

Insuficiencia Hepática Aguda: ¿Qué Hacer?

Acute Liver Failure: What to Do?

Fecha de recepción: March 23, 2021, **Fecha de aceptación:** April 30, 2021, **Fecha de publicación:** May 07, 2021

María Cristina Martínez-Ávila^{1*}, Tomás Rodríguez Yáñez², Amilkar Almanza Hurtado², Tomás Acosta Pérez³, Jesús Daniel Rodríguez Blanco⁴ and Pedro Imbeth Acosta⁵

Resumen

La falla hepática aguda es la pérdida súbita de la función hepática en un corto plazo en un paciente sin hepatopatía previa, que se acompaña de coagulopatía y encefalopatía. Es una enfermedad con un deterioro orgánico grave que progresa rápidamente. Existen múltiples causas, en países desarrollados el consumo de paracetamol y en subdesarrollados las hepatitis virales. El reconocimiento temprano y manejo en unidad de cuidado crítico es fundamental para dar terapia de soporte integral. La supervivencia ha aumentado debido a las mejoras en el tratamiento médico y al uso apropiado del trasplante de hígado de emergencia en pacientes seleccionados.

Palabras clave: Insuficiencia hepática aguda; Hepatitis fulminante; Encefalopatía; Trasplante hepático; Soporte hepático artificial

Abstract

Acute liver failure is the severe short-term liver function impairment in a patient without previous liver disease, which is accompanied by coagulopathy and encephalopathy. It is a disease with a severe organ deterioration that progresses rapidly. There are multiple causes, in developed countries the consumption of paracetamol and in underdeveloped the viral hepatitis. Early recognition and management in a critical care unit is essential to provide comprehensive support therapy. Survival has increased due to improvements in medical treatment and the appropriate use of liver transplantation in selected patients.

Keywords: Acute liver failure; Fulminant hepatitis, encephalopathy, liver transplantation, extracorporeal liver support devices

- 1 Médico, Especialista en Epidemiología Clínica. Cartagena, Colombia.
- 2 Médico, Especialista en Medicina Interna, Fellow en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad de Cartagena, Clínica Gestión Salud IPS. Cartagena, Colombia.
- 3 Médico general, Unidad de Cuidados Intensivos. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.
- 4 Médico general, Unidad de Gastroenterología y Clínicas Endoscópicas. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.
- 5 Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología. Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

*Correspondencia:

María Cristina Martínez-Ávila

 cristina.martinezavila@gmail.com

Introducción

La insuficiencia hepática aguda (IHA) también conocida como fallo hepático agudo, falla hepática fulminante, hepatitis fulminante y necrosis hepática aguda, es un síndrome clínico infrecuente que se caracteriza por un episodio agudo de disfunción hepática sin daño subyacente crónico.

La definición es muy variable, pero en general se acepta, como un estado de coagulopatía manifestado por un INR>1,5 asociado a encefalopatía hepática en las primeras 26 semanas, en un paciente sin hepatopatía previa [1]. Se incluye en la

definición la enfermedad de Wilson y hepatitis autoinmune a pesar de la existencia de cirrosis, siempre que la enfermedad haya sido reconocida por debajo de las 26 semanas. Por otra parte, se define hepatitis aguda grave cuando encontramos INR>1,5 o prolongación de los tiempos de protrombina (TP) durante las primeras 26 semanas, sin encefalopatía. Cuando esta descompensación ocurre en un paciente con hepatopatía conocida se conoce como hepatopatía aguda sobre crónica ya que usualmente es inducida por un factor desencadenante.

La IHA se puede categorizar en función del momento de aparición de los síntomas, clasificándose como hiperaguda (<7

días), aguda (7 a 21 días) o subaguda (> 21 días y <26 semanas). Esta clasificación toma importancia dado que se asocia con el pronóstico y orientación sobre su etiología, determinante en las estrategias terapéuticas. Hasta en un 40% de los pacientes se desconoce su etiología. El pronóstico de la enfermedad está ligado a la etiología y a la cronología de las manifestaciones. Siendo así la hiperaguda presenta una mejor pronóstico de resolución espontánea que la subaguda.

Es típico que pacientes previamente sanos comiencen a desarrollar síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, malestar general, ictericia y encefalopatía hepática; por lo que el diagnóstico exige descartar lesión hepática previa y valorar signos de insuficiencia hepatocelular grave. La IHA debe ser considerada como una emergencia médica por su deterioro rápidamente progresivo, compromiso orgánico múltiple, complicaciones impredecibles y alto riesgo de mortalidad [1].

Se requiere un diagnóstico rápido y oportuno para dar manejo etiológico, terapia de soporte y el tratamiento multidisciplinario más agresivo posible en la unidad de cuidado crítico (UCI) incluyendo el trasplante hepático (TH) como tratamiento de elección en pacientes seleccionados [2].

Metodología

Se realizó una búsqueda avanzada con los términos DeCS: Acute liver failure, fulminant hepatitis, encephalopathy, liver transplantation, extracorporeal liver support devices, utilizando los motores de búsqueda Embase, PubMed y Scopus, seleccionando entre artículos originales, reportes-series de casos y revisiones de la literatura; distinguiendo los más relevantes para la elaboración del manuscrito.

