las que destacan los factores de coagulación –con excepción del factor VIII-, y por un descenso progresivo y notable en las funciones de depuración de elementos tóxicos –mayoritariamente de origen intestinal- así como en la capacidad hepática para regular elementos esenciales en el control del medio interno, como puede ser el metabolismo de los hidratos de carbono. El resultado final de esta cadena de hechos es el desajuste del equilibrio homeostático, y el inicio de manifestaciones en diversos órganos y sistemas cuyo buen funcionamiento dependen del mismo, destacando alteraciones en la función del SNC que llevan a la encefalopatía hepática,

trastornos hemorrágicos dependientes del déficit de factores de coagulación, o hipoglucemias mantenidas debidas a la disminución en las reservas de glucógeno hepático y a la alteración en los mecanismos de neoglucogénesis que habitualmente se producen en el hígado.

Aunque, por definición, el fallo hepático fulminante aparece siempre en pacientes sin evidencia de enfermedad hepática previa, en ocasiones, este síndrome puede ser la forma de debut clínico de enfermedades de curso evolutivo crónico que hasta entonces han permanecido asintomáticas, como puede ser el caso de la hepatitis autoinmune, la sobreinfección delta sobre un portador crónico del virus de la hepatitis B o la enfermedad de Wilson.

La importancia clínica de este síndrome depende de su elevada mortalidad a corto plazo: globalmente dos tercios de los pacientes pueden llegar a fallecer en el curso natural del mismo. Sin embargo, a diferencia de lo que acontece en los pacientes con hepatopatías crónicas, en el FHF, si cesa la necrosis hepatocitaria, se inicia la regeneración de los hepatocitos y el paciente es capaz de superar la fase de máximo deterioro de función hepática, el cuadro es potencialmente reversible, siendo habitualmente completa la recuperación tanto funcional como estructural del parénquima hepático.

## **II. CLASIFICACION CLINICA:**

O'Grady propugna una clasificación clínica del fallo hepático fulminante en función del “tempo” de inicio de la encefalopatía con relación al comienzo de la ictericia, considerando tres subgrupos que presentan entre sí diferencias en el pronóstico:

II.1 Fallo hepático “hiperagudo”: la encefalopatía se inicia en los primeros 7 días del comienzo de la ictericia.

II.2. Fallo hepático “agudo”: el inicio de la encefalopatía tendrá lugar entre los días 8 y 28 desde el comienzo de la ictericia.

II.3. Fallo hepático “subagudo”: la encefalopatía aparecerá más tardíamente, entre la 5ª y 12ª semana.

Pese al comienzo precoz, los pacientes con fallo hepático hiperagudo tienen un mejor pronóstico vital en el transcurso espontáneo del cuadro con relación a los pacientes con fallos agudos o subagudos. En los primeros parece existir una mayor posibilidad de recuperación espontánea y supervivencia sin trasplante en comparación con los últimos.

Basándose en criterios similares, otros autores clasifican los FHF en solo dos grupos:

1/ Fallo hepático fulminante: la encefalopatía acontece antes de las dos semanas del inicio de la ictericia.

2/ Fallo hepático subfulminante: la encefalopatía se desarrolla entre la 2ª y la 12ª semana desde el inicio de la ictericia.

### **III. ETIOLOGIA**

La etiología del fallo hepático fulminante es diversa, con una contribución proporcional variable de los diferentes factores etiológicos en función de la prevalencia de los mismos en las distintas áreas geográficas. En su conjunto, las hepatitis víricas son responsables de la mayor parte de los casos de hepatitis fulminantes, seguidas por las hepatitis tóxicas y las relacionadas con las tomas de fármacos. A continuación señalaremos las principales etiologías del fallo hepático fulminante.

#### **III.1. HEPATITIS VÍRICAS AGUDAS:**

Las hepatitis víricas agudas constituyen una de las principales causas de fallo hepático fulminante. En algunas series, los virus son responsables de hasta tres cuartas partes de los casos. Se observan diferencias geográficas en porcentaje de participación de cada uno de ellos en función de su prevalencia en el lugar.

##### **A/ HEPATITIS A.**

El riesgo de evolución clínica fulminante en el caso de la hepatitis A es muy bajo (1 caso por cada 1000-10000 hepatitis agudas). Del conjunto de las hepatitis víricas que pueden evolucionar como una hepatitis fulminante es la que tiene el mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia que ronda el 40 %.

## B/ HEPATITIS B.

Hasta un 1 % de las hepatitis agudas B sintomáticas pueden evolucionar como una hepatitis fulminante. En la mayoría de las series publicadas, el virus de la hepatitis B, solo o en coinfección-sobreinfección con el virus delta, es el principal virus implicado en casos de fallo hepático fulminante, especialmente en zonas donde la prevalencia de infección por este virus es más alta, como ocurre en los países del área Mediterránea. El pronóstico es peor que en los casos de hepatitis A, con tasas de supervivencia de un 20-30 %. La mayoría de los casos incide en personas jóvenes, muchos de ellos con factores de riesgo de exposición al virus: adictos a drogas o en parejas sexuales de portadores crónicos del virus. Las mujeres podrían tener un mayor riesgo. Se han descrito, igualmente, casos tras transfusiones o transmisión nosocomial. De igual modo, también se ha observado la reactivación del virus, con evolución clínica fulminante, en pacientes portadores crónicos sin datos de replicación vírica, y que habían sido sometidos a tratamiento inmunosupresor o con quimioterapia antineoplásica, y, menos frecuentemente, de forma espontánea. En algunos casos, la fuente de infección son portadores crónicos de variedades mutantes del virus B (mutantes de la región del precore), en los que aparentemente no hay replicación vírica (HbeAg -/antiHBe +) debido a que la citada mutación impide la correcta codificación del antígeno "e" (HbeAg).

El diagnóstico de la hepatitis aguda por virus B se realiza habitualmente por la presencia de anticuerpos frente al core de clase Ig M (AntiHBc IgM), dado que hasta en un 20 % de las hepatitis B fulminantes el antígeno de superficie del virus (HbsAg) no es detectable por los métodos convencionales, debido a que los mecanismos inmunológicos, responsables de la necrosis hepatocitaria, producen una rápida eliminación del mismo. Este hecho explica la baja tasa de reinfección del injerto cuando se realiza un trasplante urgente en una hepatitis fulminante por virus B.

## C/ VIRUS DELTA:

El virus delta es un virus RNA defectivo que requiere la presencia del virus de la hepatitis B para su replicación. La coexistencia de ambos virus puede llevarse a cabo de dos formas: como COINFECCIÓN, en la que ambos son adquiridos de forma simultánea en un paciente previamente sano, o como SOBREENFECCIÓN, en la que el virus de la hepatitis delta infecta a un paciente que previamente era portador crónico del virus de la hepatitis B.

Desde el punto de vista clínico, la hepatitis fulminante por coinfección con el virus delta es similar a la que acontece por el virus de la hepatitis B solo, pero con la peculiaridad de que la coinfección por el virus delta aumenta notablemente el riesgo de que la hepatitis B

tenga un curso clínico fulminante. Sin embargo, el pronóstico no es peor que cuando acontece sólo la infección por el virus B. Entre un 50 y un 75 % de los casos de hepatitis fulminante por virus delta se producen en coinfección por el virus de la hepatitis B.

