

Falla hepática aguda: una revisión de su fisiopatología, diagnóstico y manejo

Acute liver failure: a review of its pathophysiology, diagnosis and management

Lizbeth Anahí Cando Cruz
lizbethcando16@gmail.com
ORCID: 0009-0006-6314-8127
Universidad Central del Ecuador

Edwin Alejandro Velasco Amagua
ORCID: 0009-0007-4263-6153
Universidad de las Américas, Ecuador

Bryan Stalin Pérez Mejía
ORCID: 0009-0001-3369-3574
Ministerio de Salud Pública, Ecuador

Wendy Lucero Yerovi Abad
ORCID: 0000-0001-7967-5104
Universidad Central del Ecuador

María Belén Chavarrea Cadena
ORCID: 0000-0001-9563-3123
Universidad Central del Ecuador

Carlos Billy Rosales Carvajal
ORCID: 0009-0008-3070-6836
Ministerio de Salud Pública, Ecuador

Sixto Duberli Paucar Llapapasca
ORCID: 0000-0001-9532-9391
Ministerio de Salud Pública, Ecuador

Adriana Jacqueline Vilañez Huertas
ORCID: 0009-0000-6141-6497
Escuela Politécnica del Chimborazo, Ecuador

RESUMEN

La falla hepática aguda (FHA) es un trastorno poco frecuente, repentino y potencialmente reversible que ocasiona insuficiencia hepática grave y un rápido deterioro clínico en individuos sin enfermedad hepática previa. Las causas de la insuficiencia hepática aguda varían en todo el mundo. Entre las causas habituales de FHA en adultos se encuentran la toxicidad causada por medicamentos, virus hepatotrópicos y no hepatotrópicos, suplementos herbales y dietéticos, medicamentos antituberculosos, y la hepatitis autoinmune. Menos frecuentes son la hepatitis alcohólica, la lesión hepática inducida por fármacos excluyendo el acetaminofén, la hepatitis viral aguda, la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmune y el hígado graso agudo del embarazo. Lamentablemente, en muchos casos la causa de la insuficiencia hepática es desconocida. Dado que la causa de la insuficiencia hepática influye en su tratamiento y pronóstico, se recomienda realizar una exhaustiva investigación para identificarla. La FHA es una situación de emergencia que requiere una vigilancia estrecha, una evaluación exhaustiva para determinar su causa, un apoyo frecuente de la función hemodinámica, respiratoria y renal, la administración de terapias dirigidas según la causa, la posible utilización de N-acetilcisteína, y la consideración de trasplante hepático en casos selectos. En esta revisión, proporcionamos una actualización integral sobre la etiología, el diagnóstico y el manejo de la FHA.

Palabras clave: falla hepática aguda; presentación clínica; falla hepática aguda inducida por fármacos; epidemiología; trasplante de hígado; pronóstico.

ABSTRACT

Acute liver failure (ALF) is a rare, sudden, and potentially reversible disorder that causes severe liver failure and rapid clinical deterioration in individuals without prior liver disease. The causes of acute liver failure vary worldwide. Among the common causes of ALF in adults are toxicity from medications, hepatotropic and non-hepatotropic viruses, herbal and dietary supplements, antituberculous medications, and autoimmune hepatitis. Less common are alcoholic hepatitis, drug-induced liver injury excluding acetaminophen, acute viral hepatitis, Wilson's disease, autoimmune hepatitis, and acute fatty liver of pregnancy. Unfortunately, in many cases, the cause of liver failure is unknown. Since the cause of liver failure influences its treatment and prognosis, a thorough investigation is recommended to identify it. ALF is an emergency that requires close monitoring, a comprehensive evaluation to determine its cause, frequent support of hemodynamic, respiratory, and renal function, administration of targeted therapies according to the cause, possible use of N-acetylcysteine, and consideration of liver transplantation in select cases. In this review, we provide a comprehensive update on the etiology, diagnosis, and management of ALF.

Keywords: acute liver failure; clinical presentation; drug-induced acute liver failure; Epidemiology; Liver transplantation; Prognosis.

INTRODUCCIÓN

La FHA se refiere al desarrollo de una disfunción hepática severa caracterizada por una relación internacional normalizada (INR) de ≥ 1.5 y un estado mental alterado debido a encefalopatía hepática (EH) en un paciente sin enfermedad hepática conocida. La FHA se define cuando el intervalo entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de la EH es < 26 semanas. (1) La FHA a menudo se utiliza incorrectamente en el contexto de una insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC), o en otras enfermedades sistémicas que afectan al hígado. Los signos clínicos de insuficiencia hepática aguda incluyen encefalopatía hepática y un INR ≥ 1.5 , y pueden presentarse ictericia, hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia. (2)

Se precisa una evaluación exhaustiva para identificar la causa, que puede requerir pruebas de laboratorio, historia clínica y estudios de imagen, e incluso una biopsia hepática si es necesario. El tratamiento óptimo implica el manejo integral a cargo de un equipo especializado en hepatología, cuidados intensivos, neurología, nefrología y enfermedades infecciosas, con valoración oportuna para trasplante, ya que la condición puede deteriorarse rápidamente. (1,2)

METODOLOGÍA

El objetivo de esta revisión de literatura es dar a conocer datos sobre la fisiopatología, la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de la Falla Hepática Aguda. Para ello, se establecieron los siguientes criterios de inclusión: estudios publicados entre el año 2018 al 2024, artículos revisados por partes en revistas académicas e investigaciones que aborden los acápites que se pretenden detallar en esta revisión. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos académicas como PubMed, Scopus y Web of Science. Las palabras clave utilizadas incluyeron: "acute liver failure; clinical presentation; drug-induced acute liver failure; Epidemiology; Liver transplantation; Prognosis".

