

# Manejo de la falla hepática fulminante

## Experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá

Luz P. Umaña, Gustavo A. Quintero, Rafael C. Botero

**La falla hepática fulminante (FHF) conlleva una mortalidad muy elevada en todas las series informadas a nivel mundial, a pesar de un tratamiento médico enérgico, por lo cual en muchos casos debe recurrirse al trasplante ortotópico de hígado (TOH). Se presenta la experiencia en el manejo de la FHF en la Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) entre mayo de 1988 y mayo de 1989 con nueve casos que fueron tratados utilizando un protocolo de manejo. La mortalidad en nuestra serie fue de 66%, incluyendo un caso que requirió TOH y tres que fallecieron esperando donante. Es llamativa la alta frecuencia de hepatitis viral en la etiología de FHF en este grupo.**

### INTRODUCCION

La falla hepática aguda (FHA) se define como el deterioro rápido y progresivo de la función hepática, producida en la mayoría de los casos por una lesión hepática aguda, por ejemplo la hepatitis viral sintomática. En un menor porcentaje de los casos la FHA es la primera manifestación de una lesión hepática-crónica que ha permanecido asintomática por un número indeterminado de años. De acuerdo con nuestras observaciones, la definición de FHF que mejor se ciñe a la realidad clínica es la de Betpuau y cols (1), quienes la definen como FHA complicada por encefalopatía portosistémica dentro de las dos primeras semanas después de la instauración de la sintomatología. Esta entidad conlleva una mortalidad entre 60% y 95% de

acuerdo con lo informado en las diferentes series.

El análisis etiológico basado en la revisión de la literatura (1-6) y en nuestra experiencia, demuestra que la hepatitis viral aguda es la causa más importante de FHF o subfulminante. Entre los virus productores de hepatitis, el causante más frecuente de FHF es el de la hepatitis B (HBV) y en segunda instancia el de la hepatitis C (HCV) (1). La hepatitis A fulminante es una entidad poco frecuente y cuando se presenta generalmente es de buen pronóstico, con tasa de supervivencia por encima de 40%. Otras causas menos frecuentes pero que deben tenerse en cuenta son la hepatitis delta (D), la hepatitis por varicela (7), la inducida por drogas o tóxicos, la necrosis hepática isquémica, la enfermedad venoclusiva del hígado, el síndrome de Budd-Chiari (8), la infiltración maligna primaria o metastásica del hígado (9-10), la enfermedad de Wilson (11), la esteatosis microvesicular (hígado graso del embarazo) (12), el síndrome de Reye (13) (esteatosis inducida por drogas), la hepatitis crónica activa autoinmune, la hepatitis B reactivada, el TOH, y la hepatectomía parcial (14).

Dada la alta mortalidad que conlleva la FHF se han propuesto múltiples métodos de soporte hepático artificial. Es bien conocida la complejidad de la función hepática, la cual ha sido suficientemente documentada en textos y revisiones. Basándonos en dichas observaciones se puede dividir el soporte hepático artificial en diferentes niveles de complejidad. El primero y más sencillo es el requerido para soporte del hígado en casos de FHF por drogas. En este caso el estímulo nocivo es único y el hígado conserva su potencial de regeneración. El segundo nivel corresponde a la FHF secundaria a hepatitis viral; debido a que por lo ge-

Drs. Juan P. Umaña, Gustavo A. Quintero y Rafael C. Botero; Departamentos de Cirugía y Medicina Interna (Hepatología); Instituto de Enfermedades Hepatobiliares; Fundación Santa Fe de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. G. A. Quintero, MD FACS.

neral los insultos pueden ser repetitivos, la complejidad del soporte requerido es mayor. Por último, tenemos el mayor de los desafíos en cuanto a requerimientos artificiales de suplencia: el soporte a largo plazo de la función hepática en casos de falla hepática por hepatopatía crónica. Con todos los tipos de soporte lo que se busca finalmente es proveer las sustancias necesarias y remover las toxinas para mantener viva a la persona hasta que el hígado enfermo haya tenido tiempo de regenerarse (15). En este punto cabe recalcar que los métodos existentes de soporte hepático artificial se encuentran en fase experimental y que sólo recientemente se iniciaron las pruebas clínicas.

