

## Falla hepática aguda de etiología indeterminada

Marco Antonio Jiménez Espinosa<sup>1</sup>, Milton Tobar G.<sup>2</sup>, Andrés Moreno T.<sup>2</sup>

1. Postgrado de Medicina Crítica, Universidad San Francisco

2. Médico Tratante Terapia Intensiva, Hospital Eugenio Espejo

### Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 40 años sin antecedentes personales patológicos de importancia que desarrolló falla hepática aguda acompañada de bicitopenia de etiología indeterminada durante el tiempo de hospitalización en terapia intensiva, pese a la investigación de agentes infecciosos, neoplásicos e inmunológicos. El cuadro evolucionó a insuficiencia hepática y fallo multiorgánico que produjo su deceso. Se analiza las principales causas de falla hepática enfatizándose en el diagnóstico de la etiología.

### Introducción

La falla hepática aguda se define como el empeoramiento de la función hepática de síntesis y de coagulación y al desarrollo de encefalopatía hepática en el contexto de un paciente sin enfermedad hepática de base en un periodo de tiempo menor de 2-3 meses (1-3). El diagnóstico de su etiología a menudo representa un desafío para el clínico, distinguiéndose algunas causas etiológicas de acuerdo a la localización geográfica, según estudios de varios autores (5-8). Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino y sin antecedentes patológicos personales de importancia que desarrolla falla hepática aguda; en el caso relatado no se identificó la etiología. Se cita que aproximadamente en el 20% de casos no es factible determinar el agente etiológico a pesar de un extensivo trabajo diagnóstico (1,8-11).

### Cuadro clínico

Paciente de sexo femenino, de 40 años de edad, residente en Quito y sin antecedentes patológicos de importancia o hábitos perniciosos. Un mes antes del ingreso residía temporalmente en la ciudad de Machala y presentó sin causa aparente ictericia. La primera evaluación determina la presencia de ictericia, hepatomegalia, alza térmica y dolor osteomuscular; mediante biometría hemática se diagnostica anemia, por lo que deciden transferir a unidad de salud de mayor nivel de complejidad para evaluación y tratamiento. Es admitida al hospital Eugenio Espejo; en emergencia se determina su condición de paciente febril, hemodinámicamente estable, consciente, orientada, hidratada, exploración cardiopulmonar sin patología aparente, abdomen blando y depresible con hepatomegalia dolorosa a la palpación y esplenomegalia. No se demostró ascitis o edemas periféricos; ausencia de sangrados o actividad purpúrica. En su analítica se determinó hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa, anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia moderada. Ingresó al servicio de Medicina Interna donde cursó con hipotensión siendo transferida al servicio de Terapia Intensiva donde se continuó el trabajo diagnóstico etiológico en el contexto de una paciente con ictericia febril, bicitopenia con hepatomegalia-esplenomegalia y choque al parecer distributivo.

Las posibilidades infecciosas se estudiaron iniciándose tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro hasta obtener resultados de sensibilidad de un posible agente biológico que pudiera aislarse de los pancultivos tomados y que justifique la etiología del choque. La fiebre fue controlada con medios físicos y antipiréticos.

Después del aporte de volumen se redujo el uso de un vasopresor (norepinefrina) pero sin poder retirarlo completamente. Las entidades infecciosas que se descartaron progresivamente con los exámenes respectivos fueron leptospirosis, paludismo, dengue, absceso hepático, colecistitis, hepati-

tis de etiología viral. No hubo crecimiento microbiológico en los cultivos tomados (hemocultivo y urocultivo); persistió la organomegalia y la ictericia demostró un aumento progresivo a expensas de la bilirrubina directa.

Se enfocó el diagnóstico a causas inmunitarias como hepatitis autoinmune, vasculitis, lupus eritematosos sistémico y cirrosis biliar primaria, descartándose mediante exámenes de laboratorio. Analizando detenidamente la historia clínica realizada a la paciente y por datos que aportaron familiares, se determinó que la paciente no ingirió fármacos o tóxicos por lo que no se realizaron pruebas de screening.

Por estudios de imagen (ecografía y tomografía) se descartó el compromiso de la vesícula biliar y dilatación de las vías biliares; se confirmó la ausencia de masas a nivel del parénquima hepático. Debido a la presencia de bicitopenia con anemia y trombocitopenia severa, se realizó un aspirado medular y mielocultivo sin resultados positivos para determinar la etiología.

