

Falla hepática aguda

Acute liver failure

Oscar Mauricio Santos-Sánchez¹

Resumen

La falla hepática aguda es la pérdida súbita de la función hepática en un corto plazo en un paciente sin enfermedad hepática previa, que se acompaña de coagulopatía y encefalopatía. Es una entidad rara con una incidencia muy baja que afecta especialmente a personas jóvenes. La principal causa en países desarrollados es la toxicidad por acetaminofén, mientras que en los países subdesarrollados son las hepatitis virales. El curso natural de la enfermedad es la progresión rápida a muerte por falla orgánica multisistémica, sepsis o edema cerebral. Después del diagnóstico, los pacientes deben remitirse tempranamente a la unidad de cuidado intensivo y a centros que ofrezcan trasplante hepático. La supervivencia sin trasplante hepático hasta hace pocos años era menor al 15%; sin embargo, en la actualidad puede ser hasta del 50%, dependiendo de la causa, y está relacionada con tratamientos específicos, la disponibilidad de trasplante hepático y una atención óptima en las unidades de cuidados intensivos. El trasplante hepático se constituye en el tratamiento de elección para los pacientes con falla hepática aguda y criterios de mal pronóstico del King's College.

Palabras claves: falla hepática aguda, hepatitis fulminante, trasplante hepático, necrosis hepática masiva.

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 rare condition with a very low incidence that affects young people. The leading cause in developed countries is acetaminophen toxicity, while in developing countries is mainly caused by viral hepatitis. The natural course is characterized by a rapid progression to death due to multisystemic organ failure, sepsis, or cerebral edema. After diagnosis, patients must be transferred to the intensive care unit and liver transplantation centers. Survival without liver transplantation until a few years ago was less than 15%; however, currently it can be up to 50% depending on the cause, and it is related to specific treatments, availability of liver transplantation and optimal care in the intensive care units. Liver transplantation is the treatment of choice for patients with acute liver failure and King's College criteria for poor prognosis.

Keywords: Acute liver failure, fulminant hepatitis, liver transplantation, massive hepatic necrosis.

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: osmausa@yahoo.com.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.

Hepatología 2020;1:12-22. <https://doi.org/10.52784/27112330.112>.

Recibido el 17 de agosto de 2019; aceptado el 19 de septiembre de 2019. Editora Médica Colombiana S.A., 2020®.

Introducción

La falla hepática aguda (FHA) es la pérdida súbita de la función hepática en un corto plazo (menos de 26 semanas), en un paciente sin enfermedad hepática previa, y que en forma clásica se presenta con coagulopatía y encefalopatía [1]. También conocida como falla hepática fulminante, necrosis hepática aguda, necrosis hepática fulminante y hepatitis fulminante, es una entidad rara con una incidencia aproximada entre uno y seis casos por millón de habitantes cada año [2,3], en la cual los pacientes rápidamente progresan a muerte por falla orgánica multisistémica (FOM), sepsis o edema cerebral [4]. De acuerdo al tiempo de evolución entre la ictericia y la encefalopatía se ha clasificado en hiperaguda (menos de una semana), aguda (entre una y cuatro semanas) y subaguda (más de 4 semanas), las cuales tienen relación con el pronóstico, ya que la hiperaguda, asociada al uso de acetaminofén y a la hepatitis A, se relaciona con mejor pronóstico, en tanto que la subaguda, asociada a hepatotoxicidad, se asocia con peor pronóstico de recuperación espontánea [5]. La supervivencia sin trasplante hepático hasta hace pocos años era menor al 15% [6]; sin embargo, en la actualidad puede ser hasta del 40% al 50%, dependiendo de la causa, y está relacionada con tratamientos específicos, trasplante hepático y una atención óptima en las unidades de cuidados intensivos (UCI) [7,8]. El trasplante hepático se constituye en el tratamiento de elección para los pacientes con FHA y criterios de mal pronóstico del King's College [9].