Epidemiología

Dada la rareza de esta afección, hay pocas encuestas poblacionales de su incidencia, pero los datos sugieren una variación geográfica significativa en la causa predominante [2]. La IHA es más común en países en desarrollo, con una incidencia estimada de 60 casos por millón de habitantes por año, donde las infecciones virales (Hepatitis A, B, E) son las causas predominantes [2]. Dentro de los factores que disminuyen la incidencia se encuentran las normas de saneamiento y vacunación [2]. En Latinoamérica y Colombia, los datos son escasos; sin embargo, los datos encontrados no distan de la literatura siendo las causas más frecuentes criptogénica, virus hepatotrópos y hepatitis autoinmune.

En los países desarrollados la forma más común es la lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) como el paracetamol. Las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar LHIF debido al mayor uso de medicamentos hepatotóxicos, así como diferencias en el metabolismo de los fármacos [2].

Virus

Las infecciones causadas por virus de la hepatitis A y E son probablemente responsables de la mayoría de casos de IHA, con tasas de muerte de más del 50% [3,4], también puede ocurrir después de una infección por hepatitis B [5]. La supervivencia es pobre en pacientes con reactivación de infección subclínica por virus de la hepatitis B sin enfermedad hepática crónica establecida

condición que es más común en pacientes inmunosuprimidos. Recomienda en este grupo de pacientes profilaxis antiviral antes del inicio de quimioterapia, inmunoterapia o terapia con glucocorticoides [6]. Otras causas virales raras de insuficiencia hepática incluyen virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y parvovirus [7].

Daño hepático inducido por drogas (DILI)

En los Estados Unidos causa el 50% de las IHA [8,9], el fármaco que más daño incidencia presenta es el paracetamol y tal lesión puede ser idiosincrásico, impredecible e independiente de la dosis [2]. La insuficiencia hepática inducida por paracetamol puede ocurrir después de una dosis grande, pero existe un mayor riesgo cuando se consume dosis graduales en horas o días [10]. Pacientes en estado de desnutrición y con historia de alcoholismo están en mayor riesgo. El paracetamol es un cofactor potencial para la lesión hepática en pacientes que lo consumen para el alivio de los síntomas en el contexto de enfermedad hepática por otras causas [11,12]. La enfermedad idiosincrásica inducida por otros fármacos en rara incluso en pacientes que están expuestos a medicamentos hepatotóxicos, y pocos pacientes con lesión hepática inducida por drogas tiene progresión e encefalopatía e IHA [13]. Factores como edad avanzada, niveles de aminotransferasas y bilirrubinas elevados, y coagulopatía se asocian con mayor riesgo de muerte [9,14].

