

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Revisión médica sobre falla hepática aguda**

**Proyecto Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias**

**Sustentante:**

**Leonardo García Fernández**

**Tutor:**

**Dr. David Alpízar Rodríguez**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2026**

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Posgrado en Medicina de emergencias de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias

---

Dr. David Alpízar Rodríguez

**Director de Tesis**

---

Dra. Adriana Yock Corrales

**Lectora de Tesis**

---

Dr. Jesús Trejos Madrigal

**Director Coordinador**

---

Dr. Leonardo García

**Sustentante**

## **Resumen**

### **Introducción:**

La *Falla Hepática Aguda* (FHA) es un síndrome clínico poco frecuente pero de alta mortalidad, definido por la presencia de coagulopatía más encefalopatía hepática (EH) en pacientes sin enfermedad hepática crónica previa, con una evolución clínica menor a 26 semanas. Su rápida progresión y la elevada morbimortalidad asociada a esta hacen imprescindible su reconocimiento temprano y un manejo estandarizado. En hospitales periféricos o con recursos limitados, la ausencia de protocolos clínicos específicos y de servicios especializados, como hepatología o trasplante hepático, favorece un abordaje heterogéneo, con retrasos tanto diagnósticos como terapéuticos que impactan negativamente en el pronóstico.

### **Objetivo:**

Desarrollar una guía clínica práctica con un algoritmo diagnóstico y terapéutico para la identificación temprana, evaluación estandarizada y manejo oportuno del paciente adulto con FHA que consulta al Servicio de Emergencias del Hospital Dr. Maximiliano Peralta Jiménez, adaptada a los recursos y limitaciones del contexto local.

### **Metodología:**

Se realizó una revisión narrativa con metodología sistematizada mediante la búsqueda sistemática de literatura científica en las bases de datos PubMed,

Cochrane Library y *UpToDate*. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, consensos de expertos, guías de práctica clínica y estudios observacionales relevantes publicados entre 1989 y 2025. Asimismo, se analizaron y compararon las recomendaciones de las guías internacionales de la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), priorizando su aplicabilidad en el ámbito de emergencias y cuidados críticos.

### **Resultados:**

La guía desarrollada establece criterios diagnósticos claros para la FHA, enfatiza la identificación etiológica temprana, especialmente lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis virales, hepatitis autoinmune y otras causas menos frecuentes, e integra herramientas pronósticas validadas para orientar la referencia temprana a centros de trasplante hepático. El algoritmo propuesto prioriza el manejo inicial integral, incluyendo soporte hemodinámico, neurológico, metabólico y renal, así como el uso oportuno de N-acetilcisteína y la prevención de complicaciones como la hipertensión intracraneal.

### **Conclusiones:**

La implementación de un algoritmo clínico estructurado, basado en evidencia y adaptado a la realidad local, puede reducir la variabilidad en la atención, optimizar el uso de recursos disponibles y mejorar los desenlaces clínicos en pacientes con FHA. Esta guía constituye una herramienta práctica y replicable para servicios de emergencias en contextos similares.

**Palabras clave (Vancouver/MeSH):**

Insuficiencia hepática aguda; Encefalopatía hepática; Lesión hepática inducida por fármacos; Hepatitis autoinmune; acetilcisteína; Liver transplantation.

## Índice de contenidos

1. Introducción y planteamiento del problema .....	8
1.1 Objetivos .....	9
1.1.1 Objetivo General:.....	9
1.1.2 Objetivos Específicos: .....	9
2. Metodología.....	10
3. Marco Teórico .....	12
3.1 Etiología .....	13
3.1.1 Falla hepática inducida por fármacos .....	14
3.1.2 Falla hepática no inducida por fármacos .....	17
3.2 Manifestaciones Clínicas.....	21
3.3 Evaluación inicial.....	26
3.4 Manejo y tratamiento.....	28
3.4.1 Evaluación pronóstica inicial.....	28
3.4.2 Enfoque Inicial y Soporte Hemodinámico y Ventilatorio.....	30
3.4.3 Compromiso Neurológico y Manejo de la Hipertensión Intracraneal HIC.....	31
3.4.4 Manejo de Coagulopatías.....	32
3.4.5 Prevención y Manejo de Infecciones .....	33
3.4.6 Uso de N-acetilcisteína (NAC).....	33
3.5 Criterios para Referencia a un Centro de Trasplante Hepático .....	35

3.6 Pronóstico en FHA .....	36
4. Resultados .....	37
4.1 Recomendaciones Individuales: Guía de la American Gastroenterological Association (2017) (51) .....	37
4.2 Recomendaciones Individuales Guía de la European Association for the Study of the Liver (2017) (21).....	38
4.3 Comparación de similitudes.....	40
5. Discusión .....	41
6. Conclusiones .....	46
7. Referencias .....	46
8. Anexos .....	58
Anexo 1 - Tablas de evidencia .....	58
Tabla 1. Criterios de West Haven .....	58
Tabla 2. Evaluación y estudios para pacientes que se presentan con FHA .....	59
Tabla 3. Criterios del King's College (KCC) para trasplante hepático en FHA.....	61
Tabla 4. Comparación de Recomendaciones entre las Guías AGA y EASL para el Manejo de la FHA.....	62
Anexo 2 - Mapa conceptual del algoritmo .....	63

## **1. Introducción y planteamiento del problema**

La falla hepática aguda (FHA) es una enfermedad poco frecuente, pero con alta morbimortalidad, especialmente en centros sin recursos especializados ni protocolos estandarizados. En el Servicio de Emergencias del Hospital Max Peralta, la ausencia de guías claras y la falta de servicios como hepatología o trasplante hepático generan un manejo clínico heterogéneo, con posibles retrasos diagnósticos y terapéuticos que incrementan el riesgo de complicaciones y mortalidad.

Dado que diversas enfermedades frecuentes en el país, como el hígado graso, la enfermedad de Wilson y las intoxicaciones por fármacos o toxinas, pueden evolucionar a FHA, es prioritario establecer protocolos clínicos basados en evidencia.

Contar con un algoritmo de atención adaptada al contexto regional permitiría estandarizar la atención, optimizar recursos, facilitar referencias oportunas y mejorar los resultados en salud, además de servir como modelo replicable para otros centros con condiciones similares.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo General:**

Realizar una revisión narrativa con metodología sistematizada actualizada sobre la falla hepática aguda (FHA) en adultos, enfocada en etiologías, presentaciones clínicas, diagnóstico y manejo en emergencias y a partir de la síntesis de la misma, diseñar y validar un algoritmo estandarizado para el abordaje diagnóstico y terapéutico de FHA en adultos que acuden al Servicio de Emergencias del Hospital Dr. Maximiliano Peralta Jiménez, así como recomendaciones para su implementación local.