Etiología

Las causas de la FHA varían entre los países desarrollados y los países en vía de desarrollo, y esto directamente se relaciona a su vez, con diferencias en el tratamiento y en el pronóstico. Por ejemplo,

en Estados Unidos y Europa hay una alta incidencia de FHA por acetaminofén y hepatotoxicidad por medicamentos [7,8], mientras que en Asia la causa más frecuente es la infección por virus de hepatitis B y E [10]. En Latinoamérica y Colombia, en particular, los datos son escasos; sin embargo, en un artículo original de nuestro grupo, que está en proceso de publicación, las causas más frecuentes fueron la criptogénica, la hepatitis B y la hepatitis autoinmune, las cuales se relacionan con pronóstico no favorable en cuanto a la recuperación espontánea y a la necesidad de trasplante hepático, en la mayoría de los casos. Otras etiologías importantes en el adulto son la hepatitis hipóxico-isquémica, la hepatitis A, la enfermedad de Wilson, el síndrome de Budd-Chiari, la infiltración maligna masiva (linfoma, leucemia) y la asociada al embarazo (síndrome HELLP, hígado graso agudo del embarazo). Se debe recordar que no solo los virus hepatotropos (hepatitis A, B, C, D, E) se relacionan con la FHA; otros virus como los herpes virus (herpes simplex, herpes zoster, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr), los adenovirus y los virus asociados a fiebres hemorrágicas, pueden manifestarse con FHA [11,12]. En cuanto a hepatotoxicidad, los medicamentos más comúnmente relacionados son los antimicrobianos (isoniazida, pirazinamida, ketoconazol, amoxicilina-clavulanato, trimetropin-sulfa), los anticonvulsivantes (ácido valproico, fenitoína, carbamazepina) y los antiinflamatorios no esteroideos (diclofenac, ibuprofeno) [13]. La hepatotoxicidad por herbales y sustancias naturistas es cada día más frecuente debido al uso indiscriminado y a la venta sin controles para este tipo de sustancias, y siempre debe interrogarse directamente si hay consumo de sustancias para bajar de peso y uso de tratamientos alternativos [14]. En todos los reportes a nivel mundial no se encuentra una causa, criptogénica o idiopática, en el 10% al 38% de los casos [15].

Evaluación clínica

La historia clínica de los pacientes con FHA no es fácil, ya que nos enfrentamos a pacientes con encefalopatía, quienes muchas veces se encuentran intubados en la UCI. Se debe hablar con la familia o con las personas cercanas acerca del tiempo de evolución del cuadro clínico, con una historia detallada de la exposición a medicamentos, sustancias naturistas, hierbas, transfusiones, tatuajes, viajes y vida sexual. Los pacientes pueden quejarse de ictericia, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómito, malestar general y letargo o falta de concentración. En el examen físico es relevante descartar la presencia de signos de hepatopatía crónica, como son hígado nodular, esplenomegalia, circulación colateral, eritema palmar y telangiectasias, entre otros, con el fin de descartar cirrosis hepática. La mayoría de los pacientes se encontrarán con ictericia, con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y con encefalopatía hepática que debe clasificarse (tabla 1). Todo paciente con sospecha de FHA necesita una serie de exámenes para determinar la función hepática, descartar las etiologías más frecuentes y establecer los signos de mal pronóstico (tabla 2); además, requiere hemocultivos para piógenos y hongos, uroanálisis con urocultivo, y radiografía de tórax. Es habitual el aumento de las transaminasas (2 a 100 veces), la

hiperbilirrubinemia directa, la prolongación del INR, la acidosis láctica, la hiperamonemia, y el aumento de azoados y reactantes de fase aguda. La imagen abdominal es fundamental para descartar cambios de cirrosis hepática, hipertensión portal y trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), por lo cual siempre debe incluir la evaluación de la circulación hepática. No obstante, por el estado crítico, la mayoría de las veces debe realizarse ecografía más Doppler en la cabecera del paciente. En casos de dudas diagnósticas o para descartar una enfermedad hepática crónica se puede optar por una biopsia hepática, pero el abordaje percutáneo es muy riesgoso, por lo cual debe pensarse en biopsia hepática transyugular. Los hallazgos más comunes son necrosis hepática masiva o submasiva, los cuales varían de acuerdo con cada etiología.