Los casos de SOBREENFECCIÓN por el virus delta presentan un comportamiento clínico y pronóstico diferente. La mortalidad de la hepatitis fulminante por virus delta, en esta circunstancia, puede ser más elevada que cuando se produce una coinfección. Además, en los pacientes que sobreviven al fallo hepático fulminante debido a sobreinfección por el virus delta, la evolución a hepatitis crónica es la regla, y el riesgo de desarrollo de cirrosis, muy elevado. Proporcionalmente, su contribución a las hepatitis fulminante por virus delta es menor (un 25-50% de las hepatitis fulminantes por virus delta se producen por sobreinfección). La población de mayor riesgo, en nuestro medio, son los adictos a drogas por vía parenteral.

#### D/ VIRUS DE LA HEPATITIS E.

Hasta su clonación en el comienzo de la pasada década, este virus era el agente responsable de las denominadas hepatitis noA, noB de transmisión entérica, cursando frecuentemente como brotes epidémicos en zonas poco desarrolladas como India, Pakistán y otras áreas del norte de África, aunque también aparecen casos esporádicos. La principal peculiaridad de este virus RNA es el elevado riesgo de evolución como hepatitis fulminante cuando afecta a mujeres embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre. En algunos de los brotes epidémicos acontecidos, hasta el 22 % de las mujeres embarazadas afectadas presentaron un curso clínico fulminante o subfulminante. En consecuencia, éste es uno de los principales agentes responsables de hepatitis fulminante en las citadas áreas. Con excepción de su especial agresividad durante el embarazo, su comportamiento clínico es muy parecido al de la hepatitis A, con la que comparte también su mecanismo de transmisión fecal-oral y su evolución hacia la resolución en fase aguda (no evoluciona hacia la hepatitis crónica ni existe el estado de portador crónico). El virus puede ser detectado por técnicas de biología molecular en las heces de los pacientes en fase aguda. En la actualidad se dispone también de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos frente al mismo.

#### D/ VIRUS DE LA HEPATITIS C

Este virus RNA, clonado por primera vez a finales de los años 80, es responsable de la mayor parte de los casos de hepatitis noA, noB relacionados con transfusiones o de pacientes con factores de riesgo de exposición a sangre (drogadictos, hemofílicos), y de hasta un 50 %

de las hepatopatías crónicas noA, noB en pacientes sin antecedentes de exposición parenteral conocida al virus. El hecho clínico más trascendental de la adquisición de este virus, tanto en las formas esporádicas como en las formas relacionadas con transfusiones, es la gran frecuencia con la que evoluciona a la cronicidad, de la que deriva su morbilidad por el riesgo de transformación cirrótica. Por el contrario, parece que su evolución a la hepatitis fulminante es muy infrecuente, al menos eso se deduce por la poca incidencia que se ha observado en los casos relacionados con transfusiones.. Sin embargo, el papel jugado por el mismo al respecto ha sido motivo de controversia, ya que, en diferentes series europeas, entre un 20 y un 40 % de los casos de hepatitis fulminantes esporádicas son catalogadas como hepatitis noA, noB y, aunque los estudios serológicos llevados a cabo sobre sueros congelados indican que la tasa de positivos frente al virus c es baja, no es menos cierto que el período ventana de seroconversión durante la fase aguda de infección puede ser amplio. Por ello, su cuota real de participación en el grupo de las hepatitis fulminantes con marcadores serológicos negativos (hepatitis noA,noB,noC) solo puede ser determinada con pruebas sensibles de infección aguda (reacción en cadena de la polimerasa). En este sentido, los resultados de los estudios llevados a cabo en EEUU y Europa mediante el uso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para la detección del RNA del virus de la hepatitis (RNA-VHC), parecen confirmar el escaso papel jugado por el mismo en la etiología del fallo hepático fulminante. Sin embargo, estudios realizados en Japón con la misma finalidad parecen atribuir al virus C algún papel etiológico.

#### E/ OTROS AGENTES VÍRICOS.

Otros agentes víricos, además de los virus considerados como hepatotropos, pueden provocar lesión hepática, habitualmente leve y con escasas manifestaciones, en el contexto de una infección sistémica.

##### a)Virus Herpes simple tipo 1 y 2:

La lesión hepática es poco frecuente y suele ocurrir en el contexto de infecciones generalizadas que generalmente afectan a pacientes inmunodeprimidos. Estos virus ejercen un efecto citopático sobre las células hepáticas, por lo que la histología refleja, en las formas severas, la existencia de una necrosis masiva, frecuentemente hemorrágica y con escaso componente inflamatorio. Es posible detectar inclusiones intranucleares en los hepatocitos. La sospecha diagnóstica de infección por estos virus obliga a iniciar tratamiento con aciclovir intravenoso.

b) Virus Varicela-Zoster:

Como en el caso del herpes simple, la hepatitis fulminante secundaria a infección por el virus Varicela-Zoster es rara, y suele acontecer en pacientes inmunodeprimidos con infección generalizada. Es frecuente la coexistencia de una neumonía varicelosa. También está indicado el tratamiento con aciclovir intravenoso.

c) Virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus.

Son responsables de cuadros mononucleosicos, generalmente con afectación hepática leve, ligeramente más frecuente en el caso del citomegalovirus, y excepcionalmente son causa de hepatitis fulminante. A diferencia de los anteriores, su efecto sobre el hígado es menos citopático.

d) Otros virus:

En la pasada década se comunicó la existencia de varios casos de hepatitis fulminante con estudio serológico negativo frente a los virus de hepatitis habituales, en los que la biopsia hepática demostró la presencia de necrosis masiva y hepatocitos gigantes sincitiales, así como el hallazgo en microscopía electrónica de partículas intracitoplásmicas virales, que podrían corresponder con paramixovirus.

De forma aislada, se han comunicado también casos de hepatitis fulminantes atribuibles a parvovirus B19, cosackie B y arbovirus.

e). Hepatitis fulminante por virus no identificados.

En las diferentes series existe una proporción de hepatitis fulminante no atribuibles a fármacos o tóxicos, en las que presumiblemente puede estar implicado un virus, pero en las que éste no es identificado. El porcentaje de estos casos en los que realmente está implicado un virus está por determinar.

### III.2. HEPATITIS FULMINANTE POR FÁRMACOS

#### A/ HEPATITIS POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL

Dentro de las hepatitis inducidas por fármacos merece especial atención la provocada por sobredosis de paracetamol, habitualmente como intento de suicidio. En determinadas zonas geográficas constituye la principal causa de insuficiencia hepática fulminante. Basta con la

ingesta de dosis única superiores a 12 gramos para provocar una toxicidad hepática letal, aunque también está descrito el cuadro con consumos de hasta 5 gramos diarios en pacientes con antecedentes de etilismo crónico. La toxicidad del producto depende de la formación de un metabolito tóxico e inestable del mismo, que se forma por efecto de la actuación sobre el paracetamol del sistema enzimático del citocromo P450. Este metabolito tóxico es desactivado, a su vez, por conjugación con glutatión. El exceso de formación del metabolito tóxico (por sobredosis o por inducción previa del sistema enzimático del citocromo P450 con fármacos como el fenobarbital), o la disminución de las reservas corporales de glutatión, como ocurre en los pacientes desnutridos y alcohólicos crónicos, incrementa el riesgo de toxicidad. El uso precoz de N-acetil-cisteína a dosis altas resulta eficaz en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol, para prevenir la toxicidad hepática, pues aumenta las reservas hepáticas de glutatión.