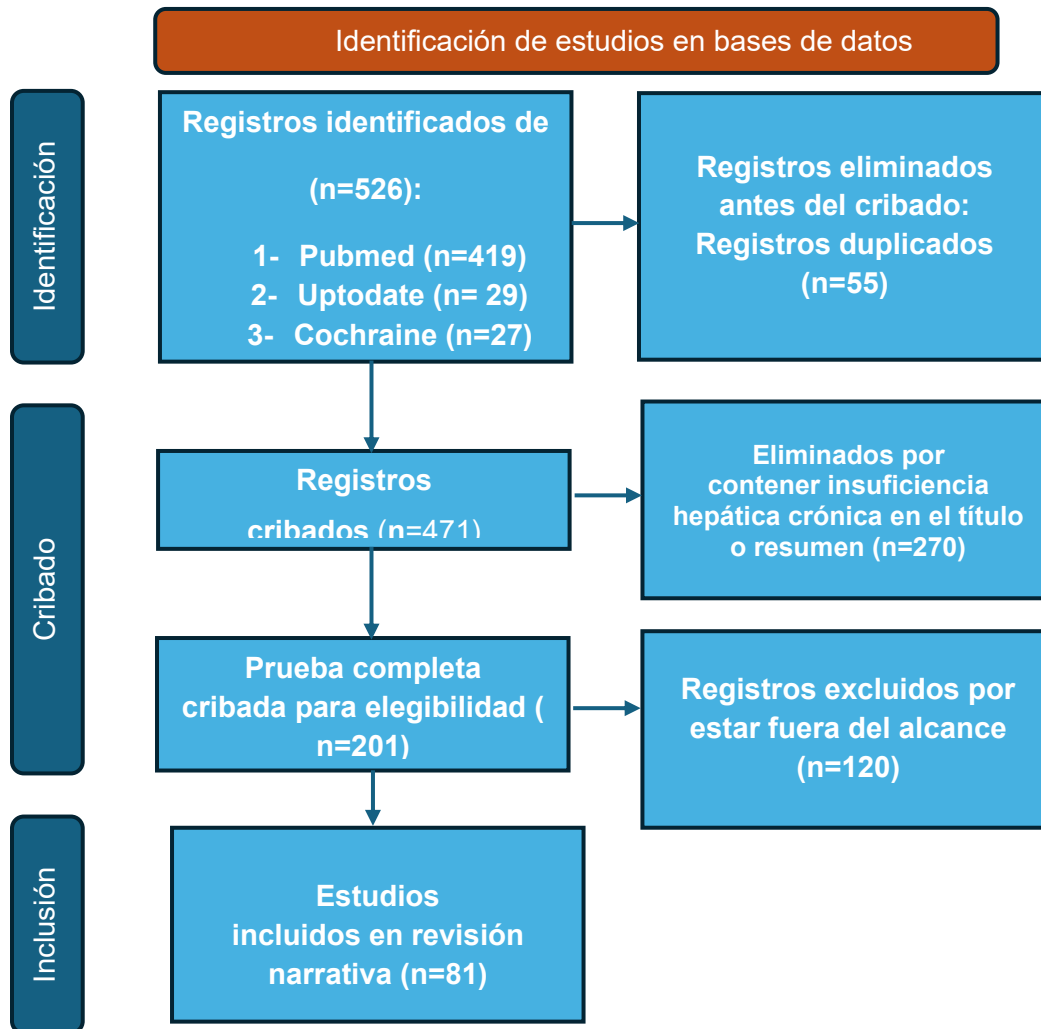
### **1.1.2 Objetivos Específicos:**

- Establecer los criterios diagnósticos para la FHA.
- Diferenciar las principales etiologías de la FHA y promover su identificación temprana.
- Comparar y analizar las recomendaciones vigentes de guías internacionales de práctica clínica sobre el manejo de la FHA.
- Proponer un algoritmo clínico aplicable al contexto considerando recursos y limitaciones locales que permita la atención estandarizada y oportuna de pacientes en FHA en el Servicio de Emergencias del Hospital Dr. Maximiliano Peralta Jiménez.
- Determinar los criterios de referencia y selección para trasplante hepático en pacientes con FHA.

## 2. Metodología

El presente trabajo corresponde a una revisión narrativa con metodología sistematizada basada en la recopilación y análisis crítico de la evidencia científica disponible en las bases de datos utilizadas que respalda las recomendaciones así como las propuestas de abordaje y diagnóstico del algoritmo, el proceso de identificación, cribado y selección fue llevado a cabo según las guías PRISMA 2020 (Figura 1).

**Figura 1. Identificación, cribado e inclusión de estudios según PRISMA 2020**



Se incluyeron artículos indexados en las bases de datos PubMed, Cochrane y UpToDate, de las cuales se extrajeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, consensos de expertos y reportes de casos publicados entre 1989 y 2025. Para la búsqueda se emplearon las palabras clave previamente descritas en este documento como falla hepática aguda , etiología de la falla hepática , fisiopatología de la falla hepática aguda utilizando la los siguientes términos MeSH y operadores booleanos: ((Acute liver failure) AND ( Human viral hepatitis OR Autoimmune hepatitis OR N-acetylcysteine OR Liver transplantation OR Drug-induced liver injury OR Hepatic encephalopathy)) AND (systematic review[PT] OR meta-analysis[PT] OR Consensus development Conference[PT] OR practice guideline[PT] or Consensus[title/abstract] OR case report[PT])

Se excluyeron en el proceso de cribado los estudios con los términos MeSH falla hepática crónica (FHC) y el operador booleano NOT especificando las secciones de título y *abstract*, por considerarse fuera del alcance de esta revisión. Solo los estudios que hicieran referencia al manejo de la falla hepática aguda fueron incluidos en la revisión narrativa final, excluyendo aquellos que no mencionaran medidas terapéuticas aplicables al servicio de emergencias médicas, aquellos que incluyeran población pediátrica y aquellos que no excluyeran explícitamente paciente con FHC posterior a la revisión completa del texto.

### 3. Marco Teórico

La falla hepática es una entidad subdiagnosticada con una progresión hacia un desenlace fatal en un corto plazo , dado su heterogeneidad en cuanto su presentación clínica , por lo que un diagnóstico precoz y un manejo estandarizado nos ayudaría a prevenir complicaciones así como una mejoría en la supervivencia .

Al revisar la epidemiología nacional, se desconoce la incidencia exacta de la FHA, ya que no existen registros estadísticos sistematizados ni reportes formales por parte de los profesionales de salud. Durante 2024 se reportaron 12 muertes por insuficiencia hepática aguda, y en el primer semestre de 2025 se registraron 6 fallecimientos; sin embargo, se desconoce la etiología específica de estos casos, lo que limita la comprensión del comportamiento clínico y las causas subyacentes de la enfermedad en el país (1,2).

Definición y clasificación: La definición de FHA ha experimentado múltiples revisiones terminológicas y criterios diagnósticos a lo largo del tiempo. En la actualidad, la definición más aceptada a nivel internacional describe a la FHA como una alteración en la coagulación, evidenciada por un Índice Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) mayor a 1.5, acompañada de cualquier grado de EH en un paciente sin antecedentes de cirrosis, y con una evolución clínica menor a 26 semanas (3–5).

De manera análoga a su definición, se han propuesto diversos criterios para la subclasificación de la FHA. En 1993, John O' Grady y colaboradores introdujeron el primer sistema de clasificación que incorporaba variables etiológicas, complicaciones clínicas y aspectos pronósticos. Este sistema, ampliamente

utilizado en la práctica clínica actual, categoriza la FHA en tres subtipos: *hiperaguda*, *aguda* y *subaguda* (3,6).

La FHA hiperaguda se caracteriza por la aparición de EH en un plazo menor a siete días desde el inicio de la ictericia. En contraste, el subtipo agudo se define por el desarrollo de EH entre una y cuatro semanas, mientras que en la FHA subaguda, la encefalopatía se presenta entre las cuatro y doce semanas posteriores a la aparición de los primeros síntomas (3).

A pesar de la falta de consenso entre las distintas clasificaciones propuestas, el intervalo temporal entre la aparición de los primeros síntomas, usualmente ictericia, y el desarrollo de EH constituye un eje central en la mayoría de los sistemas de clasificación y en la caracterización fenotípica de la FHA (3,6,7).

La relevancia de la EH en la estratificación clínica de la FHA radica en que su manifestación representa una disfunción hepática severa, estrechamente vinculada con la elevación de los niveles de amonio en sangre arterial. Esta hiperamoniemia se asocia de manera significativa con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal (HIC) y eventual herniación cerebral, complicaciones que, si bien han disminuido en frecuencia gracias a los avances en el manejo intensivo, continúan representando desenlaces clínicos potencialmente letales en el contexto de la FHA (3).