El sistema de soporte hepático artificial más conocido es la hemoperfusión con carbón. De larga data se conoce la capacidad absorbente del carbón activado para remover toxinas. Desafortunadamente al utilizar el carbón para extraer sustancias tóxicas del suero de los pacientes en FHF se vio que tenía un efecto nocivo sobre las plaquetas y los leucocitos. Por este motivo se utilizaron "células" artificiales creadas con membranas de nitrato de celulosa, las cuales aislan el gránulo de carbón de los elementos formes de la sangre, permitiendo mientras tanto una adecuada remoción de los tóxicos. Las pruebas clínicas han demostrado que la hemoperfusión con carbón activado iniciada tempranamente (coma G III) en la FHF inducida por drogas o tóxicos incrementa significativamente la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, cuando se trata de un insulto viral este método no ha demostrado su efectividad. Otros sistemas de soporte hepático artificial son: la hemoperfusión con resina, la hemodiálisis, la hemofiltración, la plasmaféresis, la plasmafiltração y la albúmina con enzimas inmovilizadas en células artificiales (15).

## MATERIAL Y METODOS

Se revisan nueve casos tratados en la Unidad Hepatobiliar (UH) de la FSFB entre mayo de 1988 y mayo de 1989. En este estudio se incluyeron todos los pacientes que concordaban con nuestra definición de FHF.

El grado de encefalopatía se clasificó de acuerdo

do al estado clínico de los pacientes utilizando la categorización de Sherlock:

**Grado I:** Confusión con alteraciones de la personalidad.

**Grado II:** Somnolencia.

**Grado III:** Estupor con respuesta a estímulos dolorosos.

**Grado IV:** Coma profundo.

Los pacientes fueron manejados de acuerdo al siguiente protocolo:

1. Toda remisión fue aceptada en la UH de la FSFB, la mayoría en FHF con severo deterioro bioquímico de la función hepática. Las que requirieron ventilación mecánica fueron atendidas en las unidades de Cuidado Intensivo Quirúrgico o Médico de la Institución.

2. Si el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) era mayor de tres veces el valor normal, se aconsejaba la administración de plasma fresco congelado (PFC) antes del traslado y mantener una infusión de dextrosa durante el transporte con el fin de prevenir el desarrollo de hipoglicemia, con control estricto por dextrostix.

3. A todo traslado se le exigió una copia de la historia clínica del hospital remitente, con los resultados de los exámenes de laboratorio realizados.

4. Al arribo del paciente a la UH se realizó una historia clínica completa con énfasis en los siguientes aspectos: estado mental, grado de encefalopatía, signos de enfermedad hepática crónica, estado de hidratación, balance estricto de líquidos, glucometría al arribo, signos de sangrado espontáneo.

5. Fueron solicitados los siguientes análisis a

Tabla 1. FHF: Indicaciones para trasplante hepático.

Edad < 60 años.
Encefalopatía hepática avanzada: grado IH/IV mínimo 24 horas.
Billirrubinas y KPTT en franca elevación.
Ausencia de condiciones médicas o psiquiátricas intercurrentes.
Actividad cerebral comprobada por EEG
* La postura de descerebración y la falla renal no son consideradas contraindicaciones para trasplante.

todos los casos de FHF remitidos a nuestra unidad: cuadro hemático completo (CH), tiempo de protrombina (PT), PTT, plaquetas, tiempo y concentración de trombina (TCT), perfil renal, electrolitos, serología para hepatitis viral A y B, citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (EBV), y virus de inmunodeficiencia adquirida; así como anticuerpos (Ac) antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales. Títulos de leptospirosis, niveles de acetaminofen, perfil toxicológico, uroanálisis y urocultivo, hemocultivos, radiografía de tórax, electroencefalograma (EEG), gammagrafía dinámica del hígado, ultrasonido de vena porta y venas suprahepáticas, niveles séricos de amonio, cobre y ceruloplasmina.

6. **Tratamiento.** Destinado a proveer máximo soporte de la función hepática a prevenir o tratar problemas esperados. El paciente debe mantenerse levemente deshidratado para prevenir el edema pulmonar y cerebral. Los problemas esperados eran: deterioro del estado mental, hipoglicemia, síndrome htpatorrenal, sangrado, neumonía, pancreatitis oculta. Cambios en reflejos centrales: pulso, respiración, presión arterial que pueden sugerir herniación cerebral secundaria al edema cerebral.