#### B/ HEPATITIS FULMINANTES POR FÁRMACOS:

La lista de fármacos implicados en el desarrollo de hepatitis fulminante es muy amplia y continúa incrementándose de forma paulatina, e incluye a casi todos los grupos farmacológicos: antidepresivos, antiinflamatorios, tuberculostáticos, etc. En muchos casos, el mecanismo de lesión depende de fenómenos inmunoalérgicos desencadenados por el fármaco o por alguno de sus metabolitos; en otros, como es el caso del paracetamol o la isoniacida, depende de la formación de metabolitos reactivos tóxicos.

En su conjunto, y si exceptuamos el paracetamol, los fármacos son responsables de aproximadamente el 10-15 % de las hepatitis fulminantes. El riesgo de desarrollo de insuficiencia hepática fulminante en pacientes con hepatitis ictericas por fármacos, en su conjunto, es mayor que el que presentan los pacientes con hepatitis víricas ictericas, y se acentúa notablemente si se continúa administrando el fármaco tras los primeros síntomas de hepatotoxicidad, especialmente tras el comienzo de la ictericia.

### III.3. INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE SECUNDARIA A TÓXICOS

#### A/ ENVENENAMIENTO POR SETAS DEL GÉNERO AMANITA:

El envenenamiento por consumo de setas del género Amanita (principalmente Amanita phalloides) constituye un problema relativamente frecuente en los países de nuestro entorno. Se estima que la ingesta de unos 50 gramos de estas setas puede ser suficiente para provocar la muerte. Las manifestaciones clínicas iniciales aparecen tras un

periodo de latencia de 6-12 horas después de la comida, en forma de náuseas, vómitos y diarreas. Los datos clínicos iniciales de hepatitis comienzan entre el 2º y 4º día, y la encefalopatía suele tener su inicio entre el 4º y 8º día.

#### B/ EXPOSICIÓN A DISOLVENTES INDUSTRIALES:

La inhalación o ingesta de tetracloruro de carbono puede provocar un cuadro de insuficiencia hepática fulminante, habitualmente asociado a necrosis tubular aguda. En menor medida, la inhalación de tricloroetileno (componente de disolventes) también puede provocar hepatotoxicidad, actuando además como un potenciador del efecto tóxico del tetracloruro de carbono.

#### C/ OTROS TÓXICOS HEPÁTICOS:

Se han descrito casos de hepatotoxicidad aguda relacionado con el consumo de alimentos contaminados con aflatoxina. Igualmente, la intoxicación por fósforo amarillo también fue una causa de fallo hepático agudo en el pasado.

### III.4. OTRAS CAUSAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

#### A/ NECROSIS ISQUÉMICA HEPÁTICA:

Se produce en situaciones clínicas en las que tiene lugar una reducción severa y aguda del flujo sanguíneo (arritmia grave, hipotensión severa, embolismo pulmonar y otras), siendo este hecho especialmente grave en aquellos casos en los que el flujo hepático basal puede estar afectado, como puede ocurrir en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o con aterosclerosis severa. El estudio histológico suele mostrar en estos casos necrosis hepatocitaria de predominio en el área centrolobulillar.

#### B/ OBSTRUCCIÓN AL DRENAJE DE LAS VENAS SUPRAHEPÁTICAS (Síndrome de Budd-Chiari)

Se produce por una obstrucción aguda de las venas suprahepáticas, que da lugar a isquemia de predominio centrolobulillar y dilatación sinusoidal. En las formas agudas y severas suele cursar con signos de insuficiencia hepática y ascitis. Este cuadro clínico puede asociarse a algunos síndromes de hipercoagulabilidad, tanto congénitos como adquiridos, y a algunas enfermedades hematológicas como la policitemia vera y la Hemoglobinuria paroxística nocturna.

#### C/ INFILTRACIÓN NEOPLÁSICA MASIVA DEL HÍGADO:

Aparece más frecuentemente en los tumores metastáticos en hígado, tanto en los de origen hematológico o de estirpe linfoide (leucemias y linfomas), como en tumores sólidos ((cáncer de mama, melanomas y otros).

#### D/ ESTEATOSIS MICROVESICULAR:

Dentro de esta entidad anatomopatológica se distinguen tres cuadros clínicos diferentes. El síndrome de Reye es un proceso raro que suele afectar a niños con infecciones virales en los que se desarrolla un cuadro de insuficiencia hepática aguda; se ha relacionado con el empleo de ácido acetil-salicílico, aunque este último aspecto no ha sido completamente aclarado. En segundo lugar, la esteatosis aguda del embarazo, cuadro que habitualmente se da en el tercer trimestre del embarazo, y cuyo manejo terapéutico requiere la interrupción precoz del mismo, ya que ésto evita la progresión del mismo y la insuficiencia hepatocelular. Por último, se ha descrito un cuadro de insuficiencia hepatocelular asociado a esteatosis microvesicular relacionado con el uso de tetraciclinas intravenosas y con el empleo del ácido valpróico.

#### E/ ENFERMEDAD DE WILSON.

Hasta un 25 % de los pacientes con esta rara enfermedad hereditaria caracterizada por un trastorno en el manejo del cobre pueden tener su debut clínico como una aparente hepatitis aguda. En un porcentaje de ellos el cuadro puede tener una evolución rápida hacia el fallo hepático agudo, habitualmente en asociación con hemólisis severa intravascular producida por el paso de importantes cantidades de cobre a la circulación. Suele afectar a pacientes jóvenes, en los que característicamente se observa una elevación desproporcionadamente baja de las cifras de transaminasas en relación con el grado de insuficiencia hepatocelular que presenta el paciente.

#### F/ HEPATITIS AUTOINMUNE:

Casi una cuarta parte de los pacientes con hepatitis autoinmune se expresan clínicamente como una hepatitis aguda, con un curso clínico agresivo a medio plazo. Una pequeña parte de estos casos puede evolucionar como una insuficiencia hepática subfulminante.

#### **IV. FISIOPATOLOGIA DEL FALLO HEPÁTICO FULMINANTE**

Los mecanismos fisiopatológicos del fallo hepático agudo pueden variar en función del factor etiológico responsable del mismo, aunque la vía final común en casi todos los casos parece depender de la existencia de una destrucción hepatocelular masiva que, en última instancia, es responsable del inicio de la secuencia de hechos que da lugar a las manifestaciones clínicas del fallo hepático fulminante. La vía inicial por la que tiene lugar la lesión definitiva de los hepatocitos depende de alguno de los tres siguientes mecanismos:

- 1) Lesión hepatocelular mediada inmunológicamente. Es el mecanismo de lesión propuesto en la hepatitis fulminante que tiene lugar en la infección por el virus de la hepatitis B.
- 2) Lesión hepatocelular mediada por toxicidad directa. Es el mecanismo atribuible al envenenamiento por setas o a la sobredosis por paracetamol.
- 3) Lesión hepatocelular isquémica. Es el que acontece en el síndrome de Budd-Chiari o en la isquemia hepática.