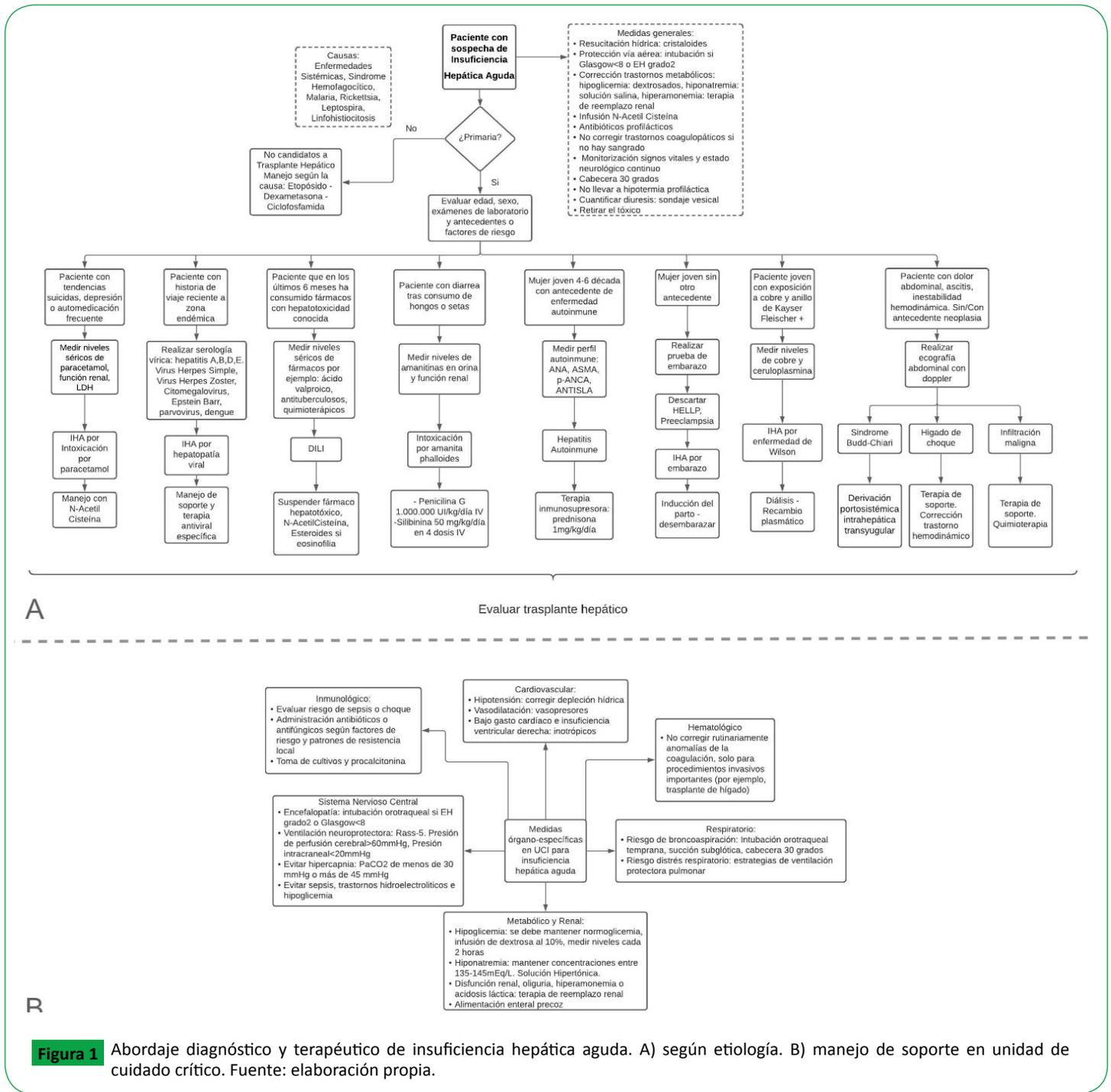
Otras causas

La lesión hepatocelular isquémica aguda o hepatitis hipóxica, puede ocurrir en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia cardíaca, circulatoria o respiratoria. Puede ser causada por una sepsis grave acompañada de signos de insuficiencia cardíaca y elevaciones transitorias en los niveles de aminotransferasas [15,16], en estos casos es necesario tratar la condición básica específica e iniciar medidas para evitar la progresión de la lesión hepática. El pronóstico depende de la causa y la gravedad de la falla hepática. Un patrón de lesión similar puede verse en pacientes con intoxicación por el uso de sustancias recreativas [2].

Otras causas menos frecuentes son la infiltración neoplásica, síndrome de Budd-Chiari, insolación, ingestión de hongos y enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson [7,8]. La falla hepática aguda que ocurre durante el embarazo puede indicar desembarazo temprano, esta indicación debe ser discutida con un especialista en un centro de referencia con capacidad para manejo del binomio materno fetal. En muchos las causas pueden permanecer desconocidas y las tasas de supervivencia son pobres sin trasplante [2].

Evaluación clínica: Abordaje inicial

Reconocer rápidamente la IHA puede ser difícil por la sintomatología inespecífica y de rápida evolución. La anamnesis y una evaluación clínica exhaustiva son esenciales para determinar etiología a través de antecedentes exposicionales, viajes recientes, condiciones comórbidas, ingesta medicamentosa (Figura 1A). Igualmente permite definir el intervalo entre la ictericia y los primeros signos de encefalopatía hepática (EH) para clasificar el subtipo de IHA [2].



Los síntomas iniciales son inespecíficos, tales como dolor en hipocondrio derecho, ascitis, distensión abdominal, emesis, náuseas, astenia y adinamia. A medida que avanza la IHA, los pacientes pueden desarrollar ictericia en un 70%, cambios evidentes del estado mental 60%, disminución de la matidez hepática 28% y signos de sangrado 5%, equimosis, hematomas. Se deben buscar signos de hepatopatía crónica: visceromegalias, eritema palmar, telangiectasias, circulación colateral. Cuando la presentación inicial es confusión o agitación es el signo o síntoma dominante [2], especialmente en casos hiperagudos o subagudos donde la ictericia es mínima, puede confundirse con una enfermedad hepática crónica.

La presencia de EH es uno de los criterios diagnósticos de la IHA, los hallazgos son variables por lo que se evalúa a través de la clasificación de West Heaven (Tabla 1). Puede desarrollarse edema cerebral que conduce a un aumento de la presión intracraneal en el 25% al 35% de aquellos con encefalopatía de grado III y en aproximadamente el 75% de aquellos con encefalopatía de grado IV por lo que es primordial la valoración pupilar como signo de aumento de la presión intracraneal [2].

En este tipo de pacientes es prioridad identificar las causas, restaurar el volumen intravascular y la perfusión sistémica para prevenir o mitigar la gravedad de la falla orgánica en pacientes con intoxicación severa por paracetamol [2], el intervalo entre la

Tabla 1. Clasificación de West Heaven. Fuente: Elaboración propia.

| Grado de encefalopatía | Estado de Conciencia | Función Intelectual | Cambios de Personalidad | Anormalidades Neuromusculares |
|------------------------|---|---|--|---|
| Grado 0 Normal | Sin anomalías | Sin anomalías | Sin anomalías | Sin anomalías |
| Grado 1 Leve | Patrón invertido de sueño: Insomnia / Hipersomnia | Alteraciones en el cálculo Períodos cortos de atención | Euforia, depresión, irritabilidad | Tembor, alteración en la concentración. Asterixis grado 1 |
| Grado 2 Moderada | Respuesta lenta, letargo | Amnesia de eventos recientes, Desorientación en tiempo | Cambios en la conducta, ansiedad, apatía, comportamiento inapropiado | Hiperreflexia, ataxia, dificultad para hablar. Asterixis grado 2- 3 |
| Grado 3 Severo | Somnolencia Confusión | Incapacidad para el cálculo Desorientación en lugar | Comportamiento bizarro, ira, paranoia | Clonus, rigidez, nistagmus, Signo de babinsky + |
| Grado 4 Coma | Estupor - Coma - Inconsciencia | No valorable | No valorable | Descerebración, midriasis, opistótonos |

ingestión de droga y el inicio de tratamiento con N-acetil cisteína (NAC) está estrechamente relacionado con el resultado [10,17]. Sin embargo, solo se ha demostrado su utilidad en la disminución de las tasas de supervivencia entre pacientes con EH de bajo grado [18].