7. **Manejo específico.** Dependió del grado de encefalopatía y de la función renal: a) Si el paciente estaba despierto y aun alerta, 30 ml de lactulosa cada hora hasta obtener una deposición diarreica; luego ajustar la dosis calculando aproximadamente cuatro deposiciones blandas en las 24 horas, sulfato de magnesio en enemas si el recto está lleno o no responde a la lactulosa. b) Si el paciente se encontraba estuporoso no se colocó sonda nasogástrica ni se administraron enemas hasta haberlo discutido con el hepatólogo. c) Infusión de dextrosa al 10% ó 50% dependiendo de niveles de glucometría. (Se requiere una vena central), d) Si el paciente está en falla renal aguda, la infusión debe hacerse con dextrosa al 50% entre 10 y 50 ml/h. e) PFC según necesidad para mantener el PTT < 3.5 veces el normal, f) Ranitidina 50 mg qid. En pacientes con falla renal aguda (FRA), se reduce la dosis a la mitad, g) Vitamina K a razón de 10 mg/día, IM.

8. **Manejo de líquidos.** Este va dirigido a mantener una diuresis adecuada (> 40 ml/hora) y la presión arterial. Para ello se hizo: máxima restricción de líquidos compatible con los objetivos enunciados. Se colocó sonda vesical y midió la diuresis horaria. Idealmente se monotorizó con línea venosa central. Las vías de acceso de elección son en su orden: disección de vena periférica, cateterización de vena yugular (interna o extetpa) por técnica de Seldinger. No debe utilizarse la vía subclavia por la mayor incidencia de complicaciones, y más aún en pacientes edematizados y con diátesis hemorrágica como son los pacientes con FHF.

En caso de deshidratación u oliguria se infundieron coloides así: PFC o Haemacel (e) en bolos de 200 ml por buretrol, buscando incremento en la diuresis o mejoría de los siguientes parámetros hemodinámicos: presión venosa central (PVC) 0 a 5 cm de agua, presión capilar arterial pulmonar (PCAP) 7 a 10 cm de agua. Una vez alcanzadas estas cifras se restringió de nuevo la infusión de líquidos y continuó el manejo de acuerdo con la diuresis horaria. Un catéter de Swan-Ganz se hace indispensable para el adecuado manejo de los LEV.

9. **Antibióticos.** En caso de fiebre, hipotermia o hipotensión inexplicada, se deben administrar 2 gr IV de cefoperazona previa toma de los respectivos hemocultivos.

10. **Monitoreo.** Observación neurológica horaria, glucometría cada dos horas. Diariamente: CH, PT, PTT, perfil completo de coagulación y Rx de tórax, hemocultivos en caso de fiebre, hipotermia o hipotensión, balance hídrico continuo, monitoreo hemodinámico estricto.

11. **Otras medidas.** Mantener el paciente en reposo y silencio absoluto, cabeza en alto, inmovilizar manos para evitar daños, mínima manipulación para evitar incrementos en la presión intracraneana, no sedación, monitoreo de presión intracraneana (PIC), soporte ventilatorio en caso de necesidad.

#### **Problemas específicos y su solución inmediata**

1. Si los requerimientos de PFC y dextrosa en agua destilada exceden el balance hídrico: colocar shunt de Scribner para hemofiltración continua

arterio-venosa (HCAV) (16) a razón de 50 a 100 ml/hora. 2. FRA establecida: hemodiálisis. 3. Aumento de la PIC (siempre con monitoreo de PIC): manitol al 20% 100 ml en bolo; si responde mantener infusión de 20 ml/h ajustando según diuresis. Si no responde, repetir bolo. Si aun no responde, revisar situación con el equipo. 4. Caída brusca de la diuresis: revisar PVC, revisar sonda vesical, bolo de 200 ml de Haemacel (R). Si no hay respuesta con parámetros hemodinámicos ideales: bolos de furosemida de 40 mg IV según respuesta. Si aún no responde y el paciente no tiene déficit de líquidos: bolos regulares de furosemida o infusión continua a 2 mg/min y/o dopamina 2 a 4 µg/kg/min.

Se debe mantener siempre en estado de alerta al grupo de trasplante hepático, puesto que el paciente puede convertirse en candidato para trasplante hepático ortotópico (TOH) y el grupo debe haberlo valorado con suficiente antelación.

#### Manejo de la coagulopatía

1. El recuento de plaquetas debe ser mayor de  $60.000/\text{mm}^3$ , si es menor administrar plaquetas a razón de una bolsa por cada 10 kg de peso. 2. Si la relación PT/PTT es mayor de 1.8, con fibrinógeno normal, administrar PFC 15 ml/kg. Si el fibrinógeno está disminuido, administrar crioprecipitados una bolsa por cada 10 kg de peso. Si existe exceso de fibrinólisis, administrar ácido tranexámico 1 gr IV c/8 horas. Discuta el caso con el hematólogo.