#### **V. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE**

Los hallazgos clínicos en los pacientes con fallo hepático fulminante, una vez instaurado el cuadro, suelen ser comunes a todas las etiologías, e incluye básicamente la existencia de ictericia, encefalopatía y fétor hepático, así como una constelación de signos biológicos que frecuentemente tienen su expresión en alteraciones bioquímicas y analíticas. Hay que insistir en recordar que el diagnóstico de este síndrome implica la exclusión de aquellos casos en los que existe evidencia de la existencia de hepatopatía crónica previa.

##### **1) ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

Como ya ha sido comentado, el momento de inicio de la encefalopatía es el factor de referencia que habitualmente se ha empleado para la definición y clasificación del fallo hepático agudo, teniendo además implicaciones pronósticas. La encefalopatía hepática es un complejo síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por trastornos del estado mental y función neuromuscular, y que se produce como consecuencia de un fallo importante en el funcionalismo hepático. En última instancia, ese deterioro en el funcionalismo hepático impide que se produzca adecuadamente la depuración hepática de sustancias neurotóxicas,

generalmente de procedencia intestinal, y/o la elaboración de aquellos elementos de síntesis hepática que son imprescindibles para el adecuado control del medio interno. En este sentido, son varias las hipótesis que tratan de explicar la patogenia de la encefalopatía hepática (teoría del amoniaco, mercaptanos, teoría del GABA, etc.), ninguna de las cuales justifica plenamente y en todos los casos de desarrollo de la encefalopatía.

## 2) ICTERICIA

Habitualmente se desarrolla antes de la encefalopatía, y se produce a expensas de una hiperbilirrubinemia directa. La cifra máxima de bilirrubina en sangre tiene valor pronóstico.

## .3) FETOR HEPATICO

Este signo aparece en pacientes con deterioro importante de la función hepática. Se describe como un olor dulzón característico que aparece como consecuencia de la acumulación de mercaptanos, que son eliminados en parte por la vía respiratoria.

## 4)ASCITIS:

Es un hallazgo frecuente en pacientes con fallo hepático fulminante.

## 5)Disminución del tamaño hepático.

Este hallazgo es muy frecuente en los fallos hepáticos fulminantes provocados por necrosis hepatocitaria (atrofia aguda amarilla), y puede ser detectado en la exploración física o mediante la determinación del volumen hepático por estudios de imagen (ecografía). La existencia de un hígado muy disminuido de tamaño también ha sido considerado como de valor pronóstico negativo por algunos autores. No obstante, en ciertas causas de fallo hepático fulminante, como el síndrome de Budd-Chiari agudo, puede haber hepatomegalia sensible.

## 6) ALTERACIONES BIOQUÍMICAS:

6.1. Las transaminasas invariablemente están altas en pacientes con fallo hepático fulminante, siendo frecuente que alcancen picos superiores a 50-60 veces el límite superior de la normalidad, aunque éste dato no tiene valor pronóstico. En algunos cuadros, como el fallo hepático fulminante en la enfermedad de Wilson o aquellos que cursan con microesteatosis hepática, las cifras máximas de transaminasas pueden llegar a ser sorprendentemente bajas con relación al grado de disfunción hepática. Por otro lado, la evolución posterior de las

transaminasas tampoco tiene un alto valor, ya que su descenso puede depender de una disminución de la masa de hígado en lugar de un cese de la actividad inflamatoria.

6.2. Inicialmente la concentración de albúmina puede ser normal, para descender poco después por disminución de la síntesis hepática.

## **VI. COMPLICACIONES**

### **1. EDEMA CEREBRAL.**

Es una complicación frecuente en los pacientes con fallo hepático fulminante, y constituye una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Su incidencia es mayor en aquellos casos que alcanzan un grado avanzado de encefalopatía hepática. El incremento de la presión intracraneal que provoca el edema cerebral puede llevar a la herniación transtentorial del cerebelo y del tronco de encéfalo, así como puede comprometer el aporte vascular al SNC. El mecanismo exacto por el que se produce el edema cerebral no es bien conocido, aunque se postulan dos teorías patogénicas: una teoría vasogénica, según la cual el fenómeno dependería inicialmente de un trastorno en la permeabilidad en la barrera hematoencefálica que facilitaría la aparición de edema extracelular. Una segunda teoría se basaría en una hipótesis citotóxica, por la cual la existencia de sustancias tóxicas circulantes no depuradas provocaría un daño celular directo en el SNC y, consecuentemente tendría lugar un edema intracelular.

Desde el punto de vista clínico, el incremento de la presión intracraneal se traduce en trastornos progresivos del nivel de conciencia, hipertonía muscular y alteración de la respuesta pupilar, seguidos, en las formas más severas, de rigidez de descerebración, movimientos desconjugados de la mirada y pérdida del reflejo pupilar.

En muchas unidades de cuidados intensivos especializadas en el manejo de este tipo de pacientes se procede a la monitorización de la presión intracraneal mediante la colocación de dispositivos extradurales, cuyo uso implica un riesgo nada despreciable de infección y/o hemorragias. Cuando se producen incrementos de presión superiores a 30 mm de Hg, se recomienda para su control el uso de sustancias osmóticas como el manitol al 20 % . Los corticoides no han demostrado utilidad para este fin, como tampoco parece serlo el empleo de hiperventilación mediante el respirador. En los casos refractarios al tratamiento se recomienda la infusión de barbitúricos (tiopental).

## 2. COAGULOPATIA Y SANGRADO ESPONTÁNEO.

Todos los factores de la coagulación, excepto el factor VIII, son sintetizados en el hígado, al igual que ocurre con los factores inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis. El descenso en la producción de estos factores, junto a la existencia de alteraciones tanto en el número como en la función plaquetaria, que frecuentemente presentan los pacientes con fallo hepático fulminante, hace que éstos tengan un incremento en el riesgo de sangrado espontáneo en diversos órganos (piel, SNC) y, especialmente, a nivel del aparato digestivo por la coexistencia de úlceras de estrés. Para el control del sangrado activo será necesario la transfusión de concentrado de hematíes, plasma fresco y plaquetas, además del empleo profiláctico de vitamina K.

## 3. SEPSIS.

Los pacientes con fallo hepático fulminante tienen un mayor riesgo de infecciones generalizadas por bacterias y hongos, posiblemente en relación con alteración de la función de células de Kupffer y de los polimorfonucleares, así como por alteración en la composición y función de opsoninas, factores quimiotácticos y el propio sistema de complemento. Este riesgo se incrementa, además, por la permanencia del paciente en una unidad de cuidados intensivos, donde es sometido a múltiples técnicas invasivas, así como por el riesgo de broncoaspiración existente en los grados más avanzados de encefalopatía. Las infecciones por gérmenes grampositivos son frecuente, especialmente por estafilococos, al igual que las infecciones fúngicas. El empleo de tratamiento antibiótico selectivo para la descontaminación intestinal reduce el riesgo de infección por gérmenes gramnegativos. En su conjunto, las infecciones constituyen una importante causa de muerte en pacientes con fallo hepático fulminante y, además, la presencia de una infección sistémica activa contraindica la realización de un trasplante hepático.