Tratamiento

Los pacientes con FHA generalmente se presentan con cuadros de disfunción orgánica múltiple, por lo cual requieren un manejo interdisciplinario. Las principales causas de muerte son FOM, sepsis o hipertensión endocraneana (HTE), por lo cual los esfuerzos deben orientarse rápidamente a reconocer y tratar estas complicaciones antes de que sean irreversibles [16]. Por el carácter raro y severo de esta entidad, no existe una gran cantidad de

Tabla 1. Clasificación de la encefalopatía hepática, de acuerdo con la escala de West Haven.

| Grado | Conciencia | Comportamiento | Hallazgos neurológicos |
|-------|--------------------|---|---------------------------------|
| 1 | Normal | Euforia, ansiedad, insomnio | Bradipsiquia |
| 2 | Somnolencia | Desorientación, comportamiento inapropiado | Bradilalia, asterixis |
| 3 | Confusión, estupor | Gran desorientación, comportamiento bizarro | Rigidez muscular, hiperreflexia |
| 4 | Coma | Coma | Rigidez de descerebración |



Tabla 2. Exámenes iniciales para pacientes con falla hepática aguda.

| Hematología y química sanguínea |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma, proteína C reactiva, glucemia, tiempo de tromboplastina • Creatinina, nitrógeno ureico, ionograma con magnesio y fósforo • Transaminasas, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa, albúmina • INR, fibrinógeno, amonio arterial, lactato arterial • Gases arteriales • Hemoclasificación • Gravindex (mujeres) • Nivel de acetaminofén y rastreo de tóxicos (casos seleccionados) |
| Infeciosas |
| <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 |
| Metabólicas y autoinmunes |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmina, cobre sérico y urinario (casos seleccionados) • Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), nivel de IgG |

ensayos clínicos; por lo tanto, no se puede esperar que exista una información científica contundente en cada una de las recomendaciones de manejo [17].

Medidas específicas

Los pacientes con FHA por acetaminofén se benefician del inicio temprano con N-acetilcisteína (NAC), que puede ser útil hasta 48 a 72 horas después de la ingestión [18]. La dosis es un bolo de 150 mg/kg, que se continúa con 50 mg/kg en 4 horas, y posteriormente con 100 mg/kg en 16 horas. Esta infusión puede prolongarse hasta 48 ó 72 horas. Los pacientes con FHA no asociada a acetaminofén pueden recibir infusión de NAC si se inicia tempranamente, y solamente en pacientes con encefalopatía grado II-III, donde se ha asociado con mejoría de la supervivencia libre de trasplante, en especial en pacientes con hepatotoxicidad por medicamentos [19]. Los pa-

cientes con hepatitis B se benefician de iniciar manejo antiviral; inicialmente se usó lamivudina, pero actualmente se prefiere entecavir o tenofovir, con el objetivo de reducir la carga viral y disminuir el riesgo de reinfección por hepatitis B del injerto hepático postrasplante [20,21]. Algunos pacientes con hepatitis autoinmune se pueden beneficiar del tratamiento inmunosupresor, pero en realidad muy pocos pacientes podrán rescatarse, y la mayoría progresará. Se adiciona a esto los efectos adversos de los esteroides, por lo cual debe hacerse una adecuada evaluación de riesgo-beneficio [22,23]. Debe optarse por prednisolona en dosis de 1 mg/kg/día y debe evitarse la azatioprina. En los pacientes con sospecha de infección por herpes se debe iniciar manejo empírico con aciclovir [24]. En las mujeres con FHA asociada al embarazo debe terminarse el embarazo inmediatamente, independiente de la edad gestacional.

Los pacientes con FHA se enfrentan a una enfermedad grave y con alta mortalidad, así que siempre deben trasladarse y vigilarse en la UCI. Todo paciente con FHA debe remitirse lo antes posible a un centro apto para trasplante hepático [4,8].

Los pacientes con encefalopatía leve (I-II) pueden acceder a vigilancia estricta, y aquellos que debutan con encefalopatía severa (III-IV) o que progresan de encefalopatía leve, requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Todos los pacientes necesitan las medidas profilácticas universales contra el edema cerebral, incluyendo minimización de estímulos externos, cabecera centrada y elevada a 30 grados, mantener normovolemia y normotensión, evitar hipercapnia, lograr hipernatremia leve, evitar fiebre, y los que estén intubados deben mantenerse con sedación profunda, ya que una de las principales causas de muerte es la hipertensión endocraneana [25].