#### Preparación para el trasplante hepático de urgencia

Avise tempranamente al equipo de trasplante para incluir al paciente en lista activa. Se toman como candidatos para TOH de urgencia, aquellos pacientes que cumplan con los requisitos enumerados en la Tabla 1. Prevenga el edema pulmonar y cerebral. Controle la sepsis.

### RESULTADOS

Nueve pacientes con diagnóstico de FHF fueron manejados por la UH de la FSFB entre mayo de 1988 y mayo de 1989. La edad media del grupo fue de 43 años, con edades que oscilaban entre 14

Tabla 2. Falla hepática fulminante-FSFB-Mayo/ 1988-Mayo/ 1989.

No.	Sexo	Edad	Etiología	Encefalopatía	Resultados
1	F	14	HCV	IV	TOH/Muerte
2	F	53	HAV	I	Resolución
3	F	43	HCV	IV	Muerte sin donante
4	F	30	HCV	IV	Muerte sin donante
5	F	37	HCV	IV	Muerte sin donante
6	M	53	HCV/Alcohol	████	Resolución
7	M	65	Trombosis Vena porta	IV	Muerte
8	M	64	HBV	██████	Muerte
9	F	28	MGHE	██████	Resolución

y 65 años. Seis de los nueve pacientes fueron de sexo femenino. Cuadro clínico al ingreso: un paciente se presentó con encefalopatía G I, un paciente con encefalopatía GII, dos con G III, y cinco con G IV (Tabla 2). Las referencias se hicieron entre 2 y 45 días después de hecho el diagnóstico de FHF. El análisis etiológico de esta serie muestra un amplio predominio de la etiología viral, siete de los nueve casos de FHF fueron consecuencia de hepatitis virales: cinco por HCV, uno por HBV, y otro por HAV. Los restantes incluyeron un caso de trombosis de la vena porta y un caso de metamorfosis grasa hepática del embarazo (MGHE).

Siete de los nueve pacientes se consideraron candidatos para TOH. De éstos, cuatro fueron colocados en lista activa, categoría urgente, pudiéndose trasplantar solamente uno. Los otros tres pacientes murieron en espera de donantes. Los últimos tres fueron sacados de lista activa por presentar un riesgo demasiado elevado y por consiguiente un mal pronóstico en el postoperatorio. Todos los pacientes fueron manejados ciñéndose estrictamente al protocolo antes planteado. Los resultados del tratamiento médico, así como del único caso de trasplante hepático en esta serie, se exponen en la Tabla 2.

### DISCUSION

Es notoria la frecuencia de hepatitis viral fulminante (siete de nueve casos) y dentro de ésta la de hepatitis C (antes niA-niB), la cual fue responsa-

ble de cinco de los casos de FHF, todos con encefalopatía grado IV al ingreso. Es alarmante la proporción de FHF relacionada con hepatitis viral que aun cuando en nuestra serie se incline hacia la hepatitis C hace prioritarios los esquemas de vacunación contra hepatitis B por lo menos en los grupos identificados como de alto riesgo.

El hecho de que al ingreso cinco pacientes presentaron encefalopatía grado IV refleja la tardanza en la referencia de los pacientes, ello repercute en la sobrevida, pues la instauración de medidas de soporte tanto médico como quirúrgico es efectiva solamente cuando el daño neurológico no se ha hecho irreversible. Por esta razón se debe hacer énfasis en la referencia temprana de pacientes para instaurar un tratamiento específico y adecuado a tiempo, con el fin de lograr resultados más favorables.

La mortalidad en esta serie (seis de nueve casos) está dentro de los límites inferiores de mortalidad de acuerdo con otras series informadas (1, 16-19). Este hecho es una prueba fehaciente de que una terapia médica enérgica instaurada antes de que se produzcan cambios neurológicos irreversibles, puede mejorar la sobrevida. La historia natural de la FHF es altamente variable, sin embargo, hoy en día se reconoce la encefalopatía hepática como la principal causa de mortalidad en FHF. Esto no quiere decir que se deba ignorar la importancia de otras complicaciones cardiovasculares, pulmonares y renales, las cuales por lo general marcan el inicio de una falla multisistémica (FMS), y de hecho pueden producir coma *per se* (20,21).