La búsqueda se focalizó en revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis. La selección de estudios se llevó a cabo en dos fases: se examinaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados en la búsqueda inicial para evaluar su relevancia, y luego, los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron analizados íntegramente para confirmar su pertinencia y calidad. Se realizó un análisis cualitativo de los datos con el fin de identificar patrones y temas recurrentes en la literatura revisada. En total, se consideraron 34 fuentes bibliográficas para la elaboración de este manuscrito. Se reconocen ciertas limitaciones en esta revisión, incluyendo el posible sesgo de publicación al incluir únicamente estudios publicados y las limitaciones en la disponibilidad de datos en ciertos contextos geográficos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición y clasificación

La falla hepática aguda ocurre cuando se desarrolla una grave lesión hepática aguda que resulta en un deterioro de la función sintética (INR de $\geq 1,5$) y un compromiso del estado mental en pacientes sin cirrosis ni enfermedad hepática preexistente. Se establece un punto de corte comúnmente a < 26 semanas de duración de la enfermedad para definir la insuficiencia hepática aguda. (3)

La insuficiencia hepática aguda también puede diagnosticarse en aquellos pacientes con enfermedad de Wilson previamente no diagnosticada, infección adquirida verticalmente o reactivación del virus de la hepatitis B, o hepatitis autoinmune, incluso si hay cirrosis subyacente, siempre que la enfermedad se haya reconocido durante < 26 semanas. Por otro lado, los pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, aunque sean reconocidos durante < 26 semanas, pueden presentar insuficiencia hepática aguda o crónica debido a su largo historial de consumo excesivo de alcohol. (4)

Se pueden hacer subcategorizaciones de la insuficiencia hepática aguda según la duración de la enfermedad, empleando varios puntos de corte. La insuficiencia hepática aguda se clasifica como hiperaguda (< 7 días), aguda (7 a 21 días) o subaguda (> 21 días y < 26 semanas). En la tabla 1 se observan las características clínicas y el pronóstico de cada una de estas subcategorías. (4)

Tabla 1. Características clínicas y pronósticos de las subcategorías de falla hepática aguda

Características	Curso clínico de la FHA (inicio de síntomas a encefalopatía hepática)		
	FHA hiperaguda (1-7 días)	FHA aguda (8-28 días)	FHA subaguda (5-26 semanas)
Etiología	Paracetamol, hepatitis A/E, isquemia	Hepatitis	LHIF no paracetamol
Transaminasas	+++	++	+
Bilirrubinas	+	++	+++
INR	+++	++	+
Edema cerebral	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo
Supervivencia sin trasplante hepático	Alta	Intermedia	Baja

Abrev: FHA: Falla hepática aguda, LHIF: Lesión Hepática inducida por fármacos. Fuente: obtenido de Dong et al, 2019.

En pacientes con insuficiencia hepática hiperaguda o aguda, se suele presentar edema cerebral, mientras que es poco común en la insuficiencia hepática subaguda. Por otra parte, la insuficiencia renal y la hipertensión portal se observan con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia hepática subaguda. Aunque estas subcategorías se han relacionado con el pronóstico, estas asociaciones reflejan las causas subyacentes, que son los verdaderos determinantes del pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia hepática hiperaguda suelen tener un mejor pronóstico que aquellos con insuficiencia hepática subaguda. Este mejor pronóstico está asociado al hecho de que estos pacientes suelen sufrir toxicidad por paracetamol o hepatopatía isquémica, diagnósticos que se asocian a un mejor pronóstico que muchos de los trastornos que pueden causar insuficiencia hepática subaguda, como la enfermedad de Wilson. (5)

Fisiopatología

La fisiopatología de la FHA puede ser dividida en lesión hepática específicamente asociada a la causa de la insuficiencia hepática aguda y en falla multiorgánica secundaria. En cuanto a la lesión hepática primaria, se entiende mejor el mecanismo que induce la insuficiencia hepática aguda por toxicidad por el paracetamol; mismo que en dosis no tóxicas (<4 g/día), es principalmente descompuesto en compuestos no tóxicos a través de la conjugación con glucurónido y sulfato mediante enzimas específicas, y luego se excreta en la orina. (6) El paracetamol remanente es metabolizado por enzimas de CYP en el metabolito tóxico N-acetil-p benzoquinona (NAPQI), el cual se conjuga inmediatamente con el glutatión (GSH) para detoxificarlo. Sin embargo, en el caso de sobredosis de paracetamol, el exceso de NAPQI agota el GSH, lo que resulta en la unión covalente a las proteínas hepáticas, estrés oxidativo mitocondrial y necrosis de las células hepáticas. Los efectos tóxicos de la sobredosis de paracetamol se ven potenciados por condiciones que aumentan la producción de NAPQI o agotan la disponibilidad de GSH. El etanol y ciertos medicamentos, como antibióticos y antiepilépticos, activan las enzimas de CYP, lo que conlleva a una mayor generación de NAPQI. El ayuno y la desnutrición conducen a una disminución en la producción de GSH. (7)

