

Hepatitis hipóxica

Fernando Riquelme P.¹

¹Hospital Clínico Regional de Concepción, Concepción, Chile.

Recibido: 14 de abril de 2013
Aceptado: 23 de mayo de 2013

Correspondencia a:
Dr. Fernando Riquelme Pereira
Cardenio Avello 36, Concepción, Chile.
Tel. (+5641) 2128076
E-mail: feriquelme@gmail.com

Hypoxic hepatitis

Hypoxic hepatitis (HH), or ischemic hepatitis occurs in the context of cardiac, circulatory or respiratory failure and is characterized by a sharp increase in serum aminotransferase levels due to anoxic necrosis of centrilobular liver cells. It is frequently observed in the ICU and has been associated to increased patient morbidity and mortality. Hepatic ischemia in the presence of a shock state is the main hemodynamic mechanism. However, other hemodynamic mechanisms of hypoxia, such as hepatic passive congestion, arterial hypoxemia and tissue dysoxia play an important role. Shock state is observed in only 50% of the cases. HH therapy depends primarily on the nature of the underlying condition. Patients with HH have poor prognosis with more than 50% of mortality during the hospital stay.

Key words: Hypoxic hepatitis, ischemic hepatitis, shock liver.

El daño hepático conocido como necrosis centrilobular del tejido hepático (NCL) y el síndrome clínico subyacente a este tipo de necrosis ha sido llamado hepatitis isquémica, hígado de *shock* y más recientemente hepatitis hipóxica (HH) que es el más adecuado de acuerdo a su fisiopatología

La causa más común suele ser una insuficiente perfusión hepática (isquemia) en el contexto de congestión hepática pasiva o enfermedad hepática crónica. También se han asociado otras condiciones como hipoxemia, capacidad disminuida de entrega de oxígeno por la sangre (anemia), inadecuada extracción de oxígeno por parte de los hepatocitos o demanda metabólica incrementada¹.

La HH es especialmente temida en unidades de cuidados intensivos, se caracteriza por un brusco y masivo aumento en los niveles de transaminasas causada por NCL secundaria a anoxia.

Requiere una condición crónica que comprometa la entrega de oxígeno combinado con un evento agudo que disminuya en forma brusca la disponibilidad de oxígeno por el hígado^{2,3}.

Se han sugerido los siguientes criterios para asumir clínicamente esta condición:

1. Cuadro clínico compatible con falla cardíaca, respiratoria o circulatoria.
2. Aumento brusco de la aspartatoaminotransferasa más de 20 veces sobre el límite superior de lo normal.
3. Exclusión de otras causas de necrosis celular hepática, especialmente virus o drogas.

Estos criterios han sido validados y hay concordancia en que no es necesaria ni se requiere una biopsia cuando se cumplen todos ellos.

Patogénesis

Alteraciones de la perfusión hepática juegan un rol principal en el desarrollo de HH. El hígado tiene una perfusión dual a través de la vena porta y la arteria hepática que aportan el 70-80% y 15-30%, respectivamente del flujo sanguíneo hepático. El mecanismo regulatorio predominante de la perfusión hepática es la interacción del flujo arterial hepático que varía inversamente con el flujo sanguíneo de la vena porta. Sin embargo, el flujo hepático no se guía sólo por la oferta y la demanda. En instancias de disminución del oxígeno hepático, ésta es compensada vía aumento de la extracción de oxígeno en lugar de hacerlo a través de la mejora del flujo arterial hepático. La adenosina es el regulador central del flujo arterial hepático: una disminución del flujo venoso portal acumula adenosina en el espacio de Mall que lleva a la dilatación de la arteria hepática y a un aumento del flujo arterial hepático. En forma inversa, un aumento del flujo venoso portal disminuye la concentración de adenosina en el espacio de Mall mediante el mecanismo de lavado, causando consecutivamente vasoconstricción arterial hepática⁴.

Un órgano sometido a isquemia y luego reperfundido sufre daño por isquemia /reperusión (IR). La hipoxia hepática no es suficiente para tener como resultado HH; la reoxigenación es necesaria. Estudios recientes indican que la necrosis hepática ocurre al momento de la reperusión⁵. Los mecanismos incluyen estrés oxidativo, activación de células de Kupffer, activación tardía de polimorfonucleares (PMN) y disrupción de la micro-circulación hepática y muerte celular apoptótica. Estudios clínicos y experimentales apoyan fuertemente que la HH es la típica situación

de IR o más exactamente daño por "hipoxia/reoxigenación"⁵.

Las principales causas en más de 90% de las HH son falla cardíaca, respiratoria o *shock* séptico.