Por segunda ocasión se realizaron pancultivos (hemocultivo y urocultivo), cuyos reportes ratifican la ausencia de un agente biológico que explique la falla hepática.

La evolución de la paciente fue desfavorable incrementándose la ictericia a expensas de la fracción de bilirrubina directa sin elevación de transaminasas o fosfatasa alcalina, pancitopenia severa (presencia de leucopenia añadida) que requirió transfusión de hemoderivados en repetidas ocasiones. Recibió soporte nutricional vía oral y posteriormente nutrición parenteral total por inadecuada tolerancia oral. Se suspendieron los antibióticos por no existir evidencia de infección. El abdomen presentaba dolor persistente descrito como sordo, dolor intenso en miembros inferiores que hizo sospechar en trombosis venosa profunda descartada posteriormente con ecografía.

Luego de un mes de internación, la paciente presentó encefalopatía hepática y las bilirrubinas totales que alcanzaron 50mg/dl a expensas de bilirrubina directa (48mg/dl); además se refiere la presencia de sangrados espontáneos por mucosa oral, fallo renal con elevación de azoados y oliguria, trastorno de coagulación con tiempos prolongados (INR > 2, hipoglucemia). Finalmente se registra el deceso de la paciente; no se autorizó la necropsia.

## Discusión

**Epidemiología:** la falla hepática aguda es considerada una grave enfermedad con alta mortalidad pese a un adecuado tratamiento enfocado al soporte general además de la intensa investigación del agente etiológico (4,5,14-17). Determinar la etiología de la falla hepática aguda es trascendental para un adecuado tratamiento (20-22).

La tasa de mortalidad es variable según varios estudios y oscila entre el 30% al 100% (1,10,24-26). Se destaca que un importante grupo de pacientes fallece, incluso en el periodo de espera de un trasplante hepático (17,18,27). Durante el manejo de pacientes con falla hepática aguda, deberá excluirse una hepatopatía preexistente.

La epidemiología de la falla hepática aguda ha variado con el tiempo; inicialmente se atribuía a virus hepatótrofos como agentes etiológicos mientras que en la actualidad cobra mayor importancia la intoxicación medicamentosa o reacción idiosincrática a fármacos como la isoniacida, troglitazona y estatinas, entre otras (20,21,27,28,31,32).

**Diagnóstico:** para un adecuado enfoque diagnóstico, es necesario disponer de una historia clínica detallada, que indague la ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, viajes recientes, algún grado de inmunosupresión, antecedentes de relaciones sexuales de riesgo, sepsis, choque y presencia de otras enfermedades. Se identificará la clase de falla hepática:

- Paciente sin hepatopatía previa.
- Pacientes con enfermedad hepática sin cirrosis.
- Pacientes con falla hepática y cirrosis (8,9,10,12,13,33).

**Diagnóstico:** el siguiente paso es solicitar pruebas de laboratorio que evidencien el grado de compromiso hepático (celular, función excretoria y función de síntesis) midiendo transaminasas AST, ALT, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, GGT, TP, INR, albúmina y amonio. Se solicitarán pruebas de laboratorio específicas para screening toxicológico (anfetaminas, metanfetaminas, opioides, benzodiazepinas, cocaína y antidepresivos tricíclicos), drogas (acetaminofeno), diagnóstico viral (HIV, CMV, EBV, HAV, HBV, HCV, HEV), causas autoinmunes (Ac antimúsculo liso, ANA, ANCA, Ac antimitocondriales), pruebas para posibles causas genéticas (ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, ferritina y saturación de transferrina), además examen de imagen del sistema portal para excluir hepatopatías previas (32-35).

**Manejo:** el tratamiento es, en general de soporte y específico para ciertas entidades como por ejemplo:

- N-acetil-cisteína para una eventual intoxicación con acetaminofeno.
- Prednisolona en casos de autoinmune.
- Lamivudine para casos de hepatitis B.
- Aciclovir para tratar hepatitis por herpes virus.
- Se considerará el trasplante hepático en pacientes seleccionados (11,12,19,20,30,31).