### **3.1 Etiología**

La FHA puede tener su origen en una amplia gama de causas etiológicas. Identificar la etiología subyacente resulta fundamental para orientar el tratamiento,

estimar el pronóstico y determinar la necesidad de trasplante hepático (8). Una clasificación práctica y ampliamente aceptada divide las causas de FHA en dos grandes categorías: aquellas inducidas por fármacos y aquellas no relacionadas con el uso de medicamentos (5).

### **3.1.1 Falla hepática inducida por fármacos**

La falla hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés), constituye la causa principal de FHA en Estados Unidos, Europa y Australia (2,6,7). Entre los agentes farmacológicos implicados, el paracetamol (acetaminofén) es el más frecuentemente asociado a esta condición, siendo responsable del 45.7 % de los casos de FHA en América del Norte y del 65.4 % en el Reino Unido (9).

Aproximadamente la mitad de los casos de sobredosis por paracetamol son intencionales y están relacionados con intentos de autoeliminación, mientras que el resto corresponde a sobredosis no intencionales, habitualmente en pacientes que exceden las dosis diarias recomendadas en el contexto del manejo del dolor crónico (10).

La hepatotoxicidad inducida por paracetamol suele ser predecible y dependiente de la dosis. No obstante, bajo determinadas circunstancias, la DILI puede manifestarse de manera idiosincrásica, es decir, independiente de la dosis administrada. Este fenómeno se observa, por ejemplo, en pacientes con antecedentes de consumo crónico de alcohol, desnutrición o en aquellos que reciben concomitantemente fármacos inductores de enzimas del sistema del citocromo P450. En tales casos, el daño hepático es consecuencia de una mayor

producción de N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), un metabolito altamente reactivo y tóxico (7).

Aunque la FHA asociada al paracetamol puede desarrollarse tras la ingestión aguda de una dosis elevada (habitualmente  $\geq 10$  g/día), el riesgo de mortalidad se incrementa significativamente cuando la ingestión ocurre de manera escalonada durante varias horas o días (7). Sin embargo, a pesar de ser considerada la causa más frecuente de FHA en el mundo occidental, la mortalidad asociada a la hepatotoxicidad por paracetamol es relativamente baja en comparación con otras etiologías (5).

La lesión hepática secundaria a sobredosis de paracetamol se caracteriza por una elevación extrema de las transaminasas hepáticas con un patrón hepatocelular, acompañada de niveles de bilirrubina normales o ligeramente elevados dentro de las 8 a 12 horas posteriores a la ingesta excesiva del fármaco. Esta condición puede evolucionar rápidamente hacia una falla multiorgánica, consecuencia de una respuesta proinflamatoria inicial intensa que desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), seguido de una respuesta antiinflamatoria compensatoria que conduce a disfunción inmunológica (4,11). Esta es una de las pocas causas de FHA que cuenta con un tratamiento específico. Si se sospecha una sobredosis de paracetamol, se debe administrar N-acetilcisteína (NAC) de forma inmediata, incluso si los niveles séricos de paracetamol son negativos (12).

Por otro lado, diversas clases de fármacos también han sido implicadas en la etiopatogenia de la DILI con evolución a FHA. Entre ellos, los antiepilépticos,

antimicrobianos, antimicóticos y antiinflamatorios no esteroideos ocupan un lugar destacado. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, como la isoniazida y rifampicina; antibióticos como el ácido clavulánico en combinación con amoxicilina, y el trimetoprim-sulfametoxazol; así como agentes antifúngicos sistémicos, se encuentran entre los más frecuentemente relacionados con hepatotoxicidad grave (6,12).

Una anamnesis farmacológica exhaustiva es esencial e implica documentar todos los agentes administrados, su dosificación, frecuencia y duración del tratamiento. La identificación de un fármaco como agente causal de FHA es un diagnóstico de exclusión, y para ello se han propuesto recientemente criterios estandarizados por la *Drug-Induced Liver Injury Network* (13).

A diferencia del paracetamol, la mayoría de los fármacos implicados en DILI no generan toxicidad hepática de manera dosis-dependiente, siendo la hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico la más habitual. Este tipo de reacciones suele presentarse en los primeros seis meses tras el inicio de la terapia, y es inusual que un medicamento administrado de forma continua durante más de uno o dos años cause hepatotoxicidad *de novo*.

También se ha reportado daño hepático asociado al consumo de productos de origen herbolario, suplementos nutricionales y agentes para la pérdida de peso, por lo que su indagación debe formar parte de la evaluación clínica integral (14,15).

### **3.1.2 Falla hepática no inducida por fármacos**

#### **3.1.2.1 Hepatitis Viral**

La FHA de origen viral se asocia comúnmente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis E (VHE). En términos generales, las hepatitis virales constituyen la principal etiología de FHA en Asia, África y países en vías de desarrollo (4,8,16).

La FHA inducida por VHA suele presentarse de manera hiperaguda y, en comparación con la causada por VHB, presenta un mejor pronóstico (17). En la mayoría de los países en desarrollo, la incidencia de infección aguda por VHA ha disminuido significativamente tras la introducción de programas de vacunación (16).

Menos del 1 % de los individuos infectados con VHA desarrollan FHA; sin embargo, esta complicación es más frecuente en adultos mayores, en quienes se asocia con un desenlace clínico desfavorable (18,19). Entre los factores de riesgo identificados para la progresión a FHA tras una infección por VHA se incluyen: edad mayor de 40 años, antecedentes de uso de drogas por vía intravenosa, enfermedad hepática alcohólica e infección crónica concomitante por VHB o virus de la hepatitis C (VHC) (20).

La FHA secundaria a infección por VHE, al igual que la causada por VHA, también se caracteriza por una presentación hiperaguda, generalmente con buen pronóstico y baja mortalidad (21). El VHE es endémico en regiones tropicales y subtropicales, con brotes epidémicos periódicos principalmente relacionados con el consumo de agua contaminada (16).

A diferencia del VHA y VHE, la FHA asociada a infección por VHB suele presentarse con un curso clínico agudo (22). Esta forma tiene un pronóstico menos favorable, ya que aproximadamente el 4 % de las infecciones agudas por VHB progresan a FHA, con una tasa de mortalidad mayor (3). La FHA por VHB puede originarse no solo por una infección aguda *de novo*, sino también por la reactivación de una infección crónica latente, especialmente en contextos de inmunosupresión. Esta reactivación viral puede ocurrir de forma espontánea, aunque es más frecuente durante o después de tratamientos inmunosupresores. La reactivación del VHB en estos escenarios se asocia con un riesgo considerablemente mayor de progresión a falla hepática y muerte, en comparación con una infección primaria. La identificación precoz de pacientes en riesgo y la administración oportuna de profilaxis antiviral han demostrado reducir significativamente la mortalidad (16).

Otras causas virales raras de FHA incluyen virus de herpes simplex, varicela zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y parvovirus (4,7,23).

### **3.1.2.2 Hepatitis autoinmune (HAI)**

La hepatitis autoinmune (HAI) constituye una de las causas más frecuentes de FHA dentro del grupo de enfermedades hepáticas de origen inmunológico. En Estados Unidos, representa aproximadamente el 6 % de los casos de FHA y, en general, se asocia con una baja tasa de recuperación espontánea (3,24). La presencia de cualquier otra enfermedad autoinmune concurrente debe elevar la sospecha diagnóstica de HAI (4).

Si bien la HAI se clasifica técnicamente como una enfermedad hepática crónica, los casos agudos de presentación inicial, previamente no reconocidos ni

diagnosticados, se consideran una excepción a esta clasificación y pueden manifestarse como FHA (12,21).

Desde un punto de vista demográfico, los pacientes con FHA secundaria a HAI suelen ser mujeres jóvenes, de origen caucásico, con sobrepeso u obesidad (25).

### **3.1.2.3 Amanita phalloides**

La intoxicación por *Amanita phalloides* representa una causa rara pero grave de FHA (26). Este hongo es responsable del 90 % de las muertes por intoxicación fúngica, con una distribución global y una mortalidad que puede alcanzar hasta el 83 % sin trasplante hepático. Los grupos de riesgo incluyen niños, recolectores de hongos silvestres y personas con fines recreativos o autolíticos (27).