La EH puede progresar rápidamente, particularmente en los estados hiperagudos con presión a agitación y coma. La práctica varía según el centro donde encontremos, pero, en estos pacientes se recomienda la intubación temprana y sedación para facilitar el cuidado general, prevenir la neumonitis por aspiración [2]. Es común en estos pacientes encontrar una presión arterial baja y vasodilatación sistémica con o sin sepsis. Esta condición se asocia con EH más severa y aumento en la mortalidad [19,20]. La hemorragia manifiesta es poco común en pacientes con IHA y refleja una hemostasia equilibrada. En la mayoría de los casos, la pérdida de la síntesis de factores procoagulantes es paralela a la pérdida de anticoagulantes derivados de la hepatitis. Inicialmente las pruebas de coagulación pueden indicar que no hay tendencia hemorragia mayor [21,22].

La evaluación seriada de pruebas de coagulación es indispensable para establecer pronóstico, se debe evitar administración de factores de la coagulación, excepto cuando sea necesario para tratar el sangrado o ante la realización de procedimientos invasivos.

La gravedad de la enfermedad, la rapidez del cambio y la participación de órganos extrahepáticos requieren un ingreso rápido a UCI. Sin embargo, la prioridad en estos pacientes es predecir la necesidad de TH dado que la progresión de la enfermedad puede contraindicar la realización del mismo [2].

En el momento del ingreso, ante la sospecha de IHA, se necesitan además de los exámenes de medio interno, análisis de laboratorio (Tabla 2) y estudios de imágenes para excluir cirrosis, evaluar la gravedad, establecer la etiología de la enfermedad, definir pronóstico, candidatos a TH y descartar complicaciones. Como estudios etiológicos se deben valorar virus hepatotrópos, serología vírica, perfil toxicológico incluyendo niveles farmacológicos, estudio de autoinmunidad y prueba de embarazo [7].

Las anomalías características en las pruebas de laboratorio estándar son la elevación de los niveles de transaminasas e hiperbilirrubinemia por necrosis de hepatocitos. La

hipertransaminasemia puede orientar la etiología >1.000 U/L: sospecha de etiología viral, isquemia o <300 U/L: sospecha de Síndrome de Reye, Budd-Chiari, Wilson, esteatosis aguda del embarazo [7]. Dada la pérdida de la función hepática sintética se evidencian alteraciones coagulopáticas: prolongación del INR, consumo fibrinógeno y trombocitopenia como reflejo de aumento presión portal. La medición de gasometría arterial con lactato y los niveles de amoníaco son útiles ya que una acidosis láctica y un nivel de amoníaco >150-200micromol/l se han asociado a un mayor riesgo de hernia cerebral [7]. En caso de sospecha de proceso infeccioso requiere hemocultivos para piógenos y hongos, paracentesis si ascitis, uroanálisis con urocultivo, radiografía de tórax.

Los estudios imagenológicos son de utilidad para descartar cambios de hepatopatía crónica, hipertensión portal, congestión, trombosis venas hepáticas (Budd-Chiari) o infiltración maligna por lo que se recomienda realizar una ecografía abdominal con evaluación de la circulación hepática. El papel de la biopsia hepática es limitado, ya que a menudo es problemática en vista de la inestabilidad hemodinámica y la coagulopatía asociada. Los hallazgos más comunes son necrosis hepática masiva o submasiva, los cuales varían de acuerdo con cada etiología [7]. En pacientes con deterioro neurológico severo se puede realizar una tomografía cerebral para descartar sangrado, edema cerebral u otra alteración.

Complicaciones

Disfunción circulatoria y respiratoria

La disfunción circulatoria y la hipotensión son común en pacientes con IHA y generalmente son de origen multifactorial. El volumen efectivo puede ser bajo inicialmente por vómitos y baja ingesta de líquido y el desarrollo de vasodilatación, que lleva a una condición consistente principalmente con hipovolemia y choque.

El soporte cardiovascular no difiere notablemente de los utilizados en pacientes con otras enfermedades críticas. La restauración temprana del volumen circulante, perfusión sistémica y entrega de oxígeno. En pacientes que continúan con hipotensión a pesar de reposición de volumen es mandatorio iniciar soporte vasopresor con noradrenalina asociado a terlipresina, Asimismo, se pueden presentar alteraciones ventilatorias dadas por síndrome de distrés respiratorio agudo, hipoxemia multifactorial, neumonía

Tabla 2. Exámenes de laboratorio a solicitar en pacientes con sospecha de IHA. Fuente: elaboración propia.

| Hematología y química sanguínea |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo • Glicemia central • Creatinina, nitrógeno ureico, ionograma con calcio, magnesio y fósforo • Transaminasas, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa, albúmina, LDH • PT, TPT, INR, fibrinógeno, amonio arterial, lactato arterial • Gases arteriales • Hemoclasificación • Prueba de embarazo en mujeres • Nivel de acetaminofén y rastreo de tóxicos (casos seleccionados) |
| Infecciosas |
| <ul style="list-style-type: none"> • IgM hepatitis A, IgA e IgM hepatitis E, anticuerpos hepatitis C • Antígeno de superficie, core total, core IgM hepatitis B • VIH, IgG e IgM citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simplex I, virus herpes zoster, parvovirus |
| Metabólicas y autoinmunidad |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmina, cobre sérico y urinario (casos seleccionados) • Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), nivel de IgG, HLA. • Antígeno hepático soluble (anti-SLA) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA) |

por aspiración, hiperventilación con alcalosis respiratoria, edema pulmonar [23].