La insuficiencia cardíaca da cuenta de 39 a 70% de los casos^{2,6,7}. La progresión de la falla cardíaca congestiva lleva a un evento agudo como edema agudo pulmonar o arritmias, que gatillan HH. También se han observado en infarto agudo del miocardio, taponamiento cardíaco y tromboembolismo pulmonar.

Hepatitis congestiva

Actualmente no definida como entidad clínica propiamente tal, sin embargo, la congestión hepática pasiva secundaria a insuficiencia cardíaca derecha es un factor hemodinámico crucial en la génesis de la HH dado que deteriora la difusión y extracción de oxígeno a nivel hepatocelular como ocurren en paciente con sepsis y *shock* séptico. Seeto y cols⁸, compararon pacientes con HH causada por insuficiencia cardíaca (IC) vs pacientes con *shock* circulatorio. Así, pacientes con IC, un leve y transitorio deterioro en flujo cardíaco y hepático en ocasiones indetectable clínicamente, presentan condiciones suficientes para provocar NCL si el hígado es sensible a la hipoxia por la congestión pasiva.

La insuficiencia respiratoria es la causa de HH en cerca de 15% de los casos^{2,8-11}. Lo habitual es una exacerbación aguda de insuficiencia respiratoria crónica con hipoxemia grave^{9,10}. Esta es la principal causa de HH en esta situación donde valores bajos de 40 mm de Hg de PO₂ llevan a un nivel crítico de DO₂ de 330 mL O₂/min/m², encontrándose en estos casos que el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo hepático son e incluso aumentados.

Shock séptico

Da cuenta de 15 a 30%¹ de la HH. En estos casos la capacidad de extracción de oxígeno por parte del hígado se encuentra disminuida, llevando a la hipoxia hepática y no como consecuencia de un flujo sanguíneo hepático disminuido ni de una disminución de la capacidad de transporte y liberación de O₂^{2,3}. Se tiene evidencia que las endotoxinas y mediadores inflamatorios juegan un importante rol en el deterioro de la función respiratoria de las células hepáticas y la fluidez de la microcirculación hepática^{11,12}. Apoya lo anterior el hecho de que HH es infrecuente en el *shock* secundario a hemorragia gastrointestinal, donde la respuesta inflamatoria sistémica generalmente está ausente¹³.

Historia natural y presentación clínica

La ocurrencia y presentación de HH es consecuencia de eventos multifactoriales. *Shock* cardiogénico,

enfermedad valvular, arritmias, derrame pericárdico, cardiomiopatía descompensada y embolismo pulmonar son observados como condiciones subyacentes para el desarrollo de HH

La presencia de HH en *shock* séptico ha sido asociada con 84% de mortalidad intrahospitalaria y en más de 80% en insuficiencia cardíaca.

Independiente de la gravedad de la hemorragia la presencia de trombosis portal es un factor de mayor riesgo para el desarrollo de HH en pacientes con cirrosis post sangrado variceal¹⁴.

El típico paciente es el portador de algunas de las patologías antes nombradas que al ingreso presenta un estado crítico, aunque no necesariamente *shock*, el que sólo se presenta en 50% de los casos.

Hay aumento importante de transaminasas y LDH, el cual alcanza su nivel máximo aproximadamente a las 24 h de ingreso, cayendo a 50% a las 24 h y normalizándose a los 10-15 días.

Hay caída en el INR especialmente a las 24 h, recuperándose completamente a los 7 días.

Caídas de menos de 50% o menos de 20% del tiempo de protrombina se observan en 79,5% y 14%².

Aumento de creatinemia sobre 2 mg/dl o 5 mg/dl se observan en 65 y 15 % de los pacientes, respectivamente, y aumentos de bilirrubina sobre 5 mg/dl en 15%^{2,3}.

La hipoglicemia; especialmente en niños, se ha señalado como un hecho distintivo de HH¹⁵.

Mortalidad y pronóstico

La HH es un predictor independiente de mortalidad. En UCI la mortalidad es de más de 50% en estos pacientes. Pacientes con HH y con necesidad de tratamiento vasopresor asociado tienen un incremento de 5 veces en su tasa de mortalidad, independientemente de la gravedad y causa de la enfermedad u otro potencial factor agregado, en comparación a los críticamente enfermos sin HH¹⁶. Los principales factores predictivos de muerte son la gravedad de la enfermedad, *shock* séptico subyacente y el grado de deterioro hepático expresado por el INR¹⁷.

La mortalidad es dos veces mayor (23%) en los pacientes con disfunción hepática temprana y excede el impacto de todas las otras disfunciones de órganos en predecir la mortalidad¹⁸.

La mortalidad de HH a un año asociada a ictericia es mayor de 90%.

Consecuencias de HH

Agravamiento de condición subyacente por la inducción de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).

Artículos de Revisión

Deterioro en el intercambio gaseoso por desencadenamiento de un síndrome hepatopulmonar.