## 4. INSUFICIENCIA RENAL.

El fallo renal puede llegar a afectar hasta un 50 % de los pacientes. En la mayoría de las ocasiones suele corresponder a un síndrome hepatorenal de origen funcional, en el que se produce un grave deterioro en el grado de perfusión renal y, consecuentemente, del filtrado glomerular. En muchos casos, la frecuente coexistencia de endotexemia contribuye a empeorar la función renal.

## 5. ALTERACIONES METABÓLICAS, ELECTROLÍTICAS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE.

La hipoglucemia es una complicación que puede llegar a afectar a más del 40 % de los casos, siendo frecuentemente persistente y de difícil control.

Los trastornos del equilibrio ácido-base también son frecuentes y pueden ser diversos, en función del mecanismo que los provoca. Pueden presentar alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación por estimulación del centro respiratorio por sustancias tóxicas. La hipertensión endocraneal severa puede llevar a acidosis respiratoria secundaria a depresión del centro respiratorio. También puede haber alcalosis metabólica secundaria a hipopotasemia y aspiración del contenido gástrico, así como acidosis láctica por alteración severa en la perfusión tisular.

Son frecuentes, igualmente, las alteraciones electrolíticas, tales como la hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

## 6. COMPLICACIONES PULMONARES.

La broncoaspiración del contenido gástrico es una complicación frecuente, especialmente en los grados más avanzados de encefalopatía, motivo por el que se recomienda la intubación en ellos. El síndrome de distrés respiratorio del adulto es frecuente en estos pacientes.

## 7. ALTERACIONES CARDIOCIRCULATORIAS:

En el fallo hepático fulminante se produce una vasodilatación mantenida que da lugar a una disminución de la resistencia vascular periférica y a un aumento del gasto cardíaco, circunstancias que se ven favorecidas por la endotoxemia coincidente. Estos cambios hemodinámicos, junto al aumento de la permeabilidad capilar, provocan una alteración en el intercambio tisular de oxígeno y, secundariamente, favorece la acidosis láctica.

## 8. PANCREATITIS.

Un porcentaje significativo de pacientes con fallo hepático fulminante desarrollan una pancreatitis necrohemorrágica.

## VII. PRONÓSTICO:

Los resultados de las principales series de fallo hepático fulminante publicados reflejan que la tasa global de recuperación espontánea de los pacientes afectados de este cuadro oscila entre un 20 y un 25 %. La recuperación va precedida de mejoría clínica, especialmente en lo referente a las manifestaciones neurológicas, así como en una mejora de los diferentes parámetros biológicos. Las cifras de transaminasas comienzan a descender desde sus valores máximos como una expresión del cese de la destrucción hepática. Al mismo tiempo, se observa una mejora de otros indicadores que, como la actividad de protrombina, son un reflejo de la capacidad de síntesis proteica hepática. La regeneración del parénquima hepático resulta crucial para la recuperación del paciente. En este sentido, se sabe que el incremento de algunas proteínas séricas, como la alfafetoproteína, puede ser un marcador de dicha regeneración, al menos en las hepatitis víricas. Además, se ha aislado el factor de crecimiento hepatocitario humano en el suero de pacientes con fallo hepático fulminante. Hay que destacar, por último, que la recuperación estructural y funcional del hígado suele ser la norma en aquellos pacientes que sobreviven al evento agudo.

Sobre la base de estos hechos, es evidente que resulta esencial, para el manejo inicial de un paciente con un fallo hepático fulminante, conocer cuáles son los factores pronósticos que permitan identificar aquellos casos que, recibiendo unos cuidados intensivos adecuados, tengan mayor probabilidad de presentar una recuperación espontánea y, por tanto, no sean candidatos a recibir un trasplante hepático urgente. De igual modo, la presencia de factores asociados a mal pronóstico permitiría la identificación de aquellos pacientes con escasas probabilidades de presentar una recuperación espontánea y que, por tanto, serán candidatos a un trasplante hepático urgente. Dada la escasa disponibilidad de órganos, la identificación precoz de los candidatos da más oportunidades para permitir la llegada del mismo y reduce las probabilidades de que aparezcan complicaciones severas en el tiempo de espera, que impidan la realización posterior de un trasplante, como puede ser el daño cerebral irreversible por edema cerebral o la infección sistémica activa al momento del trasplante. En definitiva, la identificación de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con fallo hepático fulminante será esencial para no indicar un trasplante en un paciente que podría recuperarse espontáneamente o, por el contrario, que un paciente fallezca por insuficiencia hepática sin que se haya considerado adecuadamente la indicación del trasplante.

Entre los diferentes factores que tienen influencia en el pronóstico se incluyen:

1. Etiología del fallo hepático fulminante.

Entre las hepatitis fulminantes de origen vírico la que tiene mejor pronóstico es la hepatitis A (VHA) (supervivencia próxima al 60 %), y la que tiene peor es la hepatitis noA, noB (HNANB) (supervivencias del 20 %). La hepatitis B (VHB) tiene un pronóstico intermedio. Hay que señalar que la infección por otros virus, como el de la hepatitis E, puede ser especialmente grave en determinados grupos de población. Se sabe que la infección por el virus de la hepatitis E (VHE) provoca un elevado porcentaje (superior al 20 %) de hepatitis fulminante entre mujeres embarazadas, con una elevada morbimortalidad.

La hepatitis ocasionada por sobredosis de paracetamol presenta una supervivencia global del 52 %, mientras que el pronóstico global de las restantes hepatitis fulminantes por fármacos es peor (supervivencias que rondan el 12-15%).

Los casos de enfermedad de Wilson que debutan como un fallo hepático fulminante, habitualmente pacientes muy jóvenes, tienen un pésimo pronóstico pese al inicio de tratamiento quelante de cobre, por lo que en todos ellos está indicado el trasplante hepático urgente tan pronto como el diagnóstico sea establecido.

## 2. Edad.

La supervivencia es mayor en pacientes con edades comprendidas entre los 10 y 40 años; consecuentemente los pacientes con edades extremas a las citadas tienen un peor pronóstico.

## 3. Grado de encefalopatía hepática.

La mortalidad de los pacientes con fallo hepático fulminante que alcanzan grados avanzados de encefalopatía (grados III y IV) es significativamente mayor que la que presentan los pacientes con encefalopatía más superficial (grados I y II).

El estudio más riguroso sobre los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los pacientes con fallo hepático fulminante fue llevado a cabo en el King College de Londres por O'Grady y cols. En el mismo se diferenciaron dos grandes grupos etiológicos de fallo hepático fulminante a la hora de identificar los factores asociados a mal pronóstico para la supervivencia. Por un lado, los casos relacionados con sobredosis de paracetamol y, por el otro, los restantes.