En relación con la falla orgánica múltiple secundaria, su fisiopatología parece compartir numerosas características con la sepsis grave. La respuesta inmune innata se desencadena temprano durante el curso de la enfermedad y puede ser una reacción a patrones moleculares específicos de patógenos (PAMPs) de virus heterotrópicos, así como una reacción a patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), como histonas, ADN y proteínas de la alta movilidad del grupo-1 liberadas por células dañadas tras la muerte de hepatocitos debido a causas tóxicas. (6,7) Diversas células del sistema inmune participan en la respuesta innata, incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas, leucocitos y células asesinas naturales. Estas células reconocen y responden a PAMPs y DAMPs. Producen especies reactivas de oxígeno (EROs) junto con mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral- α , interleucina (IL)-1 β e IL-6, que activan una respuesta inflamatoria sistémica. Tanto la IL-17 como la IL-10 también desempeñan un papel en la respuesta inflamatoria global. Posteriormente, las EROs y las citoquinas conducen al desarrollo de la falla orgánica múltiple y continúan causando daño hepático. Las citoquinas proinflamatorias reclutan neutrófilos y fomentan su penetración en el parénquima hepático. Una vez dentro del parénquima, liberan EROs y proteasas, que causan daño a los hepatocitos. (8)

La desregulación del tono vascular sistémico ocasiona una baja resistencia vascular sistémica, lo que provoca hipotensión y vasodilatación microcirculatoria periférica, resultando en un deficiente intercambio de oxígeno pulmonar y una entrega deteriorada de oxígeno a los tejidos periféricos, lo que ocasiona acidosis láctica. El tono cerebrovascular y renovascular son los más afectados, lo que conlleva a una hiperperfusión cerebral y encefalopatía hepática (EH) junto con una disminución de la función renal. (9)

La sepsis desempeña igualmente un papel significativo en el desarrollo de la disfunción multiorgánica. Un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria tardía, regulado por citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β , conduce a la inmunosupresión y aumenta el riesgo de infección y sepsis tardía. La disfunción

y la inactivación de los monocitos debido a los niveles elevados de IL-10 en la corriente sanguínea son factores clave en la sepsis tardía. Además, se observa una disminución de los niveles de complemento en el suero, ya que el hígado es el principal sitio de síntesis de complemento, lo que reduce la capacidad quimiotáctica de los neutrófilos y aumenta el riesgo de infecciones causadas por microorganismos encapsulados. Los neutrófilos también presentan un funcionamiento reducido, con disminución en la producción de EROs, menor capacidad de fagocitosis y menor expresión de receptores de complemento. La reducción de la fibronectina plasmática, una glicoproteína hepática que favorece la eliminación de microorganismos circulantes por parte de las células de Kupffer, también contribuye a la disfunción de estas células. (8,9)

Epidemiología

La FHA sigue siendo un fenómeno extraño y la información sobre su verdadera incidencia no es sólida. La investigación publicada se ve limitada por el uso de cohortes, la procedencia de la población de pacientes o la consideración de una sola causa de FHA. Hay muy pocos estudios basados en la población general que se han hecho públicos. La mayoría de los datos disponibles provienen de extensos registros en Estados Unidos y Europa. Por otro lado, con frecuencia los datos se ven afectados por la codificación incorrecta de la cirrosis descompensada como FHA. (10)

La mayoría de los afectados por la FHA son jóvenes, con una edad promedio de 38 años, en su mayoría mujeres y de origen caucásico. La toxicidad del paracetamol es la principal causa en países desarrollados, mientras que la hepatitis viral prevalece en países en desarrollo. Otras causas incluyen lesión hepática inducida por fármacos (LHIF), hepatitis isquémica, hepatitis autoinmune (HAI), enfermedad de Wilson (EW) fulminante, lesiones asociadas al embarazo y etiologías indeterminadas. (11)

En general, se estima que la incidencia es de alrededor de 1 a 6 casos por millón de población en países desarrollados. Según las estimaciones, en Estados Unidos hay aproximadamente de 2.000 a 3.000 casos por año. En el Reino Unido y Escocia, la incidencia en cohortes basadas en la población es de hasta 0.8 por 100.000 años-persona y aproximadamente 0.62 por 100.000 años-persona, respectivamente. En un sistema de salud basado en EE. UU., la incidencia de FHA inducida por fármacos alcanzó los 0.161 por 100.000 años-persona. En comparación, estas cifras son más bajas que las reportadas en Taiwán (8.02 por 100.000 años-persona) y Tailandia (6.29 por 100.000 años-persona). La información sobre la carga económica de esta enfermedad sigue siendo escasa. (10,12)

Etiología

La etiología de la FHA varía considerablemente a nivel global, siendo las infecciones virales la causa común en países en vías de desarrollo, mientras que la lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) es más habitual en entornos desarrollados. La toxicidad por paracetamol representa casi la mitad de los casos de LHIF, sin embargo, las restricciones en su venta en el Reino Unido han resultado en una reducción del 43% en las muertes. En países en desarrollo, la hepatitis B y E son responsables de la gran mayoría de los casos de FHA, destacando la hepatitis E en el subcontinente indio. La insuficiencia hepática aguda también se vincula con la hepatitis A, en especial en algunos países asiáticos y mediterráneos. A pesar de una investigación minuciosa, en hasta el 20% de los casos, la causa de la FHA permanece desconocida y se cataloga como indeterminada o criptogénica. (tabla 2) (13)

Tabla 2. Causas comunes de la Falla hepática aguda

Causas comunes de Falla Hepática Aguda	
Virus	Hepatitis A, B, C, D, E
	Citomegalovirus
	Virus de Epstein-Barr
	Virus del herpes simple 1 y 2
	Virus del varicela zóster
	Adenovirus
	Virus del dengue
Medicamentos	Paracetamol
	Anti-tuberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida)
	Estatinas
	Antiinflamatorios no esteroideos
	Fármacos Sulfas
	Fenitoína
	Carbamazepina
	MDMA (éxtasis)
Flucloxacilina	

