

11224

5  
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE EN  
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO  
P R E S E N T A  
DR. HUMBERTO GALLEGOS PEREZ



**IMSS**

MEXICO, D. F.

**JULIO 93**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAGINA
<i>INTRODUCCION</i>	1
<i>PACIENTES Y METODO</i>	2
<i>RESULTADOS</i>	6
<i>DISCUSION</i>	8
<i>TABLA I</i>	14
<i>TABLA II</i>	15
<i>TABLA III</i>	16
<i>TABLA IV</i>	17
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	18

## **INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE**

### **INTRODUCCION.**

La Insuficiencia Hepática Fulminante (IHF) es un síndrome clínico con una presentación aguda que tiene una repercusión multisistémica y que se asocia a una mortalidad elevada (1-3). En la actualidad se acepta la definición propuesta por Trey, que la establece como un " Síndrome clínico de insuficiencia hepatocelular grave, potencialmente reversible que se presenta en ausencia de enfermedad hepática preexistente y que se caracteriza por encefalopatía o coma hepático que se presenta en las primeras ocho semanas de iniciados los síntomas" (4).

La etiología es diversa ya que se ha reportado asociada con infecciones virales, secundaria a intoxicaciones por medicamentos, hongos, venenos y " golpe de calor " entre otros (5-8). Su curso clínico es impredecible y el pronóstico dependerá fundamentalmente del apoyo organofuncional que se brinde en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (9,11).

Debido a que se trata de un síndrome con una elevada mortalidad, en la UCI del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepulveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI decidimos establecer un protocolo de manejo con el fin de mejorar la sobrevivencia del paciente y acumular y sistematizar experiencia que sirva como una base para crear proyectos de investigación (12,13).

Este informe resume la experiencia clínica obtenida durante 36 meses con este protocolo de tratamiento.

#### **PACIENTES Y METODO:**

Durante el periodo comprendido de agosto de 1989 a abril de 1992 ingresaron a la UCI diez pacientes que cumplieron los criterios de Trey para IHF, todos ellos presentaban encefalopatía hepática grado III o IV de la clasificación de Trey, y requirieron de monitoreo intensivo y apoyo organofuncional en algunas de sus modalidades.

El tratamiento se dirigió a las complicaciones ya conocidas de la IHF y fué el siguiente:

Ante la imposibilidad de llevar a cabo en aquel entonces un monitoreo continuo de la presión intracraneana para tratamiento del edema cerebral, se efectuó valoración clínica-neurológica continua con especial atención en los signos clínicos que sugirieran la presencia de esta complicación, como postura de descerebración, hipertensión arterial sistémica, anormalidades de los reflejos pupilares y alteraciones de las funciones del tallo cerebeal, así mismo se efectuó tomografía computada de craneo (TCC) y electroencefalografía (EEG) para complementación diagnóstica. El tratamiento del edema cerebral consistió en elevación de la cabeza a 20 grados y posición neutra de la misma para un adecuado drenaje del sistema venoso cerebral, hiperventilación y uso de manitol al 20 % en "bolos" endovenosos de acuerdo a valoración clínica, tomográfica y electroencefalográfica de acuerdo a criterios ya establecidos (14,15).

Los pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda asociada a acidosis metabólica, sobrecarga de líquidos, síndrome urémico, hipercalemia o una combinación de estas se sometieron a hemodialisis.

Todos los pacientes recibieron en forma profiláctica ranitidina y vitamina K endovenosa.

El tratamiento del sangrado de aparato digestivo alto y la coagulación intravascular diseminada consistió en suplemento exógeno de concentrados globulares, plasma y crioprecipitados.

La ventilación mecánica asistida se empleó en la disfunción ventilatoria de origen central y para tratamiento de las complicaciones intrínsecas intrapulmonares como neumonías y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA). Los periodos de hipoglucemia (glucemia menor de 60 mg/dl) se trataron con glucosa hipertónica en forma convencional; El apoyo nutricional parenteral total se administró solo hasta la recuperación total del coma hepático en los pacientes que sobrevivieron. Se administró flumazenil endovenoso bajo control electroencefalográfico en cuatro pacientes con encefalopatía con el objeto de revertir esta.

Dos pacientes se sometieron a plasmaféresis con el fin de disminuir los mediadores endógenos productores de encefalopatía hepática.