- Para los casos de sobredosis por paracetamol los factores identificados como de mal pronóstico fueron: un PH arterial inferior a 7.3, una creatinina sérica superior a 3.4 mg/dl y la prolongación del tiempo de protrombina con un INR superior a 6.5. La presencia de

uno de los factores citados se relaciona con una tasa de mortalidad del 55 %, pero, de forma especial, el hallazgo de acidosis metabólica se asocia a una mortalidad superior al 90 %.

- Para los fallos hepáticos fulminantes provocadas por las restantes etiologías, se han descrito los siguientes factores asociados a mal pronóstico: 1. Etiología: Los fallos provocados por fármacos, tóxicos o de causa desconocida. 2. Edad superior a 40 años o menor de 10 años. 3. Inicio de la encefalopatía después de una semana tras el inicio de la ictericia. 4. Cifras de bilirrubina superior a 18 mg/dl. 5. Prolongación del tiempo de protrombina con un INR superior a 3.5.

La existencia de cualquiera de los factores asociados se asocia a una mortalidad del 80 %, pudiendo ser superior si existe más de uno.

## **VIII. TRATAMIENTO:**

Como premisa inicial en el manejo de este tipo de pacientes, una vez establecido el diagnóstico de fallo hepático fulminante, es el traslado de los mismos a una unidad de cuidados intensivos de un centro hospitalario donde se lleven a cabo trasplantes hepáticos. El desarrollo de la técnica del trasplante cardíaco ha sido el principal hecho terapéutico que ha modificado el pronóstico de los pacientes con fallo hepático fulminante, que hasta entonces era muy malo. Los pacientes en fallo hepático deben ser evaluados lo antes posible para comprobar si necesitan un trasplante hepático y si no existen contraindicaciones para ello, siendo incluidos en lista de espera si se dan ambas circunstancias. Ante la disponibilidad de un órgano se debe evaluar nuevamente al paciente para establecer si permanece la indicación del trasplante, en base esencialmente a los criterios pronósticos antes señalados, y si no existe contraindicación para el mismo.

El ingreso de los pacientes en unidades de cuidados intensivos especializadas en el manejo de los mismos permite el control de muchas de las complicaciones que presentan, y aumentan las posibilidades que el paciente permanezca vivo en espera de la recuperación espontánea de la función hepática o de la llegada de un órgano.

En el control de este tipo de patología debemos distinguir tres tipos de tratamientos:

- A) Tratamiento general del fallo hepático fulminante: Son un conjunto de medidas comunes a todos los casos, independientemente de cuál sea su etiología, encaminadas al control de las complicaciones y al sostenimiento de las condiciones vitales del paciente en espera de la recuperación espontánea o del

trasplante hepático. Estas medidas generales se verán complementadas con unos tratamientos específicos para algunos tipos etiológicos de fallo hepático fulminante, cuyo objetivo fundamental es reducir la progresión del daño establecido en el hígado.

- B) Tratamiento específico.: Básicamente la única medida específica en el tratamiento del fallo hepático fulminante es el trasplante hepático, cuando esté indicado.
- C) Tratamientos experimentales. El objetivo fundamental de estos tratamientos es servir de tratamientos puentes que permitan mantener la función hepática en espera de que el hígado se recupere espontáneamente o se disponga de un órgano para trasplante.

#### A) TRATAMIENTO GENERAL:

##### A-1: Medidas comunes:

A-1-1. Los pacientes serán ingresados en unidades de cuidados intensivos, donde se procederá a la colocación de vías venosas y/o arteriales, sondas nasogástricas, monitorización de constantes y control específico de complicaciones.

A-1-2. Control del edema cerebral. En sitios con experiencia, y pese a que no está exento de riesgo, se procederá a la monitorización de la presión intracraneal con dispositivos extradurales. Los incrementos de presión por encima de 30 mm de Hg deberán ser controlados con el uso de manitol al 20 %. El empleo de corticoides e hiperventilación no se ha mostrado efectiva. En los casos rebeldes al control se procederá a la infusión de tiopental. La hipertensión endocraneal secundaria al edema cerebral constituye una de las principales causas de mortalidad, y su manejo es esencial para evitar el llegar a trasplantar a una persona con un daño cerebral irreversible.

A-1-3. Control de la encefalopatía con las medidas habituales, tales como reducción del aporte nitrogenado, control de los factores desencadenantes y empleo de lactulosa o antibióticos no absorbibles. En las encefalopatías grado 3 y 4 se debe proceder a la intubación orotraqueal para proteger la vía aérea.

A-1-4. Control de la coagulopatía mediante el empleo de plasma fresco y/o plaquetas en aquellos casos con trastornos hemorrágicos clínicos.

A-1-5. Control de la hipoglucemia. Se realizará mediante la infusión de mezclas de soluciones de glucosa en infusión continua y monitorización estrecha de las glucemias.

A-1-6. Reconocimiento y tratamiento precoz de las infecciones, ya que la presencia de una infección generalizada contraindica el trasplante

A-2. Medidas específicas para cada etiología:

A-2-1.: En la sobredosis por paracetamol es importante obtener los niveles plasmáticos y valorar éstos en función del tiempo de la ingesta (los resultados pueden comprobarse en tablas diseñadas al efecto). Esto permite evaluar el riesgo del sujeto de presentar un daño hepático significativo- El uso de N-acetilcisteína dentro de las primeras 8 horas tras la ingesta es útil para reducir el efecto tóxico del paracetamol (dosis de choque de 140 mg/Kg, seguido de dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas, hasta un total de 17 dosis.

A-2-2: Retirada precoz del fármaco en casos de hepatitis inducidas por medicamentos.

B) TRASPLANTE HEPÁTICO:

Pese a que el desarrollo del trasplante ha supuesto un hecho muy trascendente en el pronóstico de los pacientes con fallo hepático fulminante, continúa siendo en la actualidad un problema clínico importante decidir qué pacientes deben ser trasplantados y en qué momento, ya que esta decisión debe contemplar la posibilidad de trasplantar a un paciente que no lo requiera porque podría tener una recuperación espontánea y, consecuentemente, sería sometido a un riesgo quirúrgico y por inmunosupresión innecesario, o, por el contrario, no dar la oportunidad de trasplante a alguien que no sobreviviría sin él. Una segunda cuestión es establecer correctamente en qué pacientes el trasplante estaría contraindicado (por daño cerebral irreversible, infección extrahepática activa). Basándose en los factores pronósticos antes comentados, se debe procurar no demorar la inclusión en lista activa de trasplante a alguien que lo requiera, dado que la escasez de órganos puede

hacer que éste llegue demasiado tarde, o aumentar el riesgo de que el paciente presente complicaciones que contraindique el mismo.

### C) TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES:

A lo largo de los últimos años se han ensayado diversos tipos de tratamientos (hemoperfusión, infusión de prostaglandinas E1, etc) en el tratamiento del fallo hepático fulminante con escasos resultados positivos. En la actualidad se trabaja sobre tratamientos experimentales cuyo objetivo es servir de puente hasta el trasplante hepático o hasta que el propio órgano afectado pueda recuperarse espontáneamente, e incluyen:

C-1. Xenotrasplantes: Se trabaja sobre el empleo de hígados no humanos como tratamiento puente hasta la disponibilidad de un hígado humano. En la actualidad están pendiente de resolver problemas como el rechazo o la posible transmisión de enfermedades de animales al ser humano.