	Ketoconazol
	Nitrofurantoina
	Inhibidores de puntos de control inmunológicos
	Reacciones a fármacos idiosincráticas
Genética / autoinmune	Enfermedad de Wilson
	Hepatitis Autoinmune
Vascular	Síndrome de Budd-Chiari
	Enfermedad veno-oclusiva
	Hepatitis isquémica
Suplementos nutricionales /herbales	Múltiples agentes (kava kava, ma huang, etc.)
	Suplementos dietéticos
	Multivitaminas
Toxinas	Hongo (más comúnmente Amanita phalloides)
	Tetracloruro de carbono
	Fósforo amarillo
Infiltración	Cáncer de mama
	Cáncer de pulmón de células pequeñas
	Linfoma
	Cáncer de colon
	Melanoma
	Mieloma múltiple
Relacionadas con el embarazo	Hígado graso agudo del embarazo
	Síndrome HELLP
	Ruptura hepática pre-eclámptica
Otros	Sepsis
	Hepatectomía parcial
	Ataque de calor
	Linfocitosis hemofagocítica

Fuente: obtenido de Ozturk et al, 2023.

Presentación clínica

La encefalopatía es la característica definitoria de la FHA. El deterioro del estado de alerta puede manifestarse de diversas formas, desde una disminución en la capacidad de atención y trastornos del sueño hasta el estado de coma (tabla 3). Aparte de la encefalopatía, los pacientes pueden presentar una amplia gama de síntomas adicionales, que incluyen fatiga, falta de apetito, náuseas, vómitos, malestar abdominal, ictericia y ojos amarillentos. Ante la sospecha de FHA, es crucial obtener una historia clínica detallada. (14) Esto implica conocer la duración de los síntomas y el historial médico previo del paciente, lo que puede ayudar a descartar condiciones clínicas similares pero más frecuentes, como la cirrosis descompensada y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica; ya que manejar estas condiciones conlleva enfoques muy diferentes. Además, la historia clínica debe examinar posibles desencadenantes como el uso de ciertos medicamentos, sobredosis intencionales o accidentales, exposición a toxinas, viajes recientes, cambios en la medicación, consumo de alcohol y drogas, estado de embarazo e antecedentes familiares. (15)

Tabla 3. Grados de encefalopatía hepática

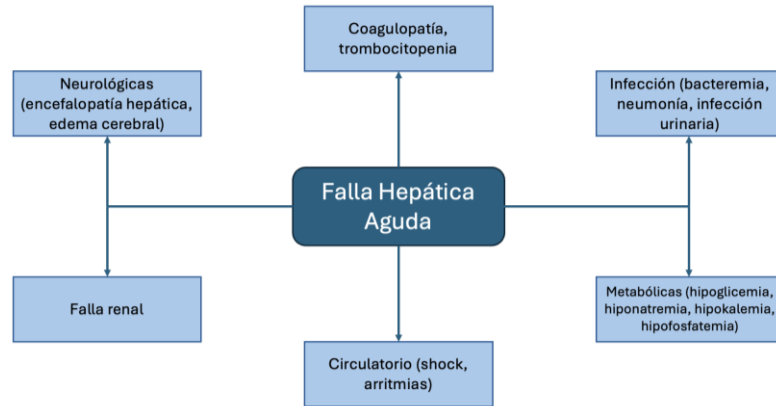
Grado	Estado mental	Asterixis	Electroencefalograma
I	Euforia / depresión	Si / No	Usualmente normal
	Confusión leve		
	Discurso confuso		
	Sueño desordenado		
II	Letargia	Si	Anormal
	Confusión moderada		
III	Confusión marcada	Si	Anormal
	Incoherente		
	Sueño ligero		
IV	Coma	No	Anormal

Fuente: obtenido de Arshad et al, 2020.

Un examen físico completo debe abarcar una exhaustiva evaluación neurológica para determinar el grado de encefalopatía del paciente y registrar cualquier déficit neurológico focal o signos de aumento de la presión intracraneal, como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, alteraciones pupilares o la triada de Cushing (hipertensión, bradicardia y respiración irregular). También se deben evaluar los signos de enfermedad hepática crónica, como la presencia de ascitis, venas

abdominales dilatadas (cabeza de medusa), enrojecimiento de las palmas de las manos, telangiectasias en forma de araña y agrandamiento de las mamas en hombres. Un examen minucioso podría revelar características sugerentes de causas específicas, como los anillos de Kayser-Fleischer asociados con la enfermedad de Wilson, o la presencia de una erupción maculopapular generalizada que sugiera una reacción a medicamentos caracterizada por eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). (15,16) Las principales manifestaciones clínicas de la FHA se observan en la figura 1.

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la Falla Hepática Aguda



Fuente: obtenido de Ozturk et al, 2023.

Diagnóstico

La presentación de la FHA debe ser considerada al evaluar pacientes con síntomas recientes (<26 semanas) de cambios en el estado mental, ictericia o dolor en el cuadrante superior derecho. También debería pensarse en esta condición en pacientes con síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos y malestar. El análisis de estos pacientes incluirá pruebas de función hepática en suero (AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total y directa, albúmina). Si los resultados muestran anomalías, también se evaluará el tiempo de protrombina/INR del paciente. Para diagnosticar insuficiencia hepática aguda, se deben evidenciar tanto el deterioro del estado mental (encefalopatía hepática) y un tiempo de protrombina prolongado (INR ≥ 1.5). (17)