Se registraron el tipo y número de complicaciones durante el curso clínico de la enfermedad. A todos los pacientes se les realizó estudio histopatológico de hígado por medio de biopsia hepática durante su evolución intrahospitalaria o estudio postmortem en los casos que no sobrevivieron. Los estudios de laboratorio incluyeron serología para hepatitis viral y laboratorio de rutina incluyendo pruebas de coagulación con dilución con plasma y salina, fibrinógeno y dímero "D".

El uso de antimicrobianos en los pacientes con foco infeccioso documentado fué de acuerdo a los resultados de el rastreo microbiológico.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, ingresaron diez pacientes, nueve mujeres y un hombre, con un promedio de edad de 33 años con límites de 21 a 61 años.

La serología para hepatitis "B" y "A" fué negativa en todos los casos, la etiología mas frecuente fué la exposición a halotano como se muestra en la Tabla I, y los resultados de laboratorio mas relevantes en la Tabla II. El promedio de dias desde el inicio de los síntomas hasta el desarrollo de encefalopatía hepática grado IV fué de nueve dias, con límites de tres a 24 dias. La mortalidad global fué de 70 % con un promedio de sobrevivida para los pacientes que fallecieron de 13.5 dias con límites de dos a 35 dias.

Las complicaciones por orden de frecuencia se muestran en la Tabla III.

El estudio histopatológico de hígado reportó necrosis hepatocelular masiva (lesión tipo I) (16) en los pacientes con toxicidad por halotano e isoniacida, así como en el caso de isquemia hepática prolongada secundaria a choque hipovolémico, este tipo de lesión se asoció con una elevación acentuada y temprana de las aminotransferasas, seguida de una colestasis intensa. Las dos pacientes con hígado graso agudo del embarazo mostraron en el estudio histopatológico infiltración grasa microvesicular sin desplazamiento del núcleo del hepatocito (lesión tipo II) que se acompañó de una elevación menos acentuada de las aminotransferasas y bilirrubinas.

Las causas de muerte mas frecuentes fueron edema cerebral en dos casos, sepsis y falla orgánica múltiple en dos casos, SIRPA en uno e indeterminado en dos casos restantes.

En los casos de sépsis comprobada los gérmenes aislados fueron streptococcus faecalis, E. coli y candida sp.

## DISCUSION

Nuestro informe confirma la elevada mortalidad y la gran afección multiorgánica asociada a IHF, como ya se ha reportado (17-19).

En nuestra serie destaca como principal causa de IHF la toxicidad a medicamentos con un 70 % de los casos, en donde resaltan como agentes etiológicos el halotano con seis casos e isoniacida con un caso, lo que contrasta con la mayoría de reportes europeos y americanos que documentan como principal causa de IHF a los virus de la hepatitis "B y No A no B" con una prevalencia del 60 al 75 % de todos los casos (20,21).

De acuerdo a nuestros resultados, la IHF secundaria a halotano en nuestra unidad ocupa el primer lugar como agente etiológico de este síndrome. Esto se podría explicar en parte por la elevada frecuencia de su administración en nuestro medio; lo que contrasta con la disminución en su uso como agente anestésico en otros países debido a la introducción de otros agentes como el enflurano y el isoflurano que indudablemente ofrecen algunas ventajas clínicas pero que desafortunadamente debido a que su costo es mayor, su uso no se ha generalizado (22).

Es importante considerar que la IHF secundaria a toxicidad por otros medicamentos como el paracetamol (que aparentemente en México no es significativa) y que en Gran Bretaña ocupa el primer lugar como causa de IHF (9), contribuyan a las diferencias en los resultados entre nuestra serie y lo reportado en la literatura médica.

El diagnóstico de IHF secundaria a toxicidad por halotano en nuestra serie se estableció por exclusión de acuerdo a criterios previamente establecidos, ya que no existe hoy en día una prueba diagnóstica específica (23-25). El análisis de cada uno de estos casos corroboró que en todos ellos el síndrome de IHF se presentó en el postoperatorio de cirugía electiva no complicada bajo anestesia con halotano, se descartó el uso perioperatorio de otras drogas con potencial hepatotóxico, así como complicaciones transoperatorias como hipotensión arterial sistémica o hipoxemia. La edad promedio en estos pacientes fué de 33 años, y destaca además un biotipo endomórfico en todos ellos.