Condición neurológica

La EH orienta al pronóstico y su desarrollo refleja la función hepática críticamente alterada. Sin embargo, la velocidad de desarrollo es importante para el diagnóstico diferencial. En las presentaciones subagudas, incluso cuando está en bajo grado indica un pobre pronóstico [24]. El objetivo de las estrategias de tratamiento es prevenir la aparición o aumento en el grado de encefalopatía, es limitar su gravedad con el fin de reducir el riesgo de daño cerebral. Hipertensión intracraneal (HIC) y el edema cerebral sigue siendo una complicación temida [24].

No se entiende aun la patogenia de la encefalopatía y el edema cerebral en la IHA, existe evidencia que sugiere la implicación de inflamación local, neurotoxinas circulantes particularmente el amoniaco juegan un papel importante [25,26]. Los procesos infecciosos pueden precipitar la encefalopatía en pacientes que cursan con hipotensión y vasodilatación [27,28]. Los mediadores inflamatorios pueden desencadenar o empeorar la encefalopatía a través de la alteración de la permeabilidad endotelial cerebral alterando el flujo sanguíneo cerebral. Existe una relación directa entre el nivel de amoniaco elevado y el desarrollo de encefalopatía. Siendo de mayor riesgo niveles de 150-200 micromol/l [27,29], produciendo alteración en la función cerebral por edema cerebral [25,26]. La velocidad de instauración de la hiperamonemia hace que fallen los mecanismos osmóticos habituales en casos de IHA, en contraste con los casos crónicos o subagudos [25,26].

Disfunción renal

La disfunción renal puede ocurrir en más del 50% de los pacientes esta complicación es más común en los ancianos [30]. Aunque la disfunción renal está asociada con mayor mortalidad, la resolución de la disfunción hepática se asocia con un retorno a niveles séricos preexistentes de filtrado glomerular [31]. La terapia de reemplazo renal en estos pacientes se utiliza generalmente para conseguir una mayor estabilidad metabólica

y hemodinámica al lograr controlar hiperamonemia y mejorar el desequilibrio ácido base [32].

Tratamiento

En pacientes con IHA el soporte se proporciona igual que para otros pacientes críticamente enfermos; con algunos objetivos específicos según la etiología y complicaciones extrahepáticas (Figura 1B). El objetivo de tratamiento es lograr una meta metabólica estable y estabilidad hemodinámica, con el fin de mejorar la regeneración y minimizar el riesgo de complicaciones. Tras reconocer la IHA se debe realizar una reanimación rápida con fluidoterapia intravenosa, protección de la vía aérea mediante intubación endotraqueal si el nivel de conciencia está reducido o presenta una EH grado 2, corrección de trastornos metabólicos graves y derivación a centros especializados.

Estos pacientes tienen mayor riesgo de hipoglucemia que puede prevenirse con infusión endovenosa de glucosa. Tener especial cuidados con las infusiones de líquidos hipotónicos que pueden llevar a hiponatremia y edema cerebral. Los pacientes con IHA tienen alto gasto energético con aumento en el consumo de proteínas por lo que requieren un apoyo controlado para preservar la masa muscular y la función inmune [33, 34]. De forma arbitraria podemos administrar 1.0-1.5gr/kg día de proteínas. Se debe tener en cuenta los niveles de amoniaco para vigilancia y ajuste del soporte nutricional, en presencia de niveles elevados de amoniaco tendríamos que disminuir el tiempo de infusión del soporte nutricional o disminuir la rata proteica dada su asociación con aumento del riesgo de HIC [23].

Evaluación pronóstica

La identificación temprana de pacientes que no sobrevivirán con la terapia medica sola es de gran utilidad práctica, candidatos a TH deben ser identificados lo más rápido possible [35]. La presencia de encefalopatía es un indicador clave, con mayor consideración teniendo en cuenta la edad del paciente y la gravedad de la lesión hepática evaluada por la presencia de coagulopatía o ictericia [36,37].

Los pacientes tienen una elevada mortalidad con tratamiento médico (40-70%). La supervivencia de estos pacientes se eleva con el TH (65%). Factores como la escasez de órganos, aparición temprana de complicaciones pueden tener implicaciones en trasplantar a un paciente potencialmente recuperable con tratamiento médico, por esta razón es importante determinar la existencia de factores pronóstico con el fin de hacer una mejor selección de los candidatos a trasplante [38]. Factores como la coagulación, bilirrubina, creatinina, pH, lactato, edad y grado de EH son frecuentemente utilizados. Por otra parte, factores como alfa-feto proteína, amonio, fosforo y ferritina no se utilizan con frecuencia y podrían tener alguna utilidad [38,39]. En estos pacientes es recomendable la utilización de scores pronósticos para los cuales se han evaluado varias escalas, dentro de las cuales las más utilizadas son los criterios del kings college (CKC) y criterios de MELD (Tabla 3).