Es fundamental iniciar la evaluación de un paciente con insuficiencia hepática aguda al momento del diagnóstico para establecer la causa, iniciar la terapia empírica y mejorar el pronóstico. Aproximadamente el 60-80% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda tienen una causa identificable. Identificar la causa es crucial para el manejo y el pronóstico. (18) La evaluación oportuna es importante para identificar la necesidad de evaluación urgente para trasplante de hígado. Se debe obtener la historia de pacientes con encefalopatía leve cuanto antes, y la transferencia no debe retrasarse debido a pruebas pendientes, especialmente en casos de edema cerebral. El diagnóstico incluye historia clínica, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, pudiendo realizarse una biopsia hepática si es necesario. Se inicia terapia empírica si hay sospecha de ciertas causas, como la asociación con acetaminofén, donde N-acetilcisteína puede mejorar los resultados. Una vez confirmada la causa, se ajusta la terapia según sea necesario. (19)

- **Historia clínica:** En pacientes con encefalopatía severa, la historia clínica puede ser limitada, por lo que es importante obtener información de los cuidadores. Se debe indagar sobre el inicio de los síntomas, consumo de alcohol, episodios previos de ictericia, uso de medicamentos, factores de riesgo de sobredosis intencional, exposición a toxinas, hepatitis viral, isquemia hepática y antecedentes familiares de enfermedad hepática. En pacientes hospitalizados, se deben revisar los registros en busca de posibles causas, incluyendo medicamentos recibidos y episodios de hipotensión o disfunción cardíaca. (17,18)

- **Examen Físico:** El examen físico puede ayudar a identificar la causa de la insuficiencia hepática aguda en un paciente. Se recomienda realizar un examen físico completo, incluyendo un análisis exhaustivo de la piel, en todos los pacientes. Los pacientes con sospecha de enfermedad de Wilson deben someterse a un examen con lámpara de hendidura ocular. Algunos hallazgos físicos que podrían sugerir una causa específica de la insuficiencia hepática aguda incluyen lesiones vesiculosas en la piel (virus del herpes simple), anillos de Kayser-Fleisher (enfermedad de Wilson), y características como la hipertensión de la preeclampsia (síndrome HELLP). (19)

- **Exámenes de laboratorio:** Es necesario realizar una amplia evaluación de laboratorio en pacientes con fallo hepático agudo para determinar la causa, evaluar la gravedad y prepararse para un posible trasplante de hígado. Al momento de la presentación, se requiere obtener pruebas de laboratorio que incluyan una serie de análisis de química

sanguínea, pruebas hepáticas, serologías para hepatitis viral, pruebas de PCR de ADN para varios virus, niveles de acetaminofén, análisis de toxicología en sangre y orina, gasometría arterial, marcadores autoinmunes, entre otros. Además, se pueden indicar pruebas adicionales en circunstancias específicas, como el nivel de ceruloplasmina en pacientes con sospecha de enfermedad de Wilson, anticuerpos contra el virus de la hepatitis D o E, y análisis de orina en la búsqueda de proteinuria en mujeres embarazadas. (20)

- Estudios de imagen: La ultrasonografía Doppler abdominal es la primera opción para detectar síndrome de Budd-Chiari, hipertensión portal, esteatosis hepática, congestión hepática, cirrosis subyacente y malignidades hepáticas. Si la ecografía resulta negativa y la sospecha de Budd-Chiari o malignidad sigue siendo alta, se pueden considerar la tomografía computarizada o resonancia magnética con venografía. Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de lesión renal asociado con los agentes de contraste. Para evaluaciones pretrasplante de hígado, se prefiere la tomografía computarizada o resonancia magnética hepática con contraste. Es crucial estabilizar el estado hemodinámico del paciente antes de realizar estudios de imagen avanzados. (21)

- Biopsia hepática: Si las pruebas de laboratorio e imagen no logran identificar la causa, una biopsia hepática puede ayudar con el diagnóstico, pero se recomienda precaución por el riesgo de sangrado asociado. Se prefiere un enfoque transyugular en casos de insuficiencia hepática aguda para minimizar el riesgo de sangrado. Las mediciones de presión portal pueden determinar la cronicidad de la enfermedad subyacente. Antes de la biopsia hepática, se obtienen imágenes hepáticas transversales mejoradas con contraste para descartar malignidad. Si se identifica malignidad en la imagen, se discute con el comité multidisciplinario de tumores hepatobiliares para evaluar la necesidad de la biopsia hepática. Se debe tener precaución durante el embarazo y reservar la biopsia para casos imprescindibles. (22)

Manejo

Los pacientes con FHA deben recibir atención de un equipo multidisciplinario que incluye clínicos especializados en hepatología y trasplante hepático, cuidados críticos, neurología, nefrología y enfermedades infecciosas. Se debe considerar la transferencia a un centro de trasplante para todos los pacientes con FHA, ya que incluso aquellos con encefalopatía hepática leve pueden deteriorarse rápidamente. Incluso en pacientes sin encefalopatía hepática, la transferencia a un centro de trasplante local es una opción justificable. (23)

Antídoto y terapia dirigida

Si se sospecha que un paciente tiene FHA inducido por paracetamol, se debe contactar de inmediato al centro de control de envenenamiento. El antídoto recomendado, N-acetilcisteína (NAC), está disponible en formulaciones orales e intravenosas. La dosificación intravenosa generalmente divide 300 mg/kg durante 21 horas. Fomepizol, un antídoto para ingestas de alcohol tóxico, puede ser efectivo como complemento a NAC. NAC también se usa para manejar la insuficiencia hepática no inducida por paracetamol. Dependiendo de la causa subyacente, se pueden considerar tratamientos adicionales dirigidos (tabla 4). Sin embargo, excepto NAC, el manejo de muchos pacientes con FHA es principalmente de apoyo. (22,23)

Tabla 4. Tratamiento específico de la insuficiencia hepática no inducida por paracetamol