La IHF secundaria a toxicidad por isoniacida es rara (26), algunos autores destacan la poca frecuencia de su presentación, pero es razonable esperar un incremento en ella debido al uso generalizado de este medicamento en la profilaxis y tratamiento de la tuberculosis, debido a la reaparición de esta enfermedad aún en países industrializados, y al incremento progresivo de pacientes con factores de riesgo para adquirirla, como lo son edad avanzada, enfermedades degenerativas y algún tipo de inmunosupresión por cancer, drogas citotóxicas, uso de esteroides o SIDA. En la actualidad no se cuenta con una prueba diagnóstica o marcadores específicos para IHF secundaria a toxicidad por isoniacida, y su diagnóstico debe de establecerse con base en los antecedentes de exposición al fármaco y por exclusión de otras etiologías (27).

En dos de nuestros casos se estableció el diagnóstico de IHF secundaria a hígado graso agudo del embarazo por biópsia hepática, ambas sobrevivieron al evento.

Observamos que a pesar de la inducción del parto en forma temprana, el curso clínico de la enfermedad no se modificó y la evolución fué tórpida caracterizada por disfunción orgánica múltiple que requirió de apoyo orgánico avanzado en la UCI. La sobrevivencia de estas dos pacientes apoya reportes recientes que mencionan que la mortalidad de este subgrupo de pacientes con IHF ha disminuido considerablemente (28,29).

La IHF debida a isquemia prolongada es una entidad reconocida, que generalmente se presenta después de choque hipovolémico prolongado, en nuestra serie contribuyó con un solo caso. Estos casos se observan con frecuencia en las UCI de traumatología después de la reanimación de pacientes con hipovolemia profunda.

A pesar de que en los diez pacientes se sospecho sépsis, intercurrente, solo en cuatro de ellos fué posible documentarla por medio del rastreo microbiológico.

El patrón hemodinámico de los enfermos fué de hiperdinámia cardiocirculatoria, caracterizado por resistencias vasculares sistémicas abatidas con un gasto cardiaco elevado; Este podría ser atribuido a la permeación por toxinas bacterianas de aparato digestivo hacia la vena porta con el subsecuente paso de estos productos bacterianos y otros mediadores a la circulación sistémica, lo que explicaría la frecuente asociación a hemocultivos negativos (30).

Debido al gran número de complicaciones asociadas a la IHF y que hasta el momento actual el manejo intensivo de las complicaciones es la base del tratamiento, proponemos que este tipo de pacientes deben ingresar en forma temprana a la UCI de preferencia en encefalopatía hepática grado I o II, para recibir los beneficios de un monitoreo intensivo y planear con anticipación las estrategias del manejo del caso en particular.

En conclusión, cuando el hígado falla en forma aguda, no existe un órgano o sistema de la economía en donde no repercutan las consecuencias, por lo que creemos que el perfeccionamiento de las nuevas modalidades de soporte hepático avanzado como plasmaféresis, hemofiltración postdilución, hemocarboperfusión y el trasplante hepático, aunados al refinamiento de las técnicas de monitoreo intensivo en UCI como medición de la presión intracraneana, electroencefalografía dinámica, y potenciales evocados de tallo cerebral (31-38) permitirán sin duda entender mejor la fisiopatología de este síndrome y mejorar la sobrevivencia de estos enfermos que tienen la posibilidad de recuperarse "ad integrum" e integrarse a una vida productiva plena y sin secuelas.

**TABLA 1.**

	<b>ETIOLOGIA</b>
<b>HIGADO GRASO AGUDO DELEMBARAZO.</b>	<b>2 PACIENTES.</b>
<b>TOXICIDAD POR HALOTANO.</b>	<b>6 PACIENTES.</b>
<b>ISQUEMIA HEPATICA PROLONGADA (CHOQUE HIPOVOLEMICO PROLONGADO).</b>	<b>1 PACIENTE.</b>
<b>TOXICIDAD POR ISONIACIDA.</b>	<b>1 PACIENTE.</b>

TABLA II

EXAMENES DE LABORATORIO.

	PROMEDIO	LIMITES
BILIRRUBINAS TOTALES.	28.15 mg/dl	(14-55)
TIEMPO DE PROTROMBINA.	50 "	(34 A > 1')
TRANSAMINASAS:		
TGO.	820 U/L	(159-2950)
TGP.	1376 U/L	(82-4970)
FOSFATASA ALCALINA.	375 U/L	(150-550)

TABLA III.

	COMPLICACIONES
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.	6 PACIENTES *
SANGRADO GASTROINTESTINAL.	4 PACIENTES
SEPSIS.	4 PACIENTES **
EDEMA CEREBRAL.	3 PACIENTES
HIPOGLUCEMIA.	4 PACIENTES ***
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA.	3 PACIENTES
PANCREATITIS.	2 PACIENTES
SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA DEL ADULTO.	1 PACIENTE

\* TRES PACIENTES RECIBIERON TRATAMIENTO  
CON HEMODIALISIS.