La aplicación dinámica de los criterios mejora la sensibilidad, la valoración del lactato no mejora los resultados, el APACHE II, alfafetoproteína y los niveles de fósforo parecen tener elevada sensibilidad, pero faltan ser validados en estudios más amplios [39]. Los CKC tienen una especificidad del (82-95%) alcanzando las cifras más altas en pacientes con encefalopatía avanzada, cuando se aplica en forma dinámica y en casos relacionados con paracetamol [37]. Estos criterios no han sido validados en grupos específicos como en el embarazo, Enfermedad de Wilson, tóxicos y los parámetros modificables con el tratamiento. La mejoría en valores de MELD en las 24 horas posterior al inicio de los síntomas o un delta tiene un valor predictivo de supervivencia. El delta de MELD, delta de INR tienen el mismo valor pronóstico que los criterios [40]. En la intoxicación por paracetamol un MELD>18 medido a las 48-72 horas posterior a la intoxicación tiene un alto valor predictivo en el desarrollo de falla hepática aguda fulminante [37]. Al comparar el MELD y CKC en la intoxicación por paracetamol los CKC son superiores, pero el alto valor predicativo negativo de MELD hace que se sugiera utilizarlo en conjunto con CKC para evitar el trasplante en pacientes que se van a recuperar con tratamiento médico [41]. En los pacientes con IHA no relacionado con paracetamol MELD es superior CKC [42,43]. Se han tratado de hacer modificaciones a los criterios de MELD, pero hasta ahora ninguno han mejorado su valor predicativo [44].

Manejo del paciente con falla hepática aguda

El manejo de IHA depende del grado de compromiso del paciente y de las manifestaciones extrahepáticas o falla de otros órganos que comprometan el estado general (Figura 1B). Las complicaciones se dan en la primera fase de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que condiciona a falla multiorgánica y en la segunda fase de síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora que predispone a infecciones [23].

Las infusiones de NAC deben iniciarse inmediatamente en todos los casos de IHA por sobredosis de paracetamol sospechada o confirmada y pueden ser útiles cuando se inician temprano en la lesión hepática inducida por fármacos no paracetamol y la hepatitis hipóxica. La dosis es un bolo de 150 mg/kg, que se continúa con 50mg/kg en 4 horas, y posteriormente con 100mg/kg en 16 horas. Esta infusión puede prolongarse hasta 48 ó 72 horas.

La presión intracraneal (PIC) es determinante en el manejo de pacientes con IHA, la frecuencia global de utilización de PIC es cercana al 27,7% con una duración promedio 4,4-2,3 días [45]. El reconocimiento precoz de HIC es vital para determinar la posibilidad de TH, se recomienda la medición en pacientes con encefalopatía hepática grado 3-4 con un objetivo de PIC<20 mmHg y presión de perfusión cerebral(PPC)>60 mmHg. Cuando este objetivo no se logra y sostenidamente encontramos PPC<40 mmHg por más de dos horas el pronóstico suele ser ominoso. Se recomienda además valorar respuesta al tratamiento, este procedimiento aumenta el riesgo de hemorragia cerebral, infecciones y no es claro el beneficio en supervivencia a 30 días postrasplante, mayor agresividad en el tratamiento de la HTIC, con un aumento claro en la mortalidad [45,46]. Además, no hay consenso sobre su ubicación (intraparenquimatosa, epidural, subdural). Sin embargo, la posición más utilizada es la subdural con 64%, razón por la cual se acepta como alternativa la medición ecografía del diámetro del nervio óptico [38].

En cuanto a los trastornos de coagulación, evite su corrección a menos que haya sangrado activo o antes de procedimientos invasivos mayores; no hay evidencia de beneficio de las transfusiones profilácticas [7].

Tabla 3. Scores pronósticos para trasplante hepático. Fuente: elaboración propia.

| Criterios King's College Hospital | |
|---|--|
| Falla hepática aguda no asociada al acetaminofén | Falla hepática aguda por acetaminofén |
| INR mayor de 6,5 independiente del grado de encefalopatía | pH menor de 7,3 y lactato mayor de 3 mmol/L, después de reanimación adecuada y más de 24 horas post ingesta de acetaminofén |
| o 3 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Edad menor de 10 años o mayor de 40 años • Tiempo de evolución mayor de 7 días entre la ictericia y la encefalopatía <ul style="list-style-type: none"> • INR mayor de 3,5 11 PT mayor a 50 segundos • Bilirrubina total mayor de 17,5 mg/dL • Etiología no favorable (enfermedad de Wilson, hepatotoxicidad, idiopática) | o Lactato mayor de 3,5 mmol/L tras reanimación |
| | o Cumple con todos estos tres parámetros en 24 horas: <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía grado III-IV • Creatinina mayor de 3,4 mg/dL • INR mayor de 6,5 11 PT mayor a 100 segundos |
| MELD SCORE | |
| $MELD = 3,78 [\log \text{Bilirrubina total}] + 11,2 [\log \text{INR}] + 9,6 [\log \text{Creatinina}] + 6,4$ | |

La infección es una complicación tardía frecuente de la IHA y una de las principales causas de mortalidad. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes, pero se han notificado infecciones fúngicas hasta en un tercio de los pacientes, principalmente candidiasis [7]. La profilaxis antimicrobiana todavía es discutible considerando la incertidumbre del valor pronóstico para los pacientes, sin embargo se recomienda en pacientes con alta sospecha la toma de cultivos y procalcitonina para determinar requerimiento de antibioticoterapia [30]. Las guías recomiendan el tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro para los pacientes con IHA con SIRS, hipotensión refractaria o empeoramiento de la EH; así como los pacientes incluidos en la lista de trasplantes de hígado de urgencia [7,30].