Tratamiento específico de la insuficiencia hepática no inducida por paracetamol	
Causa	Manejo
Viral	
Hepatitis B	Entecavir o tenofovir
Virus herpes simple	Aciclovir
Citomegalovirus	Valganciclovir
Adenovirus	No tratamientos aprobados. Cidofovir puede considerarse.
Virus varicela zóster	Aciclovir con/sin inmunoglobulina VVZ
Otros	
LHIF no Paracetamol	Suspender el agente causal. Si se produce inducción por ácido valproico, administrar levocarnitina.
Vascular	Venooclusiva (Budd-Chiari): anticoagulación, trombolisis, angioplastia, derivación portosistémica intrahepática transyugular. Isquémica: tratamiento de apoyo
Hepatitis autoinmune	Corticoides
Reacción de hipersensibilidad	Corticoides
Enfermedad de Wilson	Agentes quelantes (zinc), TRR, SRAM, cambio de plasma.

VVZ: Virus varicela zóster; TRR: Terapia de reemplazo renal; SRAM: Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares. Fuente: los autores.

Manejo de las complicaciones neurológicas

El manejo del aumento de la presión intracraneal en FHA requiere un monitoreo cuidadoso y la implementación de intervenciones médicas y no médicas. La hiperamonemia severa (más de 150 $\mu\text{mol/L}$) se asocia con encefalopatía y un mayor riesgo de aumento de la presión intracraneal. La TC no es sensible para detectar el edema cerebral temprano y el aumento de la presión intracraneal. La RM es más sensible pero menos accesible. Se recomienda la consulta con un neurólogo, especialmente en casos de encefalopatía hepática avanzada. El monitoreo invasivo de la presión intracraneal se considera en algunos casos, pero se prefiere el neuromonitoreo no invasivo, que incluye evaluaciones neurológicas y un electroencefalograma continuo. (24)

Para controlar la elevación de la Presión Intracraneal (PIC), se recomienda evaluar y controlar las vías respiratorias, la respiración y la circulación. Además, se debe elevar la cabecera de la cama, mantener la línea media del cuello, minimizar los estímulos nocivos, administrar sedación y analgesia adecuadas, y evitar la hiponatremia (24). También se debe considerar la hipotermia leve y la hipernatremia leve mediante el uso de solución hipertónica de cloruro de sodio para reducir aún más el riesgo. En el caso de elevación refractaria de la PIC, se puede considerar una terapia hiperosmolar agresiva, hipoterapia, sedación profunda y bloqueo neuromuscular. Además, se recomienda la consideración de la terapia de reemplazo renal continua temprana para el tratamiento de la hiperamonemia. Por otro lado, las intervenciones farmacológicas para reducir las concentraciones de amoníaco generalmente no se recomiendan para pacientes con elevación refractaria de la PIC. (25)

Manejo adicional y cuidados de soporte

La resucitación inicial tiene como objetivo mantener la perfusión adecuada de los órganos vitales, como los riñones y el cerebro. Se deben administrar cristaloides para alcanzar una presión arterial media de 65-75 mm Hg. Evite los fluidos hipotónicos para prevenir la hiponatremia y el edema cerebral. (25) Los pacientes con FHA tienen mayor riesgo de infecciones; se recomiendan cultivos de sangre de vigilancia y antimicrobianos según sea necesario. Considere la intubación temprana en pacientes con falla respiratoria o encefalopatía hepática grave. Preferiblemente, utilice nutrición enteral en lugar de parenteral. Las pruebas viscoelásticas son más confiables que los marcadores de laboratorio para evaluar las coagulopatías. En pacientes con FHA, no es necesaria la corrección rutinaria de las alteraciones de la coagulación, salvo en presencia de sangrado. (26)

Terapia extracorpórea

La terapia de reemplazo renal (TRR) se utiliza para tratar alteraciones metabólicas y electrolíticas graves, sobrecarga de volumen y uremia. También puede reducir las concentraciones de amoníaco, lo que justifica su consideración temprana. El sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (SRAM) ofrece soporte hepático extracorpóreo al eliminar toxinas como la bilirrubina y el amoníaco. A pesar de sus beneficios potenciales, el inicio de SRAM en pacientes críticamente enfermos no ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia en estudios observacionales. El recambio plasmático combinado con TRR puede mejorar la supervivencia sin trasplantes, pero conlleva riesgos como hipocalcemia, hipofibrinogenemia, reacciones a las transfusiones y posible inestabilidad hemodinámica. (27)

Transplante hepático

Los pacientes con FHA, a diferencia de los pacientes con enfermedad hepática crónica, pueden incluirse en la lista para trasplante con el estado 1A (urgente), lo que les otorga la máxima prioridad en la lista de trasplantes. Aunque hay muchos factores que influyen en la supervivencia sin trasplante, el factor más importante es la causa de la lesión hepática. Los pacientes con sobredosis de paracetamol, hepatitis A o lesión hepática isquémica tienen pronósticos relativamente favorables, con tasas de supervivencia sin trasplante de 56 a 75 %. Los pacientes con hepatitis autoinmune tienen una tasa de supervivencia sin trasplante mucho más baja (25 %). (28) En un estudio de FHA de 1.147 pacientes, la supervivencia postrasplante a 1 año fue de alrededor del 70 %. En última instancia, la decisión de realizar un trasplante está más allá del alcance de este artículo, pero sigue siendo una consideración importante como el único tratamiento definitivo para la falla hepática aguda. (29)