La disfunción circulatoria y el shock son comunes en la FHA (50%), y como con cualquier paciente crítico se debe lograr una reposición temprana del volumen circulante, mantener una adecuada perfusión sistémica y entrega de oxígeno. La reposición de volumen se inicia con cristaloides (solución salina) y se pueden usar coloides como albúmina con la meta de mantener la presión venosa central normal. En caso de hipotensión, el vasoactivo de elección es norepinefrina y en casos refractarios puede asociarse con vasopresina, y se sugiere una meta de presión arterial media mayor (PAM) de 65 mmHg a 70 mmHg, con el objetivo de mantener una adecuada presión de perfusión cerebral (PPC) [26].

Los pacientes con FHA se asocian con mayor riesgo de convulsiones; sin embargo, se ha comprobado que no es útil la profilaxis anticonvulsivante universal [27]. Se presenta insuficiencia renal aguda en

50% a 70% de los pacientes, y por lo menos el 30% de los casos requiere terapia de reemplazo renal. Por su estado de inestabilidad hemodinámica se prefiere la hemofiltración veno-venosa continua, que debe iniciarse tempranamente, y no esperar a que existan las indicaciones usuales de diálisis [28].

Los pacientes con FHA tienen gran predisposición a las infecciones por la disfunción severa del sistema reticuloendotelial, alteración en la opsonización y en la quimiotaxis. Se han reportado tasas de infecciones bacterianas y micóticas hasta en el 80% y 30% de los pacientes, respectivamente [29,30]. Descartar una infección en un contexto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, desencadenada por la misma FHA, es bastante difícil pero relevante, así que es necesario una búsqueda activa y gran sensibilidad para el diagnóstico temprano de las infecciones. Se puede optar por la vigilancia estrecha *versus* el uso de profilaxis antimicrobiana universal, con un antibiótico de amplio espectro como un betalactámico, más betalactamasa y antimicótico (fluconazol o equinocandina) [31]. El uso de antibióticos no absorbibles para descontaminación intestinal no tiene ninguna utilidad. En nuestro centro de atención hacemos una vigilancia estricta y se inicia la profilaxis antimicrobiana a todo paciente en lista para trasplante hepático o ante la mínima sospecha de sepsis.

A pesar de la coagulopatía que se presenta en la FHA, la ocurrencia de sangrados espontáneos y clínicamente significativos es rara, y de acuerdo con esto no están indicadas las transfusiones "profilácticas". Cuando se van a realizar procedimientos invasivos, el riesgo de sangrado es elevado y los pacientes se deben transfundir con lo necesario para incrementar la seguridad de las intervenciones, y casi siempre deben transfundirse con plasma

fresco congelado. El uso de factor VII recombinado activado no está aprobado, y además existen serios interrogantes con el costo y posibles complicaciones tromboembólicas [32]. No hay un umbral establecido para la trasfusión de plaquetas; sin embargo, ante cualquier procedimiento o presencia de sangrado activo, se recomienda trasfundir con recuentos plaquetarios inferiores a $50.000/\text{mm}^3$. Cuando existan dudas con respecto a las transfusiones, el examen más preciso y que permite evaluar en forma dinámica el sistema de la coagulación es la tromboelastografía.

Existen múltiples alteraciones metabólicas que pueden presentarse en pacientes con FHA. Debe evitarse la hipoglucemia, inicialmente con infusiones de dextrosa, pero tempranamente debe optarse por nutrición enteral (opción preferida), o parenteral en los pacientes que no toleren o tengan contraindicación de la vía enteral. No deben realizarse restricciones severas de proteínas, ya que los pacientes se encuentran en un estado catabólico severo. No se ha probado el beneficio de los aminoácidos de cadenas ramificadas. Es común que se requiera reposición de potasio, magnesio y fósforo.