Existe, de acuerdo con observaciones hechas por Bihari *et al*, una severa alteración microcirculatoria tanto intra como extrahepática en todos los casos de FHF la cual ocasiona que los hepatocitos morfológicamente sanos se encuentren inutilizados por falta de aporte de  $Q_2$  y posteriormente por lactoacidemia que finalmente produce destrucción de las organelas intracelulares. Aparentemente esta alta producción de ácido láctico, que se asocia a un pronóstico muy reservado (2) se debe a la derivación portosistémica del flujo sanguíneo, secundaria a la aparición súbita de hipertensión portal. Esta

conlleva la apertura de canales de baja resistencia, produciéndose un cortocircuito portosistémico tanto intra como extrahepático el cual, para efectos prácticos, desvía la sangre oxigenada de los tejidos metabólicamente activos (hepatocitos funcionantes). Es por este mecanismo que se produce una severa alteración en el aclaramiento hepático de sustancias exógenas y metabolitos endógenos, lo que conduce a la acumulación de vasodilatadores que van a trastornar los mecanismos de autorregulación de la microcirculación con la consiguiente aparición de hipotensión potencialmente fatal y aumento del gasto cardíaco (21,22).

A nivel pulmonar se encuentran cambios compatibles con un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) del tipo edema pulmonar de baja presión. Investigaciones llevadas a cabo por Alam *et al* sugieren la existencia de un inhibidor de la  $Na^+ - K^+ - ATPasa$  en el suero de pacientes con FHF. Seda *et al* confirmaron recientemente la presencia de dicha sustancia, que puede ser depurada por medio de hemoperfusión con carbón y resina Amberlite XAD-7. La existencia del inhibidor de la  $Na^+ - K^+ - ATPasa$  explica la presencia de cambios iniciales en la permeabilidad de la microcirculación tanto pulmonar como cerebral y sistémica. Con el progreso de la enfermedad, entran a jugar un papel más importante otros factores, tales como los productos de la hipoxia tisular sistémica (20,23,24).

El desarrollo de una disfunción renal aguda configurando el denominado síndrome hepatorenal, es frecuente en los casos de falla hepática tanto aguda como crónica. Las fallas renales en 52% a 64%, son del tipo "falla renal funcional" (20, 24), con sodio urinario normal, sin proteinuria e histología normal. El porcentaje restante de insuficiencias renales agudas (IRA) es producido por necrosis tubular aguda o un término medio entre las dos etiologías (7). La reversibilidad de la lesión renal tubular fue demostrada recientemente tanto al trasplantar un riñón enfermo a un paciente sano (25), como al practicar un TOH al paciente en síndrome hepatorenal (26). Aparentemente la causa de la uremia prerrenal es una severa vasoconstricción selectiva de la arteria renal, sin que se

haya podido identificar un mediador farmacológico del síndrome en la FHF. Una vez instaurada la falla renal es imperativo suplir la función renal con diálisis (HCAV) (27, 28), puesto que el pronóstico de la IRA es bueno en FHF si se identifica a tiempo y, puede obstaculizar la acción del manitol en el manejo del edema cerebral (14).

Debe valorarse el pronóstico en todo paciente con FHF, puesto que el conocer las posibilidades de sobrevida nos va a permitir instaurar medidas heroicas si fuesen necesarias en aquellas personas con una alta expectativa de sobrevida y más bien ayudar a bien morir a aquellos en quienes la esperanza de sobrevivir sea nula o cercana a cero. Los factores pronósticos están clasificados en la Tabla 3. Los estudios publicados confirman que con el aumento de la edad empeora el pronóstico llegando a ser rara la supervivencia de pacientes con FHF mayores de 40 años. La revisión de la literatura no demuestra que el sexo sea un factor pronóstico importante en FHF. Sin embargo, Thorgensen *et*

*al* informan una diferencia significativa de sobrevida en hombres y mujeres (36% y 16%,  $p = 0.01$ ) (29).

El tercer factor clínico en consideración es el momento en que comienza la encefalopatía con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad. En las series de Davis *et al* se evidencia que el momento de instauración de la encefalopatía es directamente proporcional a la sobrevida. El grado de profundidad del coma tiene valor pronóstico, probablemente como indicador del grado de daño o disfunción hepática.

La etiología de la enfermedad no ha sido demostrada como factor determinante de mejor o peor pronóstico (29). Sin embargo, la presencia de antígeno B de superficie en el suero del paciente con FHF empobrece el pronóstico (1).