Complicaciones

- Neurológicas: La encefalopatía hepática y la hiperamonemia están estrechamente ligadas al edema cerebral y la presión intracraneal elevada, que son consecuencias temidas de la FHA. La encefalopatía hepática es una manifestación compleja y multifactorial en la que el amoníaco desempeña un papel clave. En pacientes con disfunción hepática severa, la

desintoxicación del amoníaco se ve alterada, lo que lleva a efectos perjudiciales en el sistema nervioso central. (30)

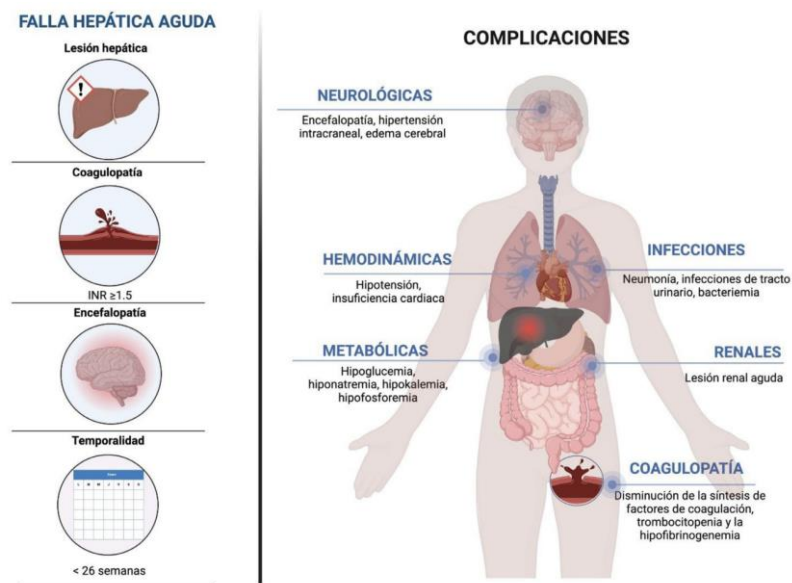
- **Cardiovasculares:** La hipotensión y el shock en pacientes con FHA pueden tener varias causas. Inicialmente, la hipovolemia puede deberse a una disminución en la ingesta oral y pérdidas gastrointestinales. Después de la resucitación inicial, la hipotensión persistente suele ser vasodilatadora, asociada con la pérdida de resistencia vascular en pacientes con disfunción hepática. Es importante considerar y tratar la sepsis y la acidosis severa. (29)

- **Renal y metabólicas:** La insuficiencia renal aguda (IRA) es frecuente en pacientes con FHA, llegando a afectar hasta el 70% de los pacientes, con el 30% requiriendo terapia de reemplazo renal (TRR). Su causa puede ser la inflamación sistémica, toxicidad de metabolitos del paracetamol, sepsis, hipovolemia, shock o exposición a nefrotoxinas. Además, los trastornos metabólicos son comunes en pacientes con FHA, como desequilibrios ácido-base, hipoglucemia o electrolitos. El fósforo es crucial ya que su aumento se relaciona con la recuperación del hígado, sin embargo, esto requiere tratamiento activo debido al riesgo de hipofosfatemia grave. (31,32)

- **Hematológicas:** La coagulopatía es causada por la insuficiencia sintética hepática. Los niveles de TP y el INR están elevados en estos pacientes, pero el sangrado significativo es poco común debido al equilibrio de coagulación reequilibrado en la insuficiencia hepática aguda. Este equilibrio resulta de deficiencias de procoagulantes y anticoagulantes, similar a la enfermedad hepática crónica. (33)

- **Enfermedades infecciosas:** Los pacientes con FHA tienen una alta prevalencia de infecciones bacterianas y fúngicas por un aumento de la permeabilidad intestinal, endotoxemia, disfunción de albúmina y lipoproteínas, y expresión de receptores tipo Toll. (34). En la figura 2 se observan las características y las complicaciones de la FHA.

Figura 2. Complicaciones sistémicas de la FHA



Fuente: obtenido de Martínez et al, 2024.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con FHA suelen ser complejos y desafiantes. Es importante distinguir FHA de IHAC. El diagnóstico temprano y la derivación a centros de trasplante hepático con unidades de cuidados intensivos son cruciales para aumentar las posibilidades de recuperación y prolongar el tiempo de TH, si es necesario. Con las mejoras en cuidados intensivos, se han observado resultados clínicos favorables en pacientes con IHA. Como la ALF es rara y heterogénea, faltan ensayos multicéntricos grandes y su realización es difícil.

REFERENCIAS

1. Shingina A, Mukhtar N, Wakim J, Alqahtani S, Wong RJ, et al. Acute Liver Failure Guidelines. Am J Gastroenterol. 2023 Jul 1;118(7):1128-1153. doi: 10.14309/ajg.0000000000002340.
2. Maiwall R, Kulkarni A, Arab J, Piano S. Acute liver failure. Lancet. 2024 Aug 24;404(10454):789-802. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00693-7.