Terapéutica

Actualmente hay una falta de estudios al respecto. El curso natural y resultado final dependen de varios factores¹⁷.

1. La rápida eliminación de la causa subyacente es fundamental en el pronóstico. Mayor prolongación refleja la incapacidad de estabilizar al paciente
2. La prolongada duración de la disfunción hepática puede agravar *per se* la disfunción de órganos.
3. Recuperación hepática y pronóstico son significativamente peores en pacientes que requieren terapia vasopresora. No obstante, 50 a 90 % de los pacientes con HH sufren algún grado de *shock* que lo requieren.
4. El bajo gasto cardíaco e HH se benefician de la administración de inotrópicos positivos como dobutamina que disminuye el grado de daño hepático y mejora la perfusión y oxigenación en cirróticos¹⁸.
5. Los pacientes con *shock* por infarto agudo al miocardio deben ser tratados rápidamente para restablecer prontamente un adecuado aporte de oxígeno al hígado.
6. La oxigenoterapia o ventilación mecánica deben aplicarse en caso de hipoxia.
7. Sepsis grave o *shock* séptico deben ser manejados de acuerdo a las guías correspondientes.
8. Terapia con insulina en forma intensiva no tiene efecto en HH, sin embargo, la medición de la

glicemia es importante en pacientes con HH por el riesgo de hipoglicemia.

9. La hiperamonemia es frecuente en pacientes con HH y se asocia a un aumento en la mortalidad. Sin embargo, no hay evidencia de que la terapia destinada a disminuir el amonio tenga algún impacto en esta población.
10. Soportes hepáticos extracorpóreos como el MARS, FPSA o Prometheus o diálisis con albúmina en paso único, no han demostrado beneficios en la sobrevida.

Resumen

Hepatitis hipóxica (HH) o hepatitis isquémica se presenta en el contexto de insuficiencia cardíaca, respiratoria o circulatoria y se caracteriza por aumento brusco de transaminasas debido a la necrosis por anoxia de las células centrilobulillares del hígado. La HH es frecuente en UCI y está asociada a un aumento en la morbilidad y mortalidad. La isquemia hepática por un estado de *shock* es la principal causa. Sin embargo, mecanismos de hipoxia como la congestión pasiva del hígado, hipoxemia arterial y disoxia tisular juegan un importante rol. Se *shock* observa en sólo 50% de los casos. El tratamiento depende principalmente de la causa subyacente. Los pacientes con HH tienen un mal pronóstico con más de 50 % de mortalidad intrahospitalaria.

Palabras clave: Hepatitis hipóxica, hepatitis isquémica, hígado de *shock*.

Referencias

- 1.- Henrion J. Hypoxic hepatitis review. *Liver Int* 2012; 32: 1039-52.
- 2.- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 2003; 82: 392-406.
- 3.- Birrer R, Takudan Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007; 46: 1063-70.
- 4.- Lauth WW. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatology* 2007; 45: 891-903.
- 5.- Henrion J. Ischemia/reperfusion injury of the liver: pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human hypoxic hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 336-47.
- 6.- Fuhrmann V, Kneidiger N, Kerkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxyche hepatitis underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1397-405.
- 7.- Raurich JM, Llompart-Pou JA, Ferreruela M, Colomar A, Molina M, Royo C, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth* 2011; 25: 50-6.
- 8.- Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic Hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109: 109-13.
- 9.- Henrion J, Minette P, Colin L, Schapira M, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic Hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: a case controlled, hemodynamic study of 17 cases. *Hepatology* 1999; 29: 427-33.
- 10.- Ucgun I y cols. Relationship between hypoxic hepatitis and cor pulmonales in patients treated in the respiratory ICU. *J Clin Pract* 2005; 59: 1295-300.
- 11.- Zhang H, Vincent JL. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 1993; 40: 168-70.
- 12.- Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J appl Physiol* 1988; 64: 2410-9.

- 13.- Henrion J, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, DE maeght S, Deltenre P, et al. Upper gastrointestinal bleeding: was has changed during last 20 years? *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 839-47.
- 14.- Amitrano L, Guardascione M, Martino R, Manguso F, Menchise A, Balzano A: Hipox hepatitis occurring in cirrosis after variceal bleeding: still a lethal disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 58-61.
- 15.- Garland JS, Werlin SL, Rice TB. Ischemic hepatitis in children: diagnosis and clinical course. *Crit Care Med* 1988; 16: 1209-12.
- 16.- Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nijfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive unit car. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1302-10.
- 17.- Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 128-32.
- 18.- Taura P, Fuster J, Mercadal J, Martínez-Palli G, Fondevila C, Blasi A, et al. The use de beta-adrenergicdrugs improves hepatic hepatic oxygen metabolism in cirrhotic patients undergoing liver resection. *J Hepatol* 2010; 52: 340-7.