Edema cerebral

La alteración del sistema nervioso central es un aspecto primordial de la FHA. La manifestación clínica del edema cerebral es la encefalopatía hepática, y cuando esta es severa (grado III–IV) hay riesgo de progresión hasta herniación cerebral y muerte. Afortunadamente, las tasas de HTE han disminuido en las últimas tres décadas (70% en los 80s, a menor de 30% en los 2000s), lo que se atribuye a mejores cuidados en la UCI y al acceso rápido a trasplante hepático [33]. Desde el punto de vista fisiopatológico, la HTE se relaciona especialmente con hipera-

monemia y gran producción de citoquinas inflamatorias, lo que lleva a alteración en la barrera hematoencefálica con vasodilatación, edema de astrocitos y disfunción mitocondrial [34].

Desde el punto de vista clínico, los hallazgos de HTE y edema cerebral son poco sensibles y tardíos; además, las imágenes del sistema nervioso central tienen baja sensibilidad en detectar cambios tempranos de hipertensión endocraneana, así que una evaluación confiable tanto para el diagnóstico como para estimar la respuesta al tratamiento recae en el uso del catéter de presión intracraneana (PIC). Sin embargo, el uso del catéter PIC se ha relacionado con sangrado (10%) e incremento del riesgo de infecciones, y esto sumado a la falta de evidencia de beneficio en el resultado final de los pacientes, ha llevado al uso restringido de esta herramienta [35]. La HTE está directamente relacionada con el grado de encefalopatía hepática; es rara en pacientes con encefalopatía leve, aumenta de 25% a 35% en pacientes con encefalopatía grado III, y es de 65% a 75% en pacientes con encefalopatía grado IV [36]. En nuestro centro decidimos usar el catéter PIC solamente en pacientes de alto riesgo de HTE; con falla hepática tipo hiperaguda o aguda, con encefalopatía severa, niveles de amonio mayores de 150 mmol/L , con falla renal en terapia dialítica e inestabilidad hemodinámica, o cuando por historia clínica existan dudas razonables sobre el estado real de los pacientes, en especial por el pronóstico, ya que está contraindicado el trasplante hepático en pacientes con PIC sostenida mayor de 40 mmHg y PPC menor de 50 mmHg [37].

Se considera que la PIC normal es menor de 15 mmHg y existe HTE con la elevación sostenida mayor de 20 mmHg a 25 mmHg , entonces la meta es mantener la PIC menor de 20 mmHg y la

PPC mayor de 60 mmHg [38]. Los catéteres subdurales se han relacionado con un menor sangrado, pero los más utilizados son los intraparenquimatosos. Cuando se detecta HTE se inicia el tratamiento con infusión de solución salina hipertónica 7,5% a 30%, con el objetivo de mantener el sodio entre 145 mmol/L y 155 mmol/L, lo cual ha demostrado beneficio en la FHA [39]. También se ha demostrado efectividad con bolos de manitol en dosis de 0,5 g/kg a 1 g/kg [40]. La hiperventilación con meta de presión de CO₂ menor de 30, solamente es efectiva para incrementos agudos de la PIC y por corto tiempo. Los pacientes que continúan con HTE son candidatos a coma barbitúrico y uso de indometacina, sin que ninguna de estas medidas haya confirmado beneficio. Hasta hace poco la hipotermia moderada (meta, 34°C) era considerada una opción terapéutica para pacientes con HTE refractaria; sin embargo, recientemente fue publicado un artículo donde se demuestra que no hay beneficio [41].

Sistemas de soporte hepático

Los sistemas extracorpóreos de soporte hepático tanto artificiales (MARS y Prometheus) como bioartificiales son otra opción de tratamiento, y en los ensayos clínicos se han relacionado con mejoría en ciertos marcadores de bioquímica hepática y marcadores de inflamación; sin embargo, hasta el momento ninguno ha demostrado beneficio en la supervivencia global o libre de trasplante, por lo cual no son un estándar de tratamiento [42,43]. La plasmaféresis de altos volúmenes (8 a 12 litros por sesión) es la única intervención a través de dispositivos que ha demostrado beneficio en la FHA, con mejoría de marcadores bioquímicos inflamatorios, y con incremento en la supervivencia libre de trasplante comparado con la terapia estándar [44].