\*\* TRES NEUMONIAS, UN ABSCESO INTRAABDOMINAL  
CON FASCITIS NECROZANTE DE PARED ABDOMINAL

\*\*\* GLUCEMIA MENOR DE 60 mg/dl.

CASO		GENERO/ ANTECEDENTES	ENCEFALOPATIA	COMPLICACIONES	CAUSA DE LA
EDAD			HEPATICA. G IV		MUERTE
1	35 F	ATONIA UTERINA POSPARTO, CHOQUE HIPOVOLEMICO. HISTERECTOMIA Y LIGADURAS DE HIPOGASTRICAS.	3	IRA, HIPOGLUCEMIA CID, STDA, SEPSIS (FASCITIS NECROZAN TE DE HERIDA QUIRURGICA) PANCREATITIS EDEMA CEREBRAL.	SEPSIS SIRPA
2	36 F	COLECISTECTOMIA CON HALOTANO	24	IRA, CID, STDA HIPOGLUCEMIA EDEMA CEREBRAL.	EDEMA CEREBRAL.
3	29 F	LAMINECTOMIA L4-L5 Y L5-S1 CON HALOTANO	6	STDA, NEUMONIA	SOBREVIVIO
4	26 F	COLESISTECTOMIA CON HALOTANO	12	IRA, NEUMONIA	INDETERMINADA
5	21 F	AMIGDALECTOMIA CON HALOTANO	4	IRA, HIPOGLUCEMIA STDA, EDEMA CEREBRAL	EDEMA CEREBRAL.
6	61 F	TB, TRATAMIENTO CON ISONIACIDA Y RIFAMPICINA	15	HIPOTENSION REFRACTARIA NEUMONIA	INDETERMINADA
7	30 F	HGAE	9	EDEMA CEREBRAL ABSCESOS INTRA- ABDOMINALES HIPOGLUCEMIA PANCREATITIS, IRA CID, STDA	SOBREVIVIO
8	25 F	HGAE	8	IRA, NEUMONIA STDA	SOBREVIVIO
9	30 M	PO, DESPRENDIMIEN TO DE RETINA	8	CID, NEUMONIA STDA	CHOQUE SEPTICO
10	56 F	PO, COLECISTECTO- MIA	11	NEUMONIA BASAL DERECHA, IRA	CHOQUE SEPTICO

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jones EA, Bergasa NV. Fulminant Hepatic Failure. En: Taylor RW y Shoemaker W, editores. Critical Care State of the art Volume 12, The Society of Critical Care Medicine. Fullerton, California, 1991.
- 2.- Katelaris PH, Jones BD, Fulminant Hepatic Failure. Med Clin North Am 1989;73:955-971.
- 3.- Rakela J, Lange S, Ludwig J, Baldus W. Fulminant hepatitis: Mayo clinical experience with 34 cases. Mayo Clin Proc 1985;60:289-292.
- 4.- Trey C: The fulminant hepatic failure surveillance study: Brief review of the effects of presumed etiology and age on survival. Can Med Assoc J 1972; 106 (suppl) 525-527.
- 5.- Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug Induced Liver disease. Med Clin North Am 1989;73:775-792.
- 6.- Zafrani ES, Pinaudeau Y, Dhumeaux D. Drug Induced Vascular Lesions of the Liver. Arch Intern Med 1983; 143:495-502.
- 7.- Capocaccia L, Angelico M. Fulminant Hepatic Failure Clinical features, etiology, epidemiology and current management. Digest Dis Sci 1991;36:775-779.
- 8.- Berk PD, Popper H. Fulminant Hepatic Failure. Am J Gastroenterol 1978;69:349-400.
- 9.- Hughes RD, Wendon J, Gimson AE. Acute Liver Failure. Gut suppl 1991 S86-S91.
- 10.- Williams R, Alexander ES. Intensive Liver Care and Management of Acute hepatic Failure. Digest Dis Sci 1991;36:820-826.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 11.- Brems JJ, Haitt JR, Ramming KP, Baldrich JQ, Busuttill RW. Fulminant Hepatic Failure: The Role Of Liver Transplantation as Primary Therapy. Am J Surg 1987;154:137-141.
- 12.- Eid-Lidt G, Diaz de León PM, Deseano EJ, Castañón-González JA, Reyes B. Uso del flumazenil en el tratamiento de la encefalopatía hepática secundaria a insuficiencia hepática aguda. (reporte de dos casos) Gaceta Médica de México. En prensa.
- 13.- Castañón-González JA, Gallegos-Pérez H, Vazquez DG, Hernández PG, Eid-Lidt G. Acute Fatty Liver of Pregnancy. Deliver does not always prevent the major complications of hepatic failure. Am J Gynecol Obstet, Enviado a publicación.
- 14.- Davenport A, Will EJ, Davison AM. Effect of posture on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with fulminant hepatic and renal failure after acetaminophen self-poisoning. Crit Care Med 1990;18:286-289.
- 15.- Canalese J, Gimson AE, Davis C, Meillon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. Gut 1982;23:635-629.
- 16.- Portmann B, Talbot IC, Day DW et al. Histopathologic changes in the liver following a paracetamol overdose. Correlation with clinical and biochemical parameters. J Pathol 1975;117:169.
- 17.- Sherlock Sheila A. Acute Fulminant Hepatic failure. En: Diseases of the Liver and Biliary System. seventh edition, editorial Blackwell, Oxford, 1986.
- 18.- Rueff B, Benhamou JP: Acute hepatic necrosis and fulminant hepatic failure. Gut 1973;14:805.
- 19.- Bihari D, Gimson AE, Waterson M, Williams R. Tissue hypoxia during fulminant hepatic failure. Crit Care Med 1985;13:1034-1039.