Métodos de soporte hepático artificial

Los métodos de soporte artificial se han utilizado ampliamente en el manejo de pacientes con IHA. Se han utilizado métodos no biológicos como el sistema de recirculación molecular absorbente (MARS), PROMETHEUS, La diálisis con albúmina de paso único (SPAD), plasmaféresis y métodos biológicos como hepatocitos humanos o animales, hasta ahora no se conoce un beneficio en mortalidad [47], pero dentro de los beneficios que se podrían tener con estos métodos se encuentra la mejoría en la ictericia, hemodinámica, reducción de la presión portal, reducción de la PIC, mejoría de la encefalopatía [48,49]. Estos sistemas también pueden ser útiles como terapia puente para el TH donde se ha demostrado mejoría del 20% comparado con el método convencional, con algunas limitaciones como el tiempo y el número de terapias requeridas para lograr los objetivos [50,51]. La supervivencia en pacientes con TH es similar en MARS que, en el tratamiento convencional, esta supervivencia se logra con un mínimo de 3 sesiones MARS, la supervivencia es mayor en pacientes con intoxicación por paracetamol, sin diferencias en el grupo de no paracetamol. Hay una disminución significativa en los

niveles de bilirrubinas, urea, creatinina y lactato con el método MARS. Pero, los eventos adversos como hemorragia, sepsis y muerte son similares en ambos grupos [51]. El MARS puede mejorar la supervivencia en el paciente con falla hepática aguda pero no en el paciente crónico agudizado [52]. La plasmaféresis de gran volumen (8-12 litros/sesión) mejora la supervivencia en pacientes libres de trasplante incluso en el subgrupo con criterios de trasplante, con mejoría de los índices de SIRS y SOFA pero no impacto en supervivencia después del trasplante [53].

Trasplante hepático

Aunque el trasplante es una opción de tratamiento para algunas causas de IHA, este tratamiento no se encuentra disponible universalmente y menos del 10% de los trasplantes de hígado se realizan en pacientes con IHA [52,53]. En pacientes con alto riesgo de HIC intraoperatoria y posoperatoria se convierte en un desafío y las tasas de supervivencia son mucho más bajas comparadas con las demostradas en trasplante hepático electivo. Con el tiempo estos registros han mejorado y las tasas de supervivencia actuales están alrededor de 79% a un año y 72% a 5 años. La mayoría de las muertes se producen en los primeros 3 meses posoperatorios siendo la causa más frecuente los procesos infecciosos. Este riesgo se aumenta en pacientes de edad avanzada, aquellos que reciben injertos anteriores o parciales, o injertos de donantes sin un ABO idénticos.

Los predictores de mortalidad son una piedra angular importante para la toma de decisiones al incluir a los pacientes para TH de manera emergente, los criterios de CKC son los que nos ayudan a seleccionar los pacientes [35]. En Colombia, de acuerdo a la comisión de TH [54] tienen prioridad para trasplantes los pacientes urgencia 0 (Tabla 4), se tienen en cuenta características sociodemográficas, la diferencia de superficie corporal entre el 20-25%, el isogrupo sanguíneo donante-receptor y compatibilidad.

Tabla 4. Criterios de selección trasplante hepático en Colombia. Fuente: elaboración propia.

| Paciente Urgencia 0 para Trasplante Hepático | |
|--|---|
| Se encuentra en UCI por IHA, expectativa de vida menor a 7 días y alguno de los siguientes criterios: | |
| Criterio | Definición |
| IHA subaguda | Criterios Kinas College |
| Disfunción primario hígado trasplantado primaria dentro de los primeros 7 días | AST > 3000mg/dl y al menos 1 de los siguientes: - INR >2,5 - pH < 7,3 - Lactato > 4 mmol/L |
| Trombosis de la arteria hepática de un hígado trasplantado dentro de los primeros 7 días a su trasplante | Visualización ecográfica |
| Enfermedad de Wilson agudamente descompensada que no responde a manejo médico | Confirmada por laboratorio |
| United Network for Organ Sharing | <ul style="list-style-type: none"> • Expectativa de vida menor a 7 días sin trasplante previo. • Encefalopatía hepática dentro de las 8 semanas después del inicio de los síntomas. • Ausencia de enfermedad hepática preexistente • Admisión en UCI, y al menos una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> o Dependencia al ventilador o Terapia de reemplazo renal o INR >2 |

En las últimas décadas ha habido una variación importante en la supervivencia de los pacientes con IHA, de menos del 20% en la década de 1970 a más del 60% en la última década, en gran parte debido al TH de emergencia. Las tasas de supervivencia en los pacientes trasplantados ha mejorado con un estimado de vida de 80-90% en el primer año [7].

Las contraindicaciones son situaciones que técnicamente el trasplante no disminuyen las posibilidades de supervivencia, las contraindicaciones absolutas incluyen enfermedad maligna extrahepática, malignidad hepática avanzada, hepatopatía alcohólica, daño cerebral irreversible, disfunción cardiopulmonar: hipertensión pulmonar severa/insuficiencia cardíaca, HIC severa no controlada, SIDA con infecciones oportunistas, sepsis no controlada, hipoxemia refractaria vasopresores a dosis altas. Las contraindicaciones relativas no excluyen de manera definitiva pero inciden negativamente en el resultado, suelen ser impedimentos de índole anatómico para realizar una correcta técnica quirúrgica o enfermedades que conllevan un peor pronóstico postrasplante [54].

Conclusión

La IHA es un síndrome complejo poco frecuente pero con una alta tasa de mortalidad por sus complicaciones: sepsis, HIC, edema cerebral, disfunción orgánica múltiple. En el abordaje es importante una evaluación detallada para determinar la causa etiológica y dar manejo oportuno en UCI a las alteraciones hepáticas y extrahepáticas. Existen indicaciones claras como pacientes con MELD>30 y KKC que determinan el momento y la población candidata a TH.