Trasplante hepático

El trasplante hepático ha cambiado la historia natural de la FHA. En nuestra experiencia, la supervivencia libre de trasplante fue apenas del 17%, de manera que todo paciente con FHA debe considerarse para trasplante. Los criterios de mal pronóstico con respecto a la recuperación espontánea o criterios del King's College Hospital (**tabla 3**), son los que nos ayudan a seleccionar los pacientes [9]. Su rendimiento no es perfecto, pero es el mejor sistema de valoración que existe, con una sensibilidad cercana al 70% y una especificidad cercana al 90%; esto quiere decir que algunos pacientes que requieren trasplante no son adecuadamente clasificados por este sistema, y algunos se trasplantan sin necesidad. Existen también otros criterios de severidad como los criterios de Clichy-Villejuif, que consideran con mal pronóstico a los pacientes con concentración del factor V <20% en menores de 30 años, o <30% en mayores de 30 años, y la escala MELD [45,46]. Los pacientes que cumplen los criterios de mal pronóstico son activados como urgencia cero nacional; es decir, el primer órgano compatible se envía para este trasplante con extrema urgencia. El tiempo de espera promedio en nuestro país es de 4 días; sin embargo, algunos pacientes mueren durante la espera por la gravedad de la enfermedad. Los resultados postrasplante hepático no son comparables con otras indicaciones, pero han mejorado en los últimos años. Los primeros estudios de trasplante en FHA reportaban una supervivencia menor del 50% a un año [47]; no obstante, los resultados actuales muestran supervivencia a un año superior al 80% [48]. Los factores relacionados con pronóstico pobre postrasplante fueron: la edad del receptor >50 años, la edad del donante >60 años, y el tipo de injerto recibido [48]. Es claro que el trasplante en este



Tabla 3. Criterios de mal pronóstico del King's College Hospital.

| Falla hepática aguda no asociada al acetaminofén |
|--|
| <p>Requiere trasplante hepático si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR mayor de 6,5 independiente del grado de encefalopatía, o • Cumple con tres o más de los siguientes parámetros <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 » INR mayor de 3,5 » Bilirrubina total mayor de 17,5 mg/dL » Etiología no favorable (enfermedad de Wilson, hepatotoxicidad, idiopática) |
| Falla hepática aguda por acetaminofén |
| <p>Requiere trasplante hepático si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactato mayor de 3,5 mmol/L después de reanimación adecuada, o • pH menor de 7,3 y lactato mayor de 3 mmol/L, después de reanimación adecuada, o • Cumple con todos estos tres parámetros <ul style="list-style-type: none"> » Encefalopatía grado III-IV » Creatinina mayor de 3,4 mg/dL » INR mayor de 6,5 |

escenario crítico no es nada fácil y se relaciona con mayores tasas de sangrado, reintervenciones, infecciones y estancias hospitalarias. Se consideran contraindicaciones: FOM irreversible, HTE severa no controlada, falla cardíaca severa, hipertensión pulmonar severa, y cáncer o SIDA con infecciones oportunistas.

Conclusión

La FHA es una enfermedad, que aunque poco común, tiene una alta tasa de mortalidad. El curso natural de la enfermedad es la progresión a muerte por falla orgánica multisistémica, sepsis o edema cerebral. El diagnóstico de FHA hace imprescindible una evaluación detallada del paciente para determinar la causa de la etiología. El abordaje del paciente con FHA requiere un manejo tanto de las alteraciones hepáticas como de las extrahepáticas, y es indispensable que el especialista pueda identificar de manera temprana los pacientes que se pueden be-

neficar de un trasplante hepático, en particular, aquellos que cumplan con criterios de mal pronóstico y que no responden al manejo médico.

Referencias

1. **Trey C, Davidson CS.** The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Diseases*. New York; Grune & Stratton, 1970: p. 282-298.
2. **Bower W, Johns M, Margolis H, Williams I, Bell B.** Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2459-2463.
3. **Escorsell A, Mas A, de la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure.** Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389-1395. <https://doi.org/10.1002/lt.21119>.
4. **Polson J, Lee W.** AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197. <https://doi.org/10.1002/hep.20703>.
5. **O'Grady J, Schalm SW, Williams R.** Acute liver failure: Redefining the syndromes.

Lancet 1993;342:273-275. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91818-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91818-7).