Entre las pruebas de laboratorio, la única de reconocido valor pronóstico es la biopsia hepática para evaluar el volumen de hepatocitos sanos en el hígado enfermo. La dificultad en su realización la hace imposible de aplicar masivamente. Otras pruebas como la  $\alpha 1$  fetoproteína y la síntesis de urea tienen potencial pronóstico, pero es preciso estudiarlas más a fondo antes de darles valor en el estudio de la FHF. Las complicaciones renales, pulmonares y cardiovasculares aparecen frecuentemente implicadas en el cuadro clínico de la FHF, marcando el inicio de una FMS, lo cual naturalmente empeora el pronóstico.

Por muchos años los intentos científicos por crear algún medio de soporte efectivo de la función hepática no han producido resultados alentadores. Algunos de los métodos actualmente en experimentación son:

**Hemoperfusión con resinas.** Inicialmente se demostró que las resinas eran capaces de extraer el amonio del suero de animales en insuficiencia hepática aguda. Como el carbón activado, éstas también extraían leucocitos y plaquetas por lo cual requieren un recubrimiento artificial. Hoy en día está comprobada su función en la remoción de sustancias lipofílicas.

**Hemodiálisis y hemofiltración.** La hemodiálisis convencional fue probada sin éxito en el tratamiento de encefalopatías portosistémicas por no

Tabla 3. Factores pronósticos en FHF.

Clínicos
Edad
Sexo
Momento de aparición de la encefalopatía
Grado encefalopatía
Etiología
De laboratorio
Bilirrubinas
Factores de coagulación
Metabolismo del nitrógeno
Aminotransferasas
$\alpha 1$ Fetoproteína
Péptidos
Glucosa
Acidos biliares
Pruebas de tolerancia a CHO's
Hallazgos histológicos
Complicaciones
Hemorragia
Pulmonares
Hipotensión
Septicemia
Nefropatía

poseer la capacidad de filtrar las moléculas de mediano peso molecular. Por esta razón se hicieron ensayos con membranas altamente permeables a moléculas medianas (30), con lo cual se lograron excelentes resultados tanto clínicos como neuroquímicos. Sin embargo, con recuperaciones clínicas de 60% y neuroquímicas de 100%, la supervivencia a largo plazo no se modificó. Otro de los métodos de comprobada eficacia para la extracción de moléculas medianas es la HCAV (34). Este sistema ha sido utilizado por nosotros en la FSFB con buenos resultados clínicos inmediatos pero sin efecto alguno sobre la supervivencia.

**Plasmafiltración y plasmaféresis.** Actualmente se ha renovado el interés en la plasmafiltración que consiste en pasar el plasma del paciente a través de partículas de carbón activado y resinas, permitiendo el intercambio iónico necesario para que se produzca la absorción de sustancias potencialmente tóxicas. La plasmaféresis consistente en recambiar la totalidad del plasma del paciente, se encuentra en desuso, pero tiene la ventaja sobre el anterior método de hacer posible el reemplazo de elementos esenciales.

**Albúmina y enzimas inmovilizadas.** Gracias al principio de las células artificiales ha sido posible desarrollar nuevos métodos de detoxificación como el del carbón cubierto por albúmina. En este sistema la albúmina unida a la superficie del carbón compite por las sustancias unidas a proteínas plasmáticas y las transfiere al interior de la partícula. De esta manera es posible limpiar de bilirrubinas el plasma de pacientes en FHF severamente ictericos. Aun más recientemente se ha logrado inmovilizar sistemas enzimáticos completos dentro de células artificiales los cuales metabolizan efectivamente toxinas circulantes sin producir reacción inmunológica. Todos los sistemas mencionados cumplen una función de soporte parcial.

En la actualidad se trabaja intensamente en el desarrollo de sistemas biológicos de soporte hepático artificial. El ejemplo más representativo de este tipo de "hígado artificial" es la hemoperfusión extracorpórea con hígados humanos o de primates (33). Desde 1965, cuando Eiseman *et al* plantearon este procedimiento para el tratamiento

del coma hepático, múltiples investigadores han tratado de perfeccionar la técnica, la cual es complicada, requiere de un equipo superespecializado y plantea un riesgo demasiado alto para el paciente por el elevado porcentaje de complicaciones técnicas que se pueden presentar; por estas razones se concluye que aunque es de los pocos métodos que mejoran la supervivencia (50%) de los pacientes con encefalopatía por FHF no es aplicable con facilidad y seguridad aun en los centros más especializados (17, 32). Más recientemente otros grupos han desarrollado métodos experimentales de obtención y cultivo de hepatocitos utilizando colagenasa para su recuperación y microcápsulas cubiertas de colágeno para su preservación (18). Demetriou *et al* arguyen que el empleo de hepatocitos en una columna de hemoperfusión permite aprovechar por completo la función metabólica del hepatocito, método de fácil uso y gran seguridad si se compara con la perfusión hepática extracorpórea (17).