Su toxicidad se debe a dos grupos de compuestos: las falotoxinas, que causan daño intestinal pero no son absorbidas, y las amatoxinas, especialmente la  $\alpha$ -amanitina, que inhibe la RNA polimerasa II, bloqueando la síntesis proteica y provocando muerte celular, principalmente en hepatocitos. La recirculación enterohepática y la reabsorción renal prolongan su efecto tóxico (26,27).

La intoxicación progresa en cuatro fases clínicas: latencia asintomática, síntomas gastrointestinales, daño hepático subclínico y FHA (27). El diagnóstico se basa en la historia clínica y debe sospecharse en pacientes con síntomas gastrointestinales tardíos tras el consumo de hongos (26).

#### **3.1.2.4 Otras causas**

El *síndrome de Budd-Chiari* es una condición poco frecuente, responsable de aproximadamente el 0.9 al 1.5 % de los casos de FHA. Se origina predominantemente por una obstrucción trombótica del flujo venoso hepático; sin embargo, también puede deberse a condiciones no trombóticas que afectan las venas hepáticas, la vena cava inferior o la aurícula derecha. Esta entidad se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y se asocia a estados de hipercoagulabilidad, por lo que resulta fundamental descartar trastornos trombofílicos subyacentes o procesos neoplásicos. En Estados Unidos, el uso de anticonceptivos orales ha sido identificado como un factor de riesgo relevante para su desarrollo (4,6,12,28).

Por otro lado, la enfermedad de Wilson, un trastorno autosómico recesivo, se caracteriza por la acumulación patológica de cobre en el hígado debido a una alteración en su excreción biliar. El cobre en exceso se libera a la circulación sistémica, depositándose en diversos órganos. Su presentación clínica es variable e incluye manifestaciones que van desde FHA hasta enfermedad hepática crónica e incluso alteraciones psiquiátricas, como psicosis. En el contexto de FHA, los pacientes con enfermedad de Wilson suelen presentar niveles séricos bajos de ceruloplasmina, anillos de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica Coombs negativa, elevación de transaminasas con fosfatasa alcalina normal o disminuida, insuficiencia renal aguda, y una mayor prevalencia en mujeres jóvenes. Esta condición se asocia con mal pronóstico, y el trasplante hepático constituye la única opción terapéutica con potencial de supervivencia (29–31).

La hipoperfusión hepática, resultante de un suministro inadecuado de sangre oxigenada al hígado, es otra causa reconocida de FHA. Esta situación conduce a una lesión hepatocelular hiperaguda, aunque generalmente autolimitada, caracterizada por niveles marcadamente elevados de aminotransferasas y concentraciones bajas de bilirrubina. Es más frecuente en pacientes de edad avanzada con comorbilidades como enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca severa o sepsis. Las causas comunes de isquemia hepática incluyen insuficiencia cardíaca grave, hipotensión secundaria a hipovolemia, shock séptico, hipoxia, insuficiencia respiratoria y consumo de cocaína. El pronóstico en estos casos es relativamente favorable, con tasas de recuperación espontánea reportadas entre el 58 % y el 64 %, dado que la restitución del volumen intravascular puede restaurar rápidamente la estabilidad hemodinámica (3,8,32).

### **3.2 Manifestaciones Clínicas**

La FHA se presenta como un síndrome clínico complejo y dinámico, caracterizado por un espectro amplio de signos y síntomas que reflejan un compromiso sistémico progresivo. La manifestación clínica inicial suele ser inespecífica, lo cual dificulta el diagnóstico temprano. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran fatiga, letargia, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, prurito y confusión leve (4,33). Con la progresión de la enfermedad, pueden surgir manifestaciones más severas como hipotensión, sepsis, convulsiones y EH (33).

El examen físico puede evidenciar dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia, ascitis y, en casos asociados a infección por virus

del herpes simple, lesiones cutáneas vesiculosas. Las alteraciones del estado mental, secundarias a EH, pueden no ser clínicamente aparentes en las fases iniciales del cuadro clínico (4).

Desde el punto de vista bioquímico, la FHA se asocia frecuentemente con elevaciones marcadas de las aminotransferasas y de la bilirrubina sérica. Una disminución abrupta en los niveles de aminotransferasas debe interpretarse con cautela, ya que puede representar tanto una mejoría clínica como una pérdida masiva de hepatocitos. Un INR mayor a 1.5 constituye un criterio diagnóstico esencial (4).

En el plano fisiopatológico, la FHA se caracteriza por una necrosis hepatocelular extensa, con liberación masiva de toxinas y citocinas proinflamatorias que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica severa e inducen inmunosupresión adquirida, predisponiendo al desarrollo de infecciones bacterianas oportunistas (34,35). La pérdida súbita de funciones metabólicas hepáticas esenciales se traduce clínicamente en hipoglicemia (por alteración de la gluconeogénesis), acidemia láctica (por disminución en el aclaramiento de lactato), hiperamonemia (por falla en la detoxificación del amonio) y coagulopatía (por deterioro de la síntesis de factores de coagulación). La cascada inflamatoria secundaria potencia la disfunción multiorgánica, manifestándose en complicaciones como disfunción circulatoria, pancreatitis, inmunosupresión, supresión medular, lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo (7,36,37).

La coagulopatía representa una manifestación clínica distintiva de la FHA. La mayoría de los factores de la coagulación, exceptuando el factor de von Willebrand

y el factor VIII, son sintetizados en el hígado y presentan una vida media corta. La disminución en la producción de los factores II, V, VII, IX y X constituye el principal mecanismo de alteración hemostática. A esto se suman fenómenos de coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis, que consumen plaquetas y factores de coagulación, intensificando el trastorno. La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria inducida por uremia se presentan en más del 60 % de los pacientes (12).

En cuanto a la hemodinámica, la FHA genera una disfunción circulatoria progresiva. Inicialmente, la hipovolemia se debe a la ingesta oral insuficiente y al incremento en las pérdidas insensibles y gastrointestinales de líquidos (38). Conforme avanza la enfermedad, la necrosis hepática y la liberación de citocinas inducen vasodilatación sistémica e hiperemia, configurando un perfil hemodinámico semejante al shock séptico, con hipoperfusión tisular subsecuente (39,40). Esta alteración hemodinámica compromete la perfusión tisular, lo que favorece la disfunción multiorgánica. Entre las complicaciones más relevantes derivadas de esta disfunción circulatoria se encuentran la insuficiencia renal aguda y el síndrome hepatorenal, los cuales ocurren predominantemente como consecuencia de una hipoperfusión sostenida (7,41,42). Inicialmente de origen prerrenal por hipovolemia, la lesión renal evoluciona rápidamente hacia necrosis tubular aguda debido a isquemia persistente. Esta complicación afecta a más del 50 % de los pacientes con FHA, siendo más prevalente en adultos mayores y en aquellos con hepatotoxicidad por acetaminofén (7).

Entre las alteraciones metabólicas, la hipoglicemia constituye una complicación relevante, atribuida a la disminución de la gluconeogénesis y a la

reducida captación hepática de insulina, lo que favorece su acumulación periférica y desencadena hipoglicemia severa (43). También son comunes las alteraciones electrolíticas como hiponatremia (relacionada con hipervolemia), hipofosfatemia, hipocalemia y trastornos del equilibrio ácido-base. La hiperventilación inducida por el sistema nervioso central puede generar alcalosis respiratoria, promoviendo la excreción renal de hidrógeno y la reabsorción de potasio, lo cual contribuye a la hipocalemia (38,44). No obstante, estas alteraciones rara vez desencadenan arritmias cardíacas clínicamente significativas (44).