6. **Rakela J, Lange SM, Ludwig J, Baldus WP.** Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:289-292. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60534-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60534-5).
7. **Ostapowicz G, Fontana R, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al.** Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>.
8. **Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam V, McPhail M, Auzinger G, et al.** Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74-80. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.010>.
9. **O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R.** Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90081-4).
10. **Acharya SK, Batra Y, Hazari S, Choudhury V, Panda SK, Dattagupta S.** Etiopathogenesis of acute hepatic failure: Eastern versus western countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S268-S273. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.17.s3.12.x>.
11. **Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, Fung JJ.** Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. *Dig Dis Sci* 2002;47:750-754. <https://doi.org/10.1023/A:1014779614525>.
12. **Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, De Petris G, Kusne S, Seville MT, et al.** Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 2014;42:105-111. <https://doi.org/10.1007/s15010013-0527-7>.
13. **Björnsson E, Olsson R.** Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006;38:33-38. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.06.004>.
14. **Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al.** Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int* 2007;27:465-474. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01461.x>.
15. **Bernal W, Wendon J.** Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-2534. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208937>.
16. **Lee W, Larson A, Stravitz R.** The management of acute liver failure: Update 2011. *Hepatology, Supplement* September 2011.
17. **Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, et al.** Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-2508. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000287592.94554.5F>.
18. **Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R.** Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-1857. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106273242604>.
19. **Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al.** Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.006>.
20. **Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al.** Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00695.x>.
21. **Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, His-sar S, Pande C, et al.** A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101. <https://doi.org/10.1002/hep.21486>.
22. **Czaja AJ.** Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007;13:953-955. <https://doi.org/10.1002/lt.21088>.
23. **Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al.** Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and



- fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003. <https://doi.org/10.1002/lt.21036>.
24. **Ichai P, Afonso AM, Sebah M, Gonzalez ME, Codés L, Azoulay D, et al.** Herpes simplex virus associated acute liver failure: A difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 2005;11:1550-1555. <https://doi.org/10.1002/lt.20545>.
 25. **Mohsenin V.** Assessment and management of cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure. *J Crit Care* 2013;28:783-791. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.04.002>.
 26. **Kandiah P, Olson J, Subramanian RM.** Emerging strategies for the treatment of patients with acute hepatic failure. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:142-151.
 27. **Bhatia V, Batra Y, Acharya SK.** Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure: A controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004;41:89-96. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.03.017>.
 28. **Davenport A, Will EJ, Davidson AM.** Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993;21:328-338. <https://doi.org/10.1097/00003246-199303000-00007>.
 29. **Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R.** Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007252>.
 30. **Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al.** Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: An analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53. <https://doi.org/10.1002/hep.1840110110>.
 31. **Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R.** The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32:734-739. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.17687>.
 32. **Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG.** Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9:138-143. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50017>.
 33. **Wendon J, Lee W.** Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008;9:97-102. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9123-6>.
 34. **Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J.** Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844-1852. <https://doi.org/10.1002/hep.21838>.
 35. **Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R.** Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157-158. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90016-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90016-A).
 36. **Munoz SJ.** Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Disease* 1993;13:395-413. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007368>.
 37. **Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, Washington DE, Read AE, Wright TL, et al.** Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;16:1-7. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160102>.
 38. **Donovan JP, Shaw BW, Langnas AN, Sorrell MF.** Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 1992;16:267-268. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160138>.
 39. **Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J.** The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464-70. <https://doi.org/10.1002/hep.20056>.
 40. **Canalese J, Gimson AES, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R.** Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625-629. <https://doi.org/10.1136/gut.23.7.625>.
 41. **Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Nissen P, Hauerberg J, et al.** A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia

- to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol* 2016;65:273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.003>.
42. **Patel P, Okoronkwo N, Pyrsopoulos NT.** Future approaches and therapeutic modalities for acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2018;22:419-427. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.011>.
 43. **Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al.** Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013;159:522-531. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005>.
 44. **Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel V, et al.** High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.018>.
 45. **Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al.** Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:109-119. <https://doi.org/10.1097/0000658-199508000-00002>.
 46. **Schmidt L, Larsen F.** MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45:789-96. <https://doi.org/10.1002/hep.21503>.
 47. **O'Grady JG, Alexander GJ, Thick M, Potter D, Calne RY, Williams R.** Outcome of orthotopic liver transplantation in the aetiological and clinical variants of acute liver failure. *Q J Med* 1988;68:817-824.
 48. **Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al.** Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288-296. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.017>.