Todos estos pasos descritos fueron realizados durante el diagnóstico del caso. La paciente desarrolló un cuadro de aplasia medular con hepatomegalia y esplenomegalia, algo no común en pacientes que presentan anemia aplásica por lo que se la tesis de infección por patógenos comunes tale como *Leptospira* tomó fuerza, sin resultados positivos para varios microorganismos lo que indujo al equipo médico la búsqueda de etiologías auto inmunitarias cuyos resultados no fueron concluyentes.

La presencia de tóxicos no pudo ser excluida desde el inicio, ante una posible etiología bacteriana; no se realizó un screening para tóxicos por la falta de indicios en la historia clínica y en los días ulteriores debido al escaso rastro que pudo persistir en sangre hubieren dejado trazas imposibles de encontrar. Se prosiguió con el trabajo diagnóstico siguiendo el esquema mencionado y tratando de identificar todas las posibilidades.

Al no tener una etiología que justifique la falla hepática se podía intentar una biopsia hepática, sin embargo, ante una plaquetopenia severa no fue posible su realización.

El tratamiento fue, básicamente antibiótico empírico, hidratación, nutrición y transfusión de hemo-derivados según necesidad. La evolución de la paciente fue tórpida con desarrollo de encefalopatía hepática y fallo multiorgánico con mayor compromiso hemodinámico. La paciente falleció sin un diagnóstico de la falla hepática por lo que se solicitó la necropsia que permita clarificar la etiología; ante la negativa de la familia dejó una sospecha diagnóstica como última posibilidad de que el cuadro fue provocado por una intoxicación. Es muy importante realizar la necropsia en todos los casos que no pudieron determinarse la etiología de falla hepática aguda en pacientes previamente sanos.

## Bibliografía

1. Zimmerman, H.J.: **Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver**. Ed Appleton-Century-Crofts, Nueva York. 1978.
2. Björnsson, E.; Olsson, R.: Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. **Hepatology**. 42:481-9. 2005.
3. Andrade, R.J.; Lucena, M.I.; Fernandez, M.C.; y otros: Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. **Gastroenterology**. 129:512-21. 2005.
4. Nolan, C.M.; Goldberg, S.V.; Buskin, S.E.: Hepatotoxicity associate with isoniazid preventative therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. **JAMA**. 281:1014-8. 1999.
5. Watkins, P.B.; Zimmerman, H.J.; Knapp, M.J.; Gracon, S.I.; Lewis, K.W.: Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. **JAMA**. 271:992-8. 1994.
6. Kaplowitz, N.: Drug-induced liver injury. **Clin-Infect-Dis**. 38(S2):44-48. 2004.
7. Knowles, S.R.; Uetrecht, J.; Shear, N.H.: Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. **Lancet**. 356:1587-91. 2000.