Una manifestación neurológica fundamental en el contexto de la FHA es la EH, cuya identificación resulta esencial para establecer el diagnóstico clínico. Esta entidad comprende una gama de alteraciones neuropsiquiátricas que van desde somnolencia leve, enlentecimiento cognitivo y euforia, hasta coma profundo (45). Su severidad se clasifica mediante los criterios de West Haven, que definen cuatro grados de afectación neurológica progresiva, como lo muestra la Tabla 1 (ver anexo 1) (46,47):

La severidad de la FHA se encuentra estrechamente relacionada con el grado de EH presente al momento de la evaluación clínica inicial, siendo los estadios más avanzados un marcador pronóstico de mayor morbimortalidad (46).

En este contexto, es imperativo que, ante la llegada de un paciente al servicio de urgencias, el clínico mantenga un alto índice de sospecha diagnóstica. Toda alteración del estado mental acompañada de prolongación del INR, anomalías en la coagulación e ictericia debe ser considerada indicativa de posible FHA (6).

Aunque la fisiopatogenia de la EH no ha sido completamente dilucidada, se postula que los mediadores inflamatorios y las neurotoxinas desempeñan un rol fundamental al alterar el flujo sanguíneo cerebral y aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En el contexto de la FHA, la inflamación sistémica y la neuroinflamación local inducen la liberación de citocinas y neurotoxinas, lo que conlleva a edema cerebral, disfunción astrocitaria y manifestaciones encefalopáticas. La hiperamonemia, característica de la FHA, favorece una mayor exposición del sistema nervioso central al amonio, el cual es metabolizado por los astrocitos en glutamina. Este aminoácido, al ser osmóticamente activo, incrementa el contenido intracelular de agua en los astrocitos, contribuyendo al desarrollo de edema cerebral y agravando el cuadro neurológico (48,49).

El edema cerebral constituye una complicación neurológica grave en la FHA y se presenta en aproximadamente entre el 75 y el 80 % de los pacientes que cursan con EH grado 4. Esta condición puede adquirir un carácter potencialmente letal al progresar hacia HIC, responsable de entre el 20 y el 25 % de las muertes asociadas a FHA (16). Los signos clínicos que orientan hacia la presencia de HIC incluyen hipertensión arterial sistólica, bradicardia y alteraciones del patrón respiratorio. En ausencia de intervención oportuna, esta evolución puede derivar en hipertonía muscular, posturas de descerebración, abolición de los reflejos pupilares e insuficiencia respiratoria terminal (5). Dado que la HIC puede desarrollarse de forma subclínica en estadios precoces, antes de la aparición de signos clásicos de FHA, se requiere mantener un alto índice de sospecha clínica para permitir su detección

temprana y prevenir desenlaces fatales, como la herniación cerebelosa, que puede ocurrir antes de la implementación de medidas terapéuticas eficaces (7).

### **3.3 Evaluación inicial**

Los objetivos diagnósticos de FHA se basan en:

1. Reconocimiento temprano de FHA y diferenciación de otras condiciones agudas.
2. Determinación de la severidad, pronóstico y la necesidad potencial de referir para trasplante hepático.
3. Identificación de la posible etiología (24).

Es fundamental realizar una anamnesis médica minuciosa que incluya de forma detallada la exposición reciente a medicamentos, especialmente aquellos conocidos por su asociación con FHA, así como el consumo de productos herbolarios y suplementos nutricionales en los seis meses previos al inicio del cuadro clínico (21).

Adicionalmente, debe reconstruirse cuidadosamente la evolución temporal de los síntomas, documentando la fecha de aparición de la ictericia y de la EH, así como los posibles factores predisponentes para el desarrollo de FHA. La historia clínica debe incluir antecedentes de viajes recientes, especialmente a regiones endémicas de hepatitis viral, y la identificación de factores de riesgo específicos para hepatitis A (transmisión fecal-oral), hepatitis B (contacto sexual sin protección o uso de drogas intravenosas) y hepatitis E (exposición en zonas de alta endemidad). Asimismo, se debe registrar la presencia de condiciones clínicas o

tratamientos inmunosupresores recientes, entre otros factores relevantes, que puedan contribuir al desencadenamiento o agravamiento del daño hepático (21,24).

Los hallazgos en el examen físico en FHA serán consistentes con disfunción hepática severa, que incluyen hipotensión, EH, HIC, ictericia, sangrado o presencia de hematomas (24).

Los estudios de laboratorio desempeñan un papel fundamental en la evaluación inicial de la FHA, ya que no solo contribuyen a determinar la severidad del cuadro clínico y el pronóstico del paciente, sino que también pueden orientar hacia la etiología subyacente. Los exámenes de laboratorio que usualmente se obtienen en pacientes que se presentan con FHA y los hallazgos usuales, se resumen en la Tabla 2 (ver anexos) (21,24).

La ecografía hepática con Doppler debe ser realizada sistemáticamente en todos los pacientes con FHA, con el objetivo de descartar la presencia de cirrosis hepática y eventos trombóticos en la vasculatura hepática. Adicionalmente, pueden indicarse estudios de imagen complementarios según la presentación clínica individual. Por ejemplo, una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo está indicada en pacientes con EH de grado avanzado, con el fin de descartar HIC. Asimismo, una TAC de abdomen puede ser útil en el contexto de evaluación para trasplante hepático (21,50).

En situaciones en las que la historia clínica, los análisis de laboratorio y las pruebas de imagen no permiten esclarecer la etiología de la FHA, puede contemplarse la realización de una biopsia hepática (50). Sin embargo, esta

decisión debe tomarse con precaución, dado el riesgo inherente de complicaciones, en particular hemorragia y mortalidad. La evidencia disponible no respalda su uso rutinario; no obstante, cuando la biopsia se considere imprescindible, se recomienda realizarla preferentemente por vía transyugular en lugar de percutánea, debido a su menor riesgo de complicaciones hemorrágicas (4,51).

### **3.4 Manejo y tratamiento**

#### **3.4.1 Evaluación pronóstica inicial**

La evaluación pronóstica temprana en pacientes con FHA es esencial para determinar la necesidad de un trasplante hepático urgente, ya que la progresión puede ser fulminante y rápidamente fatal. Entre las herramientas más utilizadas se encuentran los criterios del King's College (KCC), el MELD-Na y los criterios de Clichy, cada uno con aplicaciones específicas dependiendo de la etiología subyacente de la insuficiencia hepática.

Los KCC fueron desarrollados como un sistema de estratificación pronóstica para determinar la necesidad de trasplante hepático en pacientes con FHA. Se dividen en dos grupos: aquellos aplicables a falla hepática por paracetamol y los correspondientes a causas no relacionadas con paracetamol. Para etiologías no inducidas por paracetamol, se considera indicación de trasplante urgente si el tiempo de protrombina es mayor a 100 segundos (INR > 7), o si se cumplen al menos tres de los siguientes criterios: edad menor de 10 o mayor de 40 años, duración mayor a siete días entre la aparición de ictericia y la encefalopatía, INR > 3.5, bilirrubina sérica > 300  $\mu\text{mol/L}$  y una etiología no relacionada a hepatitis viral

(9,52). Su aplicabilidad es amplia, aunque algunas limitaciones han sido reportadas en intoxicaciones por amatoxinas, donde la sensibilidad puede ser menor (53).

El MELD-Na (*Model for End-Stage Liver Disease – Sodium*) es otra herramienta que se ha adaptado a pacientes con FHA, aunque fue originalmente diseñada para hepatopatía crónica. Este modelo considera los niveles séricos de bilirrubina, creatinina, INR y sodio, proporcionando una puntuación que predice mortalidad a corto plazo. Puntuaciones mayores de 30-35 se asocian con mal pronóstico, y se ha propuesto su uso como complemento en la toma de decisiones respecto al trasplante hepático en pacientes con FHA, especialmente en aquellos con disfunción multiorgánica (54).