- 20.- Mathieson LR, Skovoj P, Nielson JO et al., Hepatitis Type A, B and non A, non B in fulminant hepatitis. Gut 1980;21:72-77.
- 21.- Gimson AE, White IS, Feddleston AL, Williams R. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B, and non A non B. Gut 1983;24:1194-1198.
- 22.- Stock JG, Strunin L. Unexplained hepatitis following halothane. Anesthesiology 1985;63:424-439.
- 23.- Simpson BR, Strunin L, Walton B. The halothane dilemma: A case for the defence. Br Med J 1971;4:96 100.
- 24.- Walton B, Simpson BR, Strunin L, Doniach D, Perrin J Appleyard AJ. Unexplained hepatitis following halothane. Br Med J 1976;1171-1176.
- 25.- Elliot RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. Br J Anaesth 1993;70:339-348.
- 26.- Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: A review of available information. Am Rev Respir Dis 1992;145:494-497.
- 27.- Vanderhoof JA, Ament ME. Fatal hepatic necrosis due to isoniazid chemoprophylaxis in a 15 year-old girl. J Pediatr 1976;88:867-868.
- 28.- Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. N Engl J Med 1985;313:367-370.
- 29.- Mable WC. Acute fatty liver of pregnancy. Crit Care Clin 1991;7:799-808.
- 30.- Manthous CA, Schmidt GA, Kemp R, Wood LD. Fulminant Hepatic Failure treated with antiendotoxin antibody. Crit Care Med 1992;20:1617-1619.

- 31.- Schafer DF, Pappas SC, Brody LE, Jacobs R, Jones EA. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. I. Sequential Changes and comparisons with drug-induced comas. *Gastroenterology*;1984;86:540-545.
- 32.- O'Brien CJ, Wise RJ, O'Grady JG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987;28:93-95.
- 33.- O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknel A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94:1186-1192.
- 34.- Berk PD, Goldberg JD. Charcoal hemoperfusion, Plus ça change, plus c'est la même chose. *Gastroenterology* 1988;84:1228-1230.
- 35.- Rakela J, Kurtz SD, McCarthy JT, Krom RA, Baldus W, McGill D, Perrault J, Milliner DS. Postdilution hemofiltration in the management of acute hepatic failure: A pilot study. *Mayo Clin Proc* 1988;63:113-118
- 36.- Redeker AG, Yamahiro HS. Controlled trial of exchange transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet* 1973;6:3-6.
- 37.- Peleman RR, Gavalier JS, Vanthiel DH, Esquivel C, Gordon R, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults. *Hepatology* 1987;7:484-489.
- 38.- Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Sastaing D, Bernuau J, Rueff B, Benjamou JP. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:337-341.
- 39.- Brems JJ, Hiatt JR, Ramming KP, Quiñones WJ, Busuttill RW. Fulminant hepatic failure: The role of liver transplantation as primary therapy. *Am J Surg* 1987;154:137-141.