C-2: Uso de dispositivos hepáticos bioartificiales (hígado artificial). Son dispositivos que constan de un cartucho de soporte que contienen líneas celulares hepáticas de animales o humanas sobre las que se perfunde de forma extracorpórea el plasma del paciente. Los estudios realizados indican que estos dispositivos podrían mejorar la encefalopatía y la coagulopatía del paciente, aunque no se ha demostrado aun que prolongue la supervivencia.

C-3. Trasplante de hepatocitos. Los estudios preliminares parecen indicar que esta técnica podría ser de utilidad en el manejo de los pacientes con fallo hepático fulminante, pero requieren investigaciones adicionales.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6 : 288-294.
2. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993; 342: 252-253.
3. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275.
4. Gimson AES, White YS, Eddleston ALWF et al. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B and non-A, non-B. *Gut* 1983; 24: 1194-1198
5. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112: 381-382
6. Hanson CA, Sutherland DE, Snover DC. Fulminant hepatic failure in an HbsAg carrier renal transplant patient following cessation of immunosuppressive therapy. *Transplantation* 1985; 39: 311-312.
7. Lyang TJ, Jeffers L, Reddy RK, et al. Fulminant or subfulminant nonA, nonB viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 640-643.
8. Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroeneterology* 1994; 107: 189-195.
9. Villamil FG, Hu KQ, Yu CH et al. Detection of hepatitis C virus with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 22: 1379-1386

10. Yoshiba M, Dehara K, Inoue K et al. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994; 19: 829-835
11. Phillips MJ, Blendis LM, Powell S, et al. Syncytial giant-cell hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 455-460.
12. Langnas AN, Markin RS, Cattral MS, Naides SJ. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology* 1995; 22: 1661-1665
13. Feranchak AP, Tyson RW, Narkewicz MR et al. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis. Orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver transpl Surg* 1998; 4: 469-476.
14. Klein AS, Hart J, Brems JJ et al. Amanita poisoning treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989; 86: 187-193.
15. Zafrani ES, Leclerc B, Vernant JP et al. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983; 3: 428-432.
16. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 59-64
17. Stampfl DA, Muñoz SJ, Moritz MJ et al. Heterotopic liver transplantation for fulminant Wilson's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1834-1836
18. Ede Rj, Williams R. Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 107-118.
19. Blei AT, Olafsson S, Websten S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993; 341: 157-158.

20. Canalese J, Gimson AES, Davis C et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23: 625-629.
21. Rolando N, Harvey F, Brahm J et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11: 49-53
22. Bihari DJ, Gimson AES, Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 119-128.
23. Tsubouchi H, Hirono S, Gohda E et al. Clinical significance of human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1989; 9: 875-881
24. Tygstrup N, Ranek L. Assessment of prognosis in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986; 6:129-137.
25. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
26. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 337-341.
27. Schafer Df, Shaw BW. Fulminant hepatic failure and orthotopic liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 189-194.
28. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, et al. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 96: 1583-1588.
29. Makowka I, Cramer DV, Hoffman A et al. The use of a pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995; 59: 1654-1659

30. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446-1451.
31. Riordan SM, Williams R. Extracorporeal support and hepatocyte transplantation in acute liver failure and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 757-770.
32. Habibullah CM, Syed IH, Qamar A et al. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1994; 58: 951-952
33. Nyberg SL, Misra SP. Hepatocyte liver-assist system – a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 765-771.
34. Bernuau J, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. In McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M and Rodés J eds. *Textbook of clinical hepatology*. New York. Oxford University Press, 1991: 923-942.
35. Douglas DD, Rakela J. Fulminant hepatitis. In Kaplowitz ed. *Liver and biliary diseases*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1996: 317-327.

## CUESTIONARIO

1. Señale cuál de los siguientes hechos no forma parte del concepto de fallo hepático fulminante.
  - A) Deterioro agudo de la función hepática.
  - B) Frecuentemente se produce por necrosis masiva del parénquima hepático.
  - C) Su etiología puede ser diversa.
  - D) Se considera este concepto en pacientes que padecen una hepatopatía crónica.
  - E) Su pronóstico es grave
  
2. Señale cuál de los siguientes términos define el síndrome de fallo hepático fulminante.
  - A) Inicio de la ictericia en las dos primeras semanas del cuadro.
  - B) Inicio de ascitis masiva en las cuatro primeras semanas del cuadro.
  - C) Inicio de la encefalopatía entre las semanas 1 y 12 tras el comienzo de la ictericia.
  - D) Inicio de la encefalopatía entre el 6º y 12º mes tras el comienzo de la ascitis.
  - E) Disminución de la actividad de protrombina en los 6 primeros meses.
  
3. Con relación al valor pronóstico del momento de inicio de la encefalopatía en el fallo hepático fulminante, señale lo correcto.
  - A) La supervivencia espontánea es mayor en los fallos hepáticos subagudos (comienzo de encefalopatía entre 5ª y 12ª semana).
  - B) La supervivencia espontánea es mayor en los fallos hepáticos agudos (comienzo de encefalopatía entre 2ª y 4ª semana).
  - C) La supervivencia espontánea es mayor en los fallos hiperagudos (comienzo de encefalopatía en la 1ª semana).
  - D) El pronóstico es igual en todos los casos.
  - E) Todas son falsas.
  
4. En la definición del fallo hepático fulminante algunos autores utilizan parámetros cuantitativos. Señale cuál/es de los siguientes son correctos:
  - A) Cifras máximas de transaminasas.
  - B) Cifras máximas de bilirrubina.
  - C) Reducción de la actividad de protrombina a menos del 50 % del teórico.

- D) Descenso de los valores de factor V a menos del 50 % teórico.
- E) C y D son correctas.
5. Señale cuál de las siguientes no se considera causa de fallo hepático fulminante.
- A) Hepatitis víricas.
- B) Sobredosis por paracetamol.
- C) Intoxicación por setas del género Amanita.
- D) Intoxicación por tetracloruro de carbono.
- E) Todas son causas de fallo hepático fulminante.
6. Señale cual/es de los siguientes son mecanismos de lesión en el fallo hepático fulminante.
- A) Lesión celular mediada inmunológicamente.
- B) Lesión celular por toxicidad directa.
- C) Lesión hepatocelular isquémica.
- D) Todas son verdaderas.
- E) Todas son falsas.
7. De las hepatitis víricas clásicas, indique cuál tiene mejor pronóstico en su evolución natural cuando cursa como un fallo hepático fulminante.
- A) Hepatitis A.
- B) Hepatitis B aislada.
- C) Hepatitis C.
- D) Hepatitis B y delta.
- E) Hepatitis E.
8. De las hepatitis víricas clásicas, indique cuál es la que tiene más probabilidad de presentar un curso clínico fulminante.
- A) Hepatitis A.
- B) Hepatitis B aislada.
- C) Hepatitis C.
- D) Hepatitis delta en coinfección con el virus B.
- E) Hepatitis E en el conjunto de la población.