En los últimos años Terpstra *et al* (27) han trabajado en el trasplante parcial heterotópico de hígado como una atractiva posibilidad para pacientes terminales que no se encuentren en capacidad de tolerar un TOH y cuya enfermedad de base no haya afectado la capacidad regenerativa hepática. Tiene la ventaja de que permite la regeneración del hígado original mientras un hígado ectópico suple su función. Si se tratase de un caso de enfermedad hepática terminal como eran de hecho la mayoría de pacientes en la última serie de Terpstra, el segmento trasplantado cumple la misma función que cualquier implante ortotópico. Falta, claro está, el análisis de los resultados a largo plazo.

La experiencia, a nivel mundial, en trasplante hepático de urgencia por FHF es limitada, y esto hace que no exista consenso respecto a las indicaciones para practicar un TOH en dichos pacientes. Sin embargo, se recomienda idealmente practicar el trasplante en pacientes jóvenes y cuya hepatopatía sea de corta duración (32). De acuerdo con las observaciones hechas por Ringe *et al* en estos pacientes el pronóstico de supervivencia estará determinado por los siguientes factores: curso

espontáneo de la hepatopatía primaria, estado clínico del paciente, aparición de complicaciones, recursos para soporte médico de la función hepática mientras se consigue donante, consecución rápida de un hígado adecuado para trasplantar. Otros grupos como el de Brems *et al* abogan por el trasplante hepático como procedimiento de primera elección a efectuarse tempranamente en pacientes con FHF, antes de la instauración de cambios neurológicos irreversibles.

Por todo lo anterior podemos concluir que la FHF es una entidad de una gran severidad y que conlleva una alta mortalidad a pesar del tratamiento médico enérgico. Actualmente se trabaja arduamente en el desarrollo de métodos de soporte artificial de la función hepática con el fin de proveerle al hígado enfermo el tiempo necesario para que efectúe su regeneración, sin que se haya logrado hasta el momento mejorar la sobrevivencia de dichos pacientes. No nos queda, pues, otra alternativa que recurrir al TOH como único método que ha probado su utilidad clínica en el soporte metabólico del paciente en falla hepática tanto aguda como crónica, incrementando el porcentaje de sobrevivencia a 50%. Debemos recalcar que el único obstáculo para su realización en nuestro medio es la carencia de donantes, de los cuales depende enteramente cualquier programa de trasplantes. En el Instituto de Enfermedades Hepatobiliares (IEHB) de la FSFB el manejo de los pacientes en FHF se basa en proveer el máximo soporte médico de la función hepática hasta conseguir una recuperación espontánea de la misma o tener un paciente en condiciones de practicarle un TOH. Las indicaciones para trasplante hepático en la FSFB se encuentran enumeradas en la Tabla

Podemos concluir, entonces, que el uso de protocolos establecidos tales como el que hemos presentado, puede contribuir a la exitosa resolución de la FHF con la consiguiente disminución en las tasas de mortalidad.

#### SUMMARY

Fulminant Hepatic Failure (FHF) has a high mortality rate despite intensive medical treatment.

Urgent hepatic transplantation is now considered a life saving procedure in some of these patients. Nine cases of FHF seen between May 1988 and March 1989 at the Fundación Santa Fe de Bogotá are reported. Mortality rate was 66% included a case in which transplantation was performed and 3 patients which died awaiting for it. The high infrequency of hepatitis (77%) among these 9 cases reported is remarkable.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su gratitud a numerosas personas dentro del establecimiento médico y paramédico de la FSFB, al personal de las unidades de cuidado intensivo médico y quirúrgico y en particular a los doctores Herman Cuervo, Nohora de Merino, Francisco Cavanzo, Jorge Mejía y Hernán Darío Restrepo.