3. Ledgerwood C, Villgran V, Mardirossian N, Dumont T, DiSilvio B. Acute Liver Failure. *Crit Care Nurs Q.* 2022 Jul-Sep 01;45(3):248-257. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000409.
4. Arshad MA, Murphy N, Bangash MN. Acute liver failure. *Clin Med (Lond).* 2020 Sep;20(5):505-508. doi: 10.7861/clinmed.2020-0612.
5. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel; Wendon, J; Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, et al; EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
6. Dong V, Nanchal R, Karvellas C. Pathophysiology of Acute Liver Failure. *Nutr Clin Pract.* 2020 Feb;35(1):24-29. doi: 10.1002/ncp.10459.
7. Beech C, Liu C, Zhang X. Pathology of Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2023 Aug;27(3):581-593. doi: 10.1016/j.cld.2023.03.004.
8. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.* 2018 Jul;17:274-283. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.019.
9. Ntuli Y, Shawcross D. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy from a clinical perspective. *Metab Brain Dis.* 2024 Aug 30. doi: 10.1007/s11011-024-01402-y.
10. Shingina A, Mukhtar N, Wakim J, Alqahtani S, Wong R. et al. Acute Liver Failure Guidelines. *The American Journal of Gastroenterology* 118(7):p 1128-1153, July 2023. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000002340
11. Vento S, Cainelli F. Acute liver failure in low-income and middle-income countries. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Nov;8(11):1035-1045. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00142-5.
12. Rajaram P, Subramanian R. Acute Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Oct;39(5):513-522. doi: 10.1055/s-0038-1673372.
13. Aziz R, Price J, Agarwal B. Management of acute liver failure in intensive care. *BJA Educ.* 2021 Mar;21(3):110-116. doi: 10.1016/j.bjae.2020.11.006.
14. Bernal W, McPhail MJ. Acute liver failure. *J Hepatol.* 2021 Jun;74(6):1489-1490. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.037.
15. Chayanupatkul M, Schiano TD. Acute Liver Failure Secondary to Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis.* 2020 Feb;24(1):75-87. doi: 10.1016/j.cld.2019.09.005.
16. Kwong S, Meyerson C, Zheng W, Kassardjian A, Stanzione N, et al. Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol.* 2019 Nov;36(6):404-414. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.005.
17. Vasques F, Cavazza A, Bernal W. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2022 Apr 1;28(2):198-207. doi: 10.1097/MCC.0000000000000923.
18. Ozturk N, Herdan E, Saner F, Gurakar A. A Comprehensive Review of the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *J Clin Med.* 2023 Nov 30;12(23):7451. doi: 10.3390/jcm12237451.
19. Rosenberg K. New Guidelines Issued for Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Am J Nurs.* 2023 Oct 1;123(10):61-62. doi: 10.1097/01.NAJ.0000979112.45497.c1.
20. Martínez L, Rosales G, Jasso E, Torres J, Aguirre D, Hurtado I, et al. Acute liver failure: Management update and prognosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2024 Jul-Sep;89(3):404-417. doi: 10.1016/j.rgmxen.2024.05.002.
21. Beck J, Bolina JK, Boyd LH. Acute liver failure. *JAAPA.* 2024 May 1;37(5):22-27. doi: 10.1097/01.JAA.0000000000000001.
22. Nalbant B, Pape T, Schneider A, Seeliger B, Schirmer P, et al. Clinical significance of transjugular liver biopsy in acute liver failure - a real-world analysis. *BMC Gastroenterol.* 2024 Aug 8;24(1):252. doi: 10.1186/s12876-024-03350-4.
23. Fernández J, Bassegoda O, Toapanta D, Bernal W. Acute liver failure: A practical update. *JHEP Rep.* 2024 Jun 10;6(9):101131. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101131.
24. Tujios S, Stravitz RT, Lee WM. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. *Semin Liver Dis.* 2022 Aug;42(3):362-378. doi: 10.1055/s-0042-1755274.
25. Aziz R, Price J, Agarwal B. Management of acute liver failure in intensive care. *BJA Educ.* 2021 Mar;21(3):110-116. doi: 10.1016/j.bjae.2020.11.006.
26. Martínez L, Rosales G, Jasso E, Torres J, Aguirre D, Hurtado I, Páez V, et al. Acute liver failure: Management update and prognosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2024 Jul-Sep;89(3):404-417. doi: 10.1016/j.rgmxen.2024.05.002.
27. Chris-Olayia A, Kapoor A, Ricci K, Lindenmeyer C. Therapeutic plasma exchange in liver failure. *World J Hepatol.* 2021 Aug 27;13(8):904-915. doi: 10.4254/wjh.v13.i8.904. PMID:
28. Pamecha V, Vagadiya A, Sinha P, Sandhyav R, Parthasarathy K, Sasturkar S, et al. Living Donor Liver Transplantation for Acute Liver Failure: Donor Safety and Recipient Outcome. *Liver Transpl.* 2019 Sep;25(9):1408-1421. doi: 10.1002/lt.25445.
29. Sedano R, Castro L, Venegas M, Miranda J, Hurtado C, Poniachik J, Brahm J. Liver transplantation in acute liver failure due to Hepatitis B. Two clinical cases. *Ann Hepatol.* 2021 Mar-Apr;21:100107. doi: 10.1016/j.aohep.2019.06.012.
30. Kumar G, Taneja A, Kandiah P. Brain and the Liver: Cerebral Edema, Hepatic Encephalopathy and Beyond. *Hepatic Critical Care.* 2017 Aug 7:83-103. doi: 10.1007/978-3-319-66432-3_8.
31. Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, Alqahtani S, Wong RJ, Limketkai BN, Larson AM, Grant L. Acute Liver Failure Guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2023 Jul 1;118(7):1128-1153. doi: 10.14309/ajg.0000000000002340.
32. Kanduri SR, Velez J. Kidney Dysfunction in the Setting of Liver Failure: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024 Mar;83(3):386-401. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.08.013.

33. Kim A, Niu B, Woreta T, Chen P. Clinical Considerations of Coagulopathy in Acute Liver Failure. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Dec 28;8(4):407-413. doi: 10.14218/JCTH.2020.00058.
34. Zhang X, Chen P, Gao H, Hao S, Yang M, Zhao H, Hu J, Ma W, Li L. Bacterial Infection and Predictors of Mortality in Patients with Autoimmune Liver Disease-Associated Acute-On-Chronic Liver Failure. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 28;2018:5108781. doi: 10.1155/2018/5108781.