Por otro lado, los *criterios de Clichy* se utilizan específicamente en casos de hepatitis fulminante de origen viral, particularmente hepatitis B. Evalúan dos parámetros: el grado de encefalopatía y la disminución de factores de coagulación, específicamente el factor V. En pacientes menores de 30 años, un nivel de factor V menor de 20 % junto con encefalopatía es indicativo de mal pronóstico. En mayores de 30 años, el umbral disminuye a < 30 %. Estos criterios han demostrado una buena correlación con la necesidad de trasplante en hepatitis viral fulminante (55).

En conjunto, estas herramientas permiten una estratificación precisa del riesgo de mortalidad en la FHA, facilitando la toma de decisiones clínicas de alta complejidad, como la derivación prioritaria a centros especializados en trasplante hepático. Su aplicación integrada y ajustada al contexto etiológico optimiza la precisión pronóstica y favorece la asignación oportuna de intervenciones terapéuticas potencialmente salvadoras.

### **3.4.2 Enfoque Inicial y Soporte Hemodinámico y Ventilatorio**

El diagnóstico precoz representa un pilar fundamental en el abordaje de la FHA, ya que su retraso se asocia con un incremento significativo en la morbimortalidad (7). La FHA suele estar acompañada por disfunción multiorgánica, en la que el sistema cardiovascular se ve frecuentemente comprometido, precedido por un SIRS y marcada inestabilidad hemodinámica (8).

Dado que estos pacientes a menudo se presentan con hipotensión o estado de choque, el tratamiento inicial debe centrarse en restaurar el volumen intravascular y corregir los desequilibrios metabólicos, con el objetivo de prevenir una progresión del daño hepático y la afectación de otros órganos. Esto implica una adecuada reanimación con fluidos intravenosos, además de la corrección de alteraciones electrolíticas y de los trastornos ácido-base (43,56). Este manejo puede realizarse fuera de unidades de cuidados intensivos, lo que permite acortar el tiempo hasta el inicio del tratamiento (57).

En todos los pacientes hipotensos, se recomienda realizar cultivos sanguíneos y de orina al ingreso. Si la presión arterial media se mantiene por debajo de 60 mmHg pese a la expansión de volumen, debe considerarse el uso de norepinefrina como vasopresor inicial (8,58). En casos refractarios, puede añadirse vasopresina y, de ser necesario, hidrocortisona (300 mg IV), debido a que se ha observado insuficiencia adrenal relativa en un porcentaje considerable de estos pacientes (8,59). También se recomienda la administración profiláctica de inhibidores de bomba de protones para prevenir úlceras por estrés y un monitoreo constante de la glicemia (60,61).

En pacientes con EH grado III–IV o deterioro neurológico progresivo, se indica intubación precoz para protección de vía aérea y adecuada oxigenación, evitando la aspiración y la hipercapnia, que exacerba el edema cerebral e incrementa la presión intracraneal. Se recomiendan estrategias ventilatorias que optimicen el intercambio gaseoso: PEEP baja, evitar hipoxia e hipercapnia, y empleo de hiperventilación breve solo si hay elevación de presión intracraneal según el protocolo del EASL (21).

### ***3.4.3 Compromiso Neurológico y Manejo de la Hipertensión Intracraneal HIC***

En cuanto a las complicaciones neurológicas, uno de los eventos más temidos es el desarrollo de HIC secundaria a edema cerebral. La hiperamonemia es un factor fisiopatológico clave, ya que promueve la hinchazón de los astrocitos. Estos constituyen una gran parte del volumen cerebral, por lo que aumentos leves en el contenido de agua pueden elevar significativamente la presión intracraneal, con riesgo de herniación cerebral (62,63).

La profilaxis del edema cerebral es esencial. Aunque los tratamientos disponibles no revierten la fisiopatología de base, pueden retardar su progresión. Se recomienda mantener al paciente con la cabecera de la cama elevada a 30° y el cuello en posición neutra para facilitar el drenaje venoso cerebral. La EH suele provocar hiperventilación y alcalosis respiratoria, lo que mejora la autorregulación del flujo cerebral; por ello, no debe inhibirse este mecanismo compensatorio (64).

La hiponatremia debe corregirse, ya que contribuye a la entrada de agua a los astrocitos. Asimismo, se sugiere iniciar de forma temprana la terapia de reemplazo renal (TRR) mediante hemofiltración veno-venosa continua en pacientes

con oliguria, sobrecarga de volumen o hiperamonemia significativa ( $>150 \mu\text{mol/L}$ ), condiciones asociadas con mayor riesgo de edema cerebral (65). Debe evitarse el uso de medidas de recalentamiento en pacientes con hipotermia espontánea, ya que mantener temperaturas entre  $33\text{--}35^\circ\text{C}$  se ha vinculado con menor incidencia de HIC (66).

Ante signos clínicos o radiológicos de HIC (presión intracraneal  $>20 \text{ mmHg}$ ) o el deterioro del estado neurológico, se recomienda la administración de bolos de manitol ( $0,5\text{--}1 \text{ g/kg IV}$ ) o, como alternativa, bolos de solución salina hipertónica. Si hay recurrencia, puede considerarse repetir los bolos y profundizar la sedación con propofol o barbitúricos (8).

#### **3.4.4 Manejo de Coagulopatías**

El manejo de las coagulopatías en la FHA presenta desafíos importantes. A pesar de la prolongación del tiempo de protrombina y del INR, el riesgo de sangrado espontáneo es bajo en ausencia de procedimientos invasivos, debido a un nuevo equilibrio hemostático entre factores procoagulantes y anticoagulantes. Por lo tanto, no se recomienda la administración rutinaria de plasma fresco congelado, excepto ante sangrado activo o la necesidad de intervenciones invasivas. En estos casos, pueden emplearse plasma fresco, concentrados de complejo protrombínico o crioprecipitados, según el perfil de coagulación individual y el contexto clínico (67,68).

### **3.4.5 Prevención y Manejo de Infecciones**

En lo referente al riesgo de infecciones, incluyendo sepsis, no se aconseja el uso rutinario de antibióticos de amplio espectro. No obstante, en pacientes con hipotensión persistente o deterioro neurológico progresivo, puede justificarse una terapia antibiótica empírica. Un agente comúnmente empleado es la penicilina G, que compite con las amatoxinas por los sitios de unión en proteínas plasmáticas, bloqueando su entrada a los hepatocitos y previniendo la progresión de la EH. La dosis recomendada en adultos es de 40 millones de unidades por día (6).

### **3.4.6 Uso de N-acetilcisteína (NAC)**

La NAC es el tratamiento estándar en casos de sobredosis por acetaminofén, con evidencia sólida que respalda su eficacia en la mejora de la supervivencia y su bajo perfil de toxicidad. Aunque la vía óptima de administración continúa siendo debatida, se prefiere la administración intravenosa ante la sospecha de sobredosis para asegurar una adecuada biodisponibilidad del fármaco (8). Además, la NAC se ha propuesto como un agente antioxidante y vasodilatador con efectos inmunomoduladores, mostrando beneficios potenciales incluso en hepatotoxicidad no relacionada con paracetamol (4,69,31).

#### **3.4.6.1 Compromiso Renal y Terapia de Reemplazo Renal (TRR)**

La lesión renal aguda es una complicación frecuente, afectando al 70 % de los pacientes con FHA, y hasta un 30 % requiere TRR (41). Es fundamental iniciar esta terapia de forma precoz en casos de oliguria persistente tras expansión de volumen y uso de vasopresores. Asimismo, debe considerarse en pacientes con niveles de amonio sérico  $>150\text{--}200\ \mu\text{mol/L}$ , hiperamonemia progresiva o edema

cerebral, independientemente del nivel de creatinina. Se prefiere la TRR continua sobre la hemodiálisis intermitente, debido a su menor impacto hemodinámico y cerebral (8).