Bibliografía

1. Wlodzimirow KA, Eslami S, Chamuleau RA, Nieuwoudt M, Abu-Hanna A (2012) Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models. *PloS One* 7: e50952.
2. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J (2010) Acute liver failure. *The Lancet* 376: 190-201.
3. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH (2012) Hepatitis E. *N Eng J Med* 367: 1237-1244.
4. Wasley A, Fiore A, Bell BP (2006) Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiologic Reviews* 28: 101-111.
5. Khuroo M, Kamili S (2003) Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *Journal of Viral Hepatitis*. 10: 224-231.
6. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF (2013) The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 169: 1295-1303.
7. Ichai P, Samuel D (2008) Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transplantation*. 2008;14: 1-10.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, et al. (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of Internal Medicine* 137: 947-954.
9. Reuben A, Koch DG, Lee WM (2005) Drug-induced acute liver failure: results of a us multicenter, prospective study. *Hepatology* 52: 2065-2076.
10. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC (2012) Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology* 73: 285-294.
11. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, et al. (2003) Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 38: 613-618.
12. Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM (2011) Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology* 53: 567-576.
13. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, et al. (2008) Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 135: 1924-1934.
14. Björnsson E, Olsson R (2005) Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 42: 481-489.
15. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S (2012) Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 117: 898-904.
16. Çağlı K, Başar FN, Tok D, Turak O, Başar Ö (2015) How to interpret liver function tests in heart failure patients? *Turk J Gastroenterol* 26: 197-203.
17. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M (2008) N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opinion on Biological Therapy* 8: 1955-1962.
18. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, et al. (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137: 856-864.
19. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiødt FV, et al. (2003) Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 125: 755-764.
20. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, et al. (2009) Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Medicine* 35: 1390-1396.
21. Agarwal B, Wright G, Gatt A, Riddell A, Vemala V, et al. (2012) Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *Journal of Hepatology* 57: 780-786.
22. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, et al. (2012) Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *Journal of Hepatology* 56: 129-136.
23. Bernal W, Wendon J (2013) Acute liver failure. *New England Journal of Medicine* 369: 2525-2534.
24. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, et al. (2013) Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology* 59: 74-80.
25. Vaquero J (2012) Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochemistry International* 60: 723-735.
26. Desjardins P, Du T, Jiang W, Peng L, Butterworth RF (2012) Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochemistry International* 60: 690-696.
27. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, et al. (2007) Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 46: 1844-1852.

28. Kitzberger R, Funk GC, Holzinger U, Miehsler W, Kramer L, et al. (2009) Severity of organ failure is an independent predictor of intracranial hypertension in acute liver failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7: 1000-1006.
29. Kumar R, Sharma H, Prakash S, Panda SK, Khanal S, et al. (2012) Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10: 925-931.
30. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, et al. (2009) The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 58: 443-449.
31. O'riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, et al. (2011) Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26: 3501-3508.
32. Lee KC, Palacios Jimenez C, Alibhai H, Chang YM, Leckie PJ, et al. (2013) A reproducible, clinically relevant, intensively managed, pig model of acute liver failure for testing of therapies aimed to prolong survival. *Liver International* 33: 544-551.
33. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A (2000) Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Critical Care Medicine* 28: 649-654.
34. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, et al. (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clinical Nutrition* 25: 285-294.
35. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. (2009) The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: Comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transplantation* 15: 600-609.
36. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439-445.
37. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W (2010) Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of Hepatology* 53: 492-429.
38. Escorsell À, Mas A, de la Mata M, Failure SGftSoAL (2007) Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transplantation* 13: 1389-1395.
39. Craig DGN, Ford A, Hayes PC, Simpson K (2010) Systematic review: Prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 31: 1064-1076.
40. Schmidt LE, Larsen FS (2007) MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 45: 789-796.
41. Renner EL (2007) How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *Journal of Hepatology* 46: 554-557.
42. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podestá LG, et al. (2007) MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation* 13: 822-828.
43. McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, Chang A, Patel V, et al. (2015) Increased survival for patients with cirrhosis and organ failure in Liver Intensive Care and Validation of the chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Scoring System. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13: 1353-1360.
44. McPhail MJ, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W (2016) Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14: 516-525.
45. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, et al. (2005) Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transplantation* 11: 1581-1589.
46. Poonja Z, Brisebois A, van Zanten SV, Tandon P, Meeberg G, et al. (2014) Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12: 692-698.
47. Zheng Z, Li XU, Li Z, Ma X (2013) Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Experimental and Therapeutic Medicine* 6: 929-936.
48. Bañares R, Catalina MV, Vaquero J (2014) Molecular adsorbent recirculating system and bioartificial devices for liver failure. *Clinics in Liver Disease* 18: 945-956.
49. Lee KC, Stadlbauer V, Jalan R (2016) Extracorporeal liver support devices for listed patients. *Liver Transplantation* 22: 839-848.
50. Zheng Z, Li X, Li Z, Ma X (2013) Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Experimental and Therapeutic Medicine* 6: 929-936.
51. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, et al. (2013) Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 159: 522-531.
52. He GL, Feng L, Duan CY, Hu X, Zhou CJ, et al. (2015) Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8: 17046.
53. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, et al. (2016) High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *Journal of Hepatology* 64: 69-78.
54. Instituto Nacional de Salud (2018) Criterios de Asignación para Trasplante Hepático en Colombia. Dirección redes en salud pública Subdirección Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre Coordinación Red Nacional de Donación y Trasplantes.