#### REFERENCIAS

1. **Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP.** Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions and causes. *Sem Liver Dis* 1986; **6**:97-105.
2. **Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al.** Hepatitis A virus infection: An uncommon cause of fulminant hepatitis with a high survival rate. (Abstr) *Hepatology* 1983; **3**:821.
3. **Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou-Karayannis A, et al.** Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* 1984; **4**:369-372.
4. **Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, et al.** Fulminant B viral hepatitis: Role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; **86**:1417-1420.
5. **DeCock KM, Govindarajan S, Redeker AG.** Fulminant delta hepatitis in chronic hepatitis B infection. *JAMA* 1984; **252**:2746-2748.
6. **Mathiesen LR, Skinej P, Nielsen JO, et al.** Hepatitis A, B, and nonA-nonB in fulminant hepatitis. *Gut* 1980; **21**:72-77.
7. **Morishita K, Kodo H, Asana S, et al.** Fulminant varicella hepatitis following bone marrow transplantation. *JAMA* 1985; **253**:511.
8. **Sandle GI, Layton M, Record CO, Cowan WK.** Fulminant hepatic failure due to Budd-Chiari syndrome. *Lancet* 1980; **1**:1199.
9. **Harrison HB, Middleton HM III, Crosby JH, Dasher MN Jr.** Fulminant hepatic failure: an unusual presentation of metastatic liver disease. *Gastroenterology* 1981; **80**:820-825.
10. **Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, et al.** Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983; **3**:428-432.
11. **McCulloch AJ, Fleming CR, Thistle JL, et al.** Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; **84**:161-167.
12. **Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB.** Idiopathic fatty liver of pregnancy: Findings in ten cases. *Medicine* 1984; **63**:1-11.
13. **Crocker JF.** Reye's syndrome. *Sem Liver Dis* 1982; **2**:340-352.
14. **Ede RJ, Williams R.** Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Sem Liver Dis* 1986; **2**:107-118.
15. **Chang TM.** Experimental artificial liver support with emphasis on hepatic failure: Concepts and review. *Sem Liver Dis* 1986; **6**:148-158.
16. **Peleman RR, Gavalier JS, Van Thiel DH, et al.** Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults. *Hepatology* 1987; **7**:342-348.



17. **Lie TS.** Treatment of acute hepatic failure by extracorporeal hemoperfusion over human and baboon liver. Artificial liver support. *Berlin: Springer-Verlag*; 1981; 268-213.
18. **Brems J, Hiatt J, Ramming K, et al.** Fulminant hepatic failure: The role of hepatic transplantation as primary therapy. *Am J Surg* 1987; **154**:137-141.
19. **Ringe B, Pichlmayr R, Lauchart W, Muller R.** Indications and results of liver transplantation in acute hepatic failure. *Transpl Proc* 4 (Suppl 3), 1986; **3**:86-88.
20. **Bihari DJ, Gimson A, Williams R.** Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Sem Liver Dis* 1986; **6**:119-128.
21. **Bihari D, Gimson A, Lindridge J, Williams R.** Lactic acidosis in fulminant hepatic failure-some aspects of pathogenesis and prognosis. *J Hepatology* 1985; **1**:405-416.
22. **Bihari D.** Metabolic acidosis. *Bri J Hosp Med* 1986; **35**:89-95.
23. **Trewby P, Warren R, Contini S, et al.** The incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1978; **74**:859-865.
24. **Ring-Larsen H, Palazzo U.** Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: A comparison between incidence, types and prognosis. *Gut* 1981; **22**:585-591.
25. **Koppel M, Coburn J, Mims M, et al.** Transplantation of cadaveric kidneys of patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1986; **280**:1367-1371.
26. **Iwatsuki S, Popovtzer M, Corman J, et al.** Recovery from the hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973; **289**:1155-1159.
27. **Terpstra OT, Schalm SW, Weimar W, et al.** Auxiliary partial liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *N Engl J Med* 1988; **23**:1507-1511.
28. **Vickers C, Neuberger J, Buckels J, et al.** Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure. *J Hepatology* 1988; **4**:1-8.
29. **Tygstrup N, Ranek L.** Assessment of prognosis in fulminant hepatic failure. *Sem Liver Dis* 1986; **6**:129-137.
30. **Demetriou A, Whiting J, Levenson S, et al.** New method of hepatocyte transplantation and extracorporeal liver support. *Ann Surg* 1986; **3**:259-271.
31. **Opolon P.** Large pore hemodialysis in fulminant hepatic failure artificial liver support. *Berlin: Springer-Verlag* 1981: 141-152.
32. **Sherlock DS ed.** Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Scientific; 1985.