#### **3.4.6.2 Intervenciones Etiológicas Específicas**

Existen además intervenciones específicas según la etiología de la FHA, que pueden ser cruciales en ciertos escenarios clínicos. Por ejemplo, en la hepatitis B aguda con disfunción hepática, está indicado el inicio temprano de tratamiento antiviral con análogos de nucleósidos como tenofovir o entecavir, lo cual puede prevenir la progresión a FHA y reducir la mortalidad (70).

En el *síndrome de Budd-Chiari*, el tratamiento anticoagulante temprano ha demostrado mejorar el pronóstico (71). En casos agudos con progresión a falla hepática, además del manejo anticoagulante, pueden considerarse intervenciones como la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o la trombectomía. La TIPS descomprime el sistema portal y mejora la perfusión hepática, mientras que la trombectomía está indicada en casos de trombosis extensa o refractaria (72–74).

En la *enfermedad de Wilson fulminante*, la aféresis terapéutica, especialmente la plasmaféresis, puede utilizarse como terapia de puente para eliminar cobre sérico y reducir su toxicidad mientras se espera el trasplante hepático, que sigue siendo el tratamiento definitivo (75,76). La plasmaféresis también puede ser útil en otras formas de FHA, ya que elimina toxinas unidas a albúmina (como amoníaco, endotoxinas y aminoácidos aromáticos), las cuales están implicadas en la EH y las alteraciones hemodinámicas. Asimismo, contribuye

a restablecer la homeostasis mediante el reemplazo de factores de coagulación y la eliminación de mediadores procoagulantes y productos de degradación. Según la American Society for Apheresis (ASFA), esta intervención tiene una recomendación de categoría III en la mayoría de los casos de FHA, excepto en la enfermedad de Wilson fulminante, donde se clasifica como categoría I como tratamiento adyuvante previo al trasplante (77).

En la intoxicación por *Amanita phalloides*, aunque no existe un antídoto específico, la administración temprana de silibinina (dentro de las primeras 48 horas) puede mejorar la supervivencia al bloquear competitivamente la entrada de amatoxinas en el hepatocito. La penicilina G, con un mecanismo de acción similar, facilita su eliminación. También se ha utilizado NAC por su efecto antioxidante y hepatoprotector, incluso en casos no relacionados con paracetamol (27).

En el hígado graso agudo del embarazo y el síndrome HELLP, el tratamiento de elección es el parto inmediato, que suele revertir rápidamente la disfunción hepática (78). En el caso de HAI como causa de FHA, no se ha demostrado un beneficio claro con el uso de corticosteroides (35); sin embargo, puede considerarse un ciclo corto (de aproximadamente una semana) en pacientes con EH leve (grados 1 o 2) para evitar infecciones asociadas al trasplante (79).

### **3.5 Criterios para Referencia a un Centro de Trasplante Hepático**

La identificación oportuna de los pacientes con FHA que podrían beneficiarse de un trasplante hepático es crucial, dado el curso rápidamente progresivo y la alta mortalidad de esta condición. Por ello, se recomienda referir de forma temprana a un centro especializado en trasplante hepático a todo paciente con FHA que cumpla

criterios clínicos de alta gravedad o que muestre signos de deterioro progresivo, independientemente de la etiología.

Uno de los sistemas más utilizados para guiar esta decisión es el *KCC*, el cual ha sido validado ampliamente para predecir mortalidad y la necesidad de trasplante. Estos criterios se dividen según la causa subyacente de la FHA y se resumen en la siguiente Tabla 3 (Ver anexos).

El cumplimiento de estos criterios se asocia con una mortalidad elevada en ausencia de trasplante, por lo que deben considerarse como umbral para la referencia urgente. No obstante, la decisión final debe basarse en una evaluación integral del paciente, incluyendo la reversibilidad potencial de la causa, las comorbilidades y las contraindicaciones para el trasplante (52).

### **3.6 Pronóstico en FHA**

El pronóstico en FHA depende fuertemente de la etiología. Las mejores tasas de recuperación espontánea se observan en casos de toxicidad por paracetamol (70 %) y complicaciones del embarazo (83 %), mientras que causas como HAI, hepatitis B aguda, DILI y etiologías indeterminadas tienen un pronóstico más pobre ( $\leq 35$  %) (3,5).

Las variables pronósticas clave para predecir la falta de recuperación espontánea y la necesidad de trasplante hepático incluyen: grados avanzados (3 y 4) de EH y coagulopatía severa, definida como un INR mayor a 6.5 (28).

La identificación temprana de la causa subyacente y la aplicación de modelos pronósticos adecuados son esenciales para determinar la necesidad de trasplante hepático y guiar el manejo clínico.

## 4. Resultados

### **4.1 Recomendaciones Individuales: Guía de la American Gastroenterological Association (2017) (51)**

#### **4.1.1 Pruebas Diagnósticas:**

1. **Enfermedad de Wilson:** No se recomienda testeo rutinario, excepto si hay alta sospecha clínica.
2. **Virus Herpes Simple:** Se sugiere realizar prueba diagnóstica y tratamiento empírico como aciclovir.
3. **Virus Varicela Zóster (VZV):** Se sugiere *no* hacer pruebas rutinarias en pacientes inmunocompetentes.
4. **Hepatitis E en embarazadas:** Se recomienda realizar pruebas debido a su alta mortalidad.
5. **HAI:** Se recomienda solicitar autoanticuerpos.

#### **Herramientas de Pronóstico:**

6. **MELD vs KCC:** Se prefiere la puntuación MELD (punto de corte: 30.5) sobre los KCC.

#### **4.1.2 Procedimientos:**

7. **Biopsia hepática:** Se recomienda no usar de forma rutinaria.
8. **Tratamiento de la presión intracraneal:** Se desaconseja el tratamiento empírico para reducirla.
9. **Sistemas de soporte hepático artificial:** Se deben usar solo en ensayos clínicos.

#### **4.1.3 Terapéutica:**

10. **FHA inducida por acetaminofén:** Fuerte recomendación del uso de NAC.
11. **FHA no asociada a acetaminofén:** El uso de NAC se sugiere solo en estudios clínicos.

### ***4.2 Recomendaciones Individuales Guía de la European Association for the Study of the Liver (2017) (21)***

#### **4.2.1 Definición y Diagnóstico:**

- La FHA requiere coagulopatía (INR >1.5) y EH en ausencia de cirrosis.
- Se aceptan excepciones como enfermedad de Wilson o HAI si presentan encefalopatía aguda.

#### **4.2.2 Manejo según etiología:**

1. **Toxicidad por paracetamol:** Recomiendan uso temprano de NAC aunque los niveles estén bajos o sean indetectables.
2. **Lesión hepática inducida por fármacos (DILI):** Diagnóstico de exclusión; requiere historia clínica detallada.

3. **Enfermedad de Wilson:** Realizar estudios en jóvenes con hemólisis, anemia Coombs negativa, anillo de Kayser-Fleischer, etc.
4. **VHS, VZV VHE, CMV, VEB:** Recomiendan pruebas de ácidos nucleicos en FHA de causa indeterminada.
5. **HAI:** Considerar esteroides tempranos; si no hay mejoría en 7 días, considerar trasplante urgente.
6. **FHA en el embarazo:** El tratamiento principal es el parto inmediato; el trasplante rara vez es necesario.

#### **4.2.3 Diagnóstico y Monitoreo:**

- **Biopsia hepática:** Solo si se necesita descartar malignidad o cirrosis; no aporta valor pronóstico.
- **Estudios de laboratorio:** Tóxicos, serologías virales, autoanticuerpos, amonio, gasometría, etc.

#### **Principios generales:**

- Derivación temprana a centro de trasplante.
- Excluir causas secundarias (isquemia, infecciones).
- Clasificar subtipos de FHA según intervalo entre ictericia y encefalopatía.
- Usar registros de FHA y actualizar herramientas pronósticas con biomarcadores.