8. Beaune, P.; Dansette, P.M.; Mansuy, D.; et al: Human anti-endoplasmic reticulum auto-antibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. **Proc-Natl-Acad-Sci-USA**. 84:551-5. 1987.
9. Robin, M.A.; Le Roy, M.; Descatoire, V.; Pessayre, D.: Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. **J-Hepatol**. 26(S1):23-30. 1997.
10. Honig, P.K.; Woosley, R.L.; Zamani, K.; Conner, D.P.; Cantilena, L.R.: Changes in the Yun, C.H.; Okerholm, R.A.; Guengerich, F.P.: Oxidation of the antihistaminic drug terfenadine in human liver microsomes: role of cytochrome P-450 3A (4) in N-dealkylation and C - hydroxylation. **Drug-Metab-Dis-Pos**. 21:403-9. 1993.
11. Trauner, M.; Meier, P.J.; Boyer, J.L.: Molecular pathogenesis of cholestasis. **N-Engl-J-Med**. 339:1217-27. 1998.
12. Reed, J.C.: Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. **Trends-Mol-Med**. 7:314-9. 2001.
13. Pessayre, D.; Berson, A.; Fromenty, B.; Mansouri, A.: Mitochondria in steatohepatitis. **Semin-Liver-Dis**. 21:57-69. 2001.
14. Lee, W.M.: Drug-induced hepatotoxicity. **N-Engl-J-Med**. 349:474-85. 2003.
15. Kaplowitz, N.: Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. **Semin-Liver-Dis**. 22:137-44. 2002.
16. Zimmerman, H.J.: **Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver**. 2ed. Ed Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 1999.
17. Prescott, L.F.; Critchley, J.A.: The treatment of acetaminophen poisoning. **Ann-Rev-Pharmacol-Toxicol**. 23:87-101. 1983.
18. Whitcomb, D.C.; Block, G.D.: Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. **JAMA**. 272:1845-50. 1994.
19. Russo, M.W.; Watkins, P.B.: Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? **Gastroenterology**. 126:1477-9. 2004.
20. Larrey, D.; Pageaux, G.P.: Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. **J-Hepatol**. 26(S2):12-21. 1997.
21. Mehra, R.; Murren, J.; Chung, G.; Smith, B.; Psyrrri, A.: Severe irinotecan induced toxicities in a patient with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphism. **Clin-Colorectal-Cancer**. 5:61-4. 2005.
22. Assy, N.; Kaita, K.; Mymin, D.; Levy, C.; Rosser, B.; Minuk, G.: Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. **Dig-Dis-Sci**. 45:1929-34. 2000.
23. Angulo, P.: Nonalcoholic fatty liver disease. **N-Engl-J-Med**. 346:1221-31. 2002.
24. Clark, J.M.; Diehl, A.M.: Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. **Gastroenterology**. 124:248-50. 2003.
25. Chalasani, N.; Aljadhey, H.; Kesterson, J.; Murray, M.D.; Hall, S.D.: Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. **Gastroenterology**. 126:1287-92. 2004.
26. Kaplowitz, N.: Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. **Hepatology**. 33:308-10. 2001.
27. Bénichou, C.; Danan, G.; Flahault, A.: Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. **J-Clin-Epidemiol**. 46:1331-6. 1993.
28. Andrade, R.J.; Camargo, R.; Lucena, M.I.; Gonzalez-Grande, R.: Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. **Expert-Opin-Drug-Saf**. 3:329-44. 2004.
29. Maria, V.A.J.; Victorino, R.M.: Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. **Hepatology**. 26:664-9. 1997.
30. Lucena, M.I.; Camargo, R.; Andrade, R.J.; Perez-Sanchez, C.J.; Sanchez de la Cuesta, F.: Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. **Hepatology**. 33:123-30. 2001.
31. Lee, W.M.; Senior, J.R.: Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. **Toxic-Pathol**. 33:155-64. 2005.

32. Desmet, V.J.: Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. **J-Hepatol.** 26(S1):31-5. 1997.
33. Degott, C.; Feldmann, G.; Larrey, D.; et al: Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. **Hepatology.** 15:244-51. 1992.
34. Tolman, K.G.: The liver and lovastatin. **Am-J-Cardiol.** 89:1374-80. 2002.
35. Watkins, P.B.; Whitcomb, R.W.: Hepatic dysfunction associated with troglitazone. **N-Engl-J-Med.** 338:916-7. 1998.
36. Graham, D.J.; Green, L.; Senior, J.R.; Nourjah, P.: Troglitazone-induced liver failure: a case study. **Am-J-Med.** 114:299-306. 2003.
37. Watkins, P.B.: Insight into hepatotoxicity: the troglitazone experience. **Hepatology.** 41:229-30. 2005.
38. Kessler, D.A.: Introducing MEDWatch: a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. **JAMA.** 269:2765-8. 1993.
39. Ahmad, S.R.: MEDWatch. **Lancet.** 341:1465-6. 1993.
40. Vandembroucke, J.P.: In defense of case reports and case series. **Ann-Intern-Med.** 134:330-4. 2001.
41. Arnaiz, J.A.; Carné, X.; Riba, N.; Codina, C.; Ribas, J.; Trilla, A.: The use of evidence in pharmacovigilance: case reports as the reference source for drug withdrawals. **Eur-J-Clin-Pharmacol.** 57:89-91. 2001.
42. Ray, W.A.: Population-based studies of adverse drug effects. **N-Engl-J-Med.** 349:1592-4. 2003.
43. Weinshilboum, R.: Inheritance and drug response. **N-Engl-J-Med.** 348:529-37. 2003.
44. Larson, A.M.; Polson, J.; Fontana, R.J.; et al: Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. **Hepatology.** 42:1364-72. 2005.
45. Hoofnagle, J.H.: Drug-induced liver injury network (DILIN). **Hepatology.** 40: 2004.