9. En relación con la hepatitis aguda por virus E, ¿qué circunstancia aumenta el riesgo de evolución como una hepatitis fulminante?.
- A) Cuando afecta a niños.
  - B) Cuando afecta a ancianos.
  - C) Cuando afecta a embarazadas.
  - D) Cuando afecta a adultos.
  - E) Es igual en todos los casos.
10. En cuál de las siguientes causas de hepatitis fulminante el daño hepatocitario es mediado inmunológicamente.
- A) Sobredosis de paracetamol.
  - B) Intoxicación por setas.
  - C) Hepatitis por herpes virus.
  - D) Hepatitis B.
  - E) Síndrome de Budd-Chiari.
11. Señale lo incorrecto en relación a la hepatitis aguda fulminante por virus B.
- A) Afecta aproximadamente al 1 % de los casos.
  - B) La coinfección por virus delta aumenta el riesgo de evolución fulminante.
  - C) La sobreinfección por virus delta aumenta el riesgo de evolución fulminante.
  - D) El diagnóstico se realiza exclusivamente mediante la detección del antígeno de superficie del virus (HbsAg).
  - E) El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos frente al core del virus B de clase Ig M (antiHBc Ig M).
12. Indique lo correcto respecto a la hepatitis fulminante por sobredosis de paracetamol.
- A) Se requieren dosis superiores a 100 gr. Para que se produzca.
  - B) Solo afecta a ancianos y alcohólicos.
  - C) La administración precoz de N-acetilcisteína reduce el riesgo de hepatotoxicidad.
  - D) En ninguna circunstancia puede producirse toxicidad con dosis menores a 12 grs.
  - E) Todas son falsas.

13. En relación a las hepatitis por fármacos, indique lo verdadero.
- A) Se producen por mecanismos inmunoalérgicos o por toxicidad directa por el fármaco o de alguno de sus metabolitos.
  - B) El riesgo de progresión a fallo hepático fulminante es mayor en las hepatitis ictericas por medicamentos que en las hepatitis ictericas víricas.
  - C) La no suspensión del fármaco tras la ictericia incrementa el riesgo de evolución como hepatitis fulminante.
  - D) Todas son verdaderas.
  - E) Todas son falsas.
14. Ante un paciente joven, con signos de fallo hepatocelular, anemia hemolítica, marcadores virales negativos y transaminasas moderadamente altas, ¿ qué enfermedad debemos sospechar?.
- A) Hepatitis A seronegativa.
  - B) Hepatitis criptogénica.
  - C) Intoxicación por setas.
  - D) Enfermedad de Wilson (hepatitis aguda fulminante)
  - E) Ninguna de ellas.
15. Señale algunas de las enfermedades que se relacionan con la presencia de microesteatosis en la biopsia hepática y pueden cursar como un fallo hepático agudo.
- A) Esteatosis aguda del embarazo.
  - B) Síndrome de Reye
  - C) Hepatitis por valpróico.
  - D) Todas ellas.
  - E) Ninguna es correcta.
16. Señale cuál de las siguientes signos no lo encontramos nunca en pacientes con fallo hepático fulminante.
- A) Encefalopatía hepática.
  - B) Ascitis.
  - C) Ictericia.
  - D) Fetor hepático.
  - E) Todos ellos los podemos encontrar.

17. En relación a las alteraciones analíticas que podemos encontrar en el fallo hepático fulminante, señale lo incorrecto
- A) Las transaminasas pueden estar moderadamente elevadas y haber un fallo hepático fulminante en cuadros como la enfermedad de Wilson o el síndrome de Reye.
  - B) La hiperbilirrubinemia severa ( $> 18$  mg/dl) de ha asociado con mal pronóstico en el fallo hepático fulminante.
  - C) La elevación de las transaminasas por encima de 1000 UI se asocia a mal pronóstico en el fallo hepático fulminante.
  - D) La disminución de la actividad de protrombina (por debajo del 50% teórico) es frecuente en el FHF.
  - E) La concentración de albúmina sérica baja en el FHF.
18. Señale cuál de las siguientes se considera una complicación frecuente y de elevada mortalidad en el fallo hepático fulminante.
- A) El tromboembolismo pulmonar.
  - B) El infarto agudo de miocardio.
  - C) La encefalitis esclerosante subaguda
  - D) El edema cerebral.
  - E) Ninguna de ellas.
19. En relación a las infecciones del paciente con fallo hepático fulminante, señale lo correcto.
- A) Las infecciones son frecuente y tienen alta mortalidad.
  - B) Son favorecidas por alteraciones funcionales en el Kupffer, opsoninas y sistema de complemento que presentan estos pacientes.
  - C) El uso de catéteres y sondas en las UCIs es un factor de riesgo.
  - D) En los grados avanzados de encefalopatía el riesgo de neumonía por broncoaspiración es alto.
  - E) Todas son correctas.
20. En el manejo terapéutico del edema cerebral del paciente con fallo hepático fulminante, señale qué maniobras terapéuticas se consideran de utilidad.
- A) Manitol al 20 % intravenoso.
  - B) Corticoides.
  - C) Hiperventilación.

D) Tiopental en casos refractarios.

E) A y D.

21. En el tratamiento general de los pacientes con fallo hepático fulminante, indique cuál de las siguientes no considera una medida correcta.

A) Control del edema cerebral con manitol al 20 %.

B) Intubación orotraqueal en pacientes con encefalopatía grado IV.

C) Control de las hipoglucemias con soluciones glucosadas en perfusión.

D) Corrección de las hemorragias por trastornos de la coagulación con trasfusión de plasma fresco y/o plaquetas.

E) Todas son correctas.

22. Indique lo falso en relación con el trasplante hepático en el fallo hepático fulminante.

A) Es una medida inespecífica y experimental en la actualidad.

B) Hay que hacerlo siempre y en todos los casos de fallo hepático fulminante.

C) No hay que plantearlo si en el centro donde se atiende al paciente no se realizan trasplantes.

D) No hay que hacerlo en ningún caso de fallo hepático fulminante porque la mortalidad del trasplante es mayor.

E) Todas son falsas.

23. ¿Cuál de las siguientes técnicas se están investigando en la actualidad para servir de puentes al trasplante o a la recuperación espontánea en el fallo hepático fulminante?

A) Xenotrasplante.

B) Hígado artificial.

C) Trasplante de hepatocitos.

D) Todas ellas.

E) Ninguna de ellas.

24. Señale cuál de los siguientes se considera el signo de peor pronóstico en el fallo hepático fulminante por sobredosis de paracetamol.

- A) Acidosis metabólica severa.
- B) Anemia grave.
- C) Trombopenia grave.
- D) Hipertransaminasemia severa.
- E) Fiebre.

25. Señale cuál de los siguientes no se consideró un factor de mal pronóstico en la supervivencia del fallo hepático fulminante por causas diferentes a la intoxicación por paracetamol en el estudio de O'Grady.

- A) Los causados por fármacos, tóxicos o de causa no determinada.
- B) Cuando afecta a niños pequeños o ancianos.
- C) Cuando la bilirrubina alcanza cifras superiores a 18 mg/dl.
- D) Cuando el tiempo de protrombina es superior a un INR de 3.5.
- E) Cuando las transaminasas superan las 1000 UI/ml.