### **4.3 Comparación de similitudes**

La comparación entre ambas guías se desarrolla en la Tabla 4, la cual se puede localizar en la sección de Anexos en este manual.

## 5. Discusión

Con base en la revisión extensa bibliográfica y el análisis de las guías internacionales más relevantes sobre la FHA, así como la evaluación de la aplicabilidad clínica según los recursos disponibles y la realidad actual, se proponen las siguientes recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para el abordaje de pacientes con FHA en el Hospital Dr. Maximiliano Peralta Jiménez:

- En la evaluación de la FHA, es imprescindible realizar pruebas dirigidas a establecer el diagnóstico y excluir la enfermedad hepática crónica subyacente
- Todo paciente con sospecha de FHA debe tener una historia clínica amplia que incluya antecedentes personales patológicos, consumo de tóxicos, medicamentos, productos homeopáticos (en los últimos 6 meses), cuadros virales previos, viajes recientes así como contacto con animales y condiciones laborales actuales.
- En la valoración inicial, los estudios de laboratorio deben incluir hemograma, pruebas de función hepática, pruebas de función renal y electrolitos completos, pruebas de coagulación, amonio y gasometría arterial.
- Se recomienda realizar en todos los casos un ultrasonido de abdomen, con el objetivo de descartar hallazgos sugestivos de hepatopatía crónica, infiltración maligna o permeabilidad vascular.
- Debe solicitarse interconsulta al servicio de Gastroenterología lo antes posible, tras la identificación o sospecha de FHA.

- Todo paciente con FHA o sospecha de esta condición debe tener un nivel de amonio plasmático al ingreso.
- Los pacientes con encefalopatía hepática de grado III o IV deben ser evaluados para protección temprana de vía aérea.
- En presencia de hiperamonemia significativa ( $>150 \mu\text{mol/L}$ ), existe un riesgo elevado de edema cerebral e hipertensión endocraneana. En estos casos, se debe realizar un examen físico neurológico enfocado en signos clínicos indirectos de hipertensión endocraneana y solicitar una tomografía de sistema nervioso central sin contraste.
- Ante signos clínicos o radiológicos de HIC (presión intracraneal  $>20 \text{ mmHg}$ ) o deterioro del estado neurológico, se recomienda la administración de bolos de manitol ( $0,5\text{--}1 \text{ g/kg IV}$ ) o, en su defecto, bolos de solución salina hipertónica.
- En paciente con antecedentes de trastorno depresivo o intentos de autoeliminación que ingresen con datos compatibles con FHA, se deben solicitar niveles séricos de paracetamol.
- Todo paciente con FHA inducida por intoxicación por paracetamol debe recibir tratamiento lo más pronto posible con N-acetilcisteína.
- En relación con el riesgo de infecciones, no se aconseja el uso rutinario de antibióticos de amplio espectro en ausencia de un foco infeccioso claro.
- La reversión de la coagulopatía presente en FHA solo debe considerarse en caso desangrado activo o necesidad de intervenciones invasivas.
- En pacientes con hipotensión refractaria a la reanimación con líquidos, la noradrenalina debe emplearse como vasopresor de primera línea.

- Todo paciente con FHA que requiera soporte hemodinámico, ventilatorio, TRR e presente signos de hipertensión endocraneana debe ser valorado por la Unidad Cuidados Intensivos según disponibilidad.
- En caso de FHA con falla renal, oliguria, niveles amonio  $>150\text{--}200\ \mu\text{mol/L}$ , edema cerebral, se debe considerar la iniciación temprana de terapia de reemplazo renal continua, independientemente del nivel de creatinina.
- Todo paciente con FHA que cumpla criterios clínicos de gravedad establecidos por los KCC debe ser referido de forma temprana a un centro especializado en trasplante hepático.

En el contexto local, y considerando que el objetivo principal es establecer un protocolo de estandarización para el diagnóstico y manejo precoz de la FHA, con el fin de aumentar la supervivencia de los pacientes, es fundamental reconocer que, a pesar de tratar de adaptar las recomendaciones internacionales, siempre existirán barreras contextuales que dificulten su cumplimiento total.

Una de las principales limitaciones identificadas es la identificación temprana del paciente con sospecha de FHA al momento de la primer atención médica. En muchos casos, debido al sistema de triaje, el paciente puede ser clasificado de forma errónea y atendido en consultorios generales, donde la revaloración médica puede extenderse entre 4 y 6 horas desde el primer contacto.

Otra barrera significativa es la disponibilidad del servicio de radiología, especialmente fuera del horario hábil y durante los fines de semana. Esto dificulta la realización oportuna de ultrasonidos abdominales para evaluar signos de

hepatopatía crónica, infiltración maligna o alteraciones en la permeabilidad vascular, lo cual constituye un elemento esencial en la evaluación inicial de estos pacientes.

Asimismo, la capacidad de ingreso inmediato a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) representa una limitación importante, dado que este tipo de pacientes requiere un entorno de alta vigilancia y soporte avanzado. La falta de disponibilidad inmediata de camas en UCI puede retrasar intervenciones críticas y agravar el pronóstico.

Esta limitación también afecta la posibilidad de iniciar TRR de manera oportuna en pacientes que cumplan criterios para su indicación, ya que el acceso a este tratamiento requiere ingreso previo a una unidad de cuidados críticos.

Finalmente, se destaca como debilidad estructural que el centro médico no cuenta con un equipo interdisciplinario para lo que es la realización de trasplante hepático, por lo que todos los casos tributarios deben ser referidos al Hospital Calderón Guardia (HCG) para su aprobación por el servicio de trasplante. Este proceso requiere coordinación institucional, lo cual puede conllevar demoras significativas en la toma de decisiones y ejecución del traslado, impactando negativamente en el desenlace clínico de los pacientes. Conclusiones

La FHA es una patología subdiagnosticada, caracterizada por una progresión rápida hacia la fatalidad si no se identifica y trata de forma temprana.

Uno de los principales objetivos en el desarrollo de este algoritmo propuesto para la atención de la FHA fue establecer un protocolo de detección y manejo temprano, mediante la estandarización de procesos clínicos. Este algoritmo brinda

herramientas concretas para orientar la sospecha diagnóstica, desde la recopilación sistemática de antecedentes clínicos hasta la solicitud adecuada de estudios de laboratorio iniciales, lo que facilita una intervención temprana y eficaz .

Cada una de las pautas incluidas en el algoritmo fue diseñada tomando en cuenta los recursos disponibles y las condiciones específicas del Hospital Dr. Max Peralta, garantizando su aplicabilidad y viabilidad dentro de este contexto.

Asimismo, se incorporó una sección específica del orientada a facilitar la identificación de la etiología probable de la FHA a partir de la historia clínica y los estudios básicos de laboratorios, permitiendo iniciar un tratamiento dirigido lo antes posible.

Finalmente, se integró una herramienta que permite, una vez establecido el diagnóstico y brindado el tratamiento de soporte, identificar de forma sencilla los pacientes que cumplen criterios para trasplante hepático, promoviendo así la referencia oportuna como medida terapéutica definitiva.

## 6. Conclusiones

Por ende, al momento del diagnóstico o sospecha de un paciente con falla hepática aguda el mismo debe ser atendido de manera prioritaria enfocándonos en buscar datos clínicos o tomográficos indirectos de hipertensión endocraneana dada por la hiperamonemia y tratarlos.

Optimizar la hemodinamia del paciente y el estado de shock de forma temprana con volumen u opresores según lo requiera y por último, identificar el paciente en coagulopatía y ver la necesidad de corrección de la misma.

El abordaje estandarizado y oportuno de estos pacientes en falla hepática aguda teniendo como prioridad la identificación temprana y su riesgo alto de encefalopatía, inestabilidad hemodinamica y coagulopatía son los 3 pilares a corregir para un desenlace favorable para el paciente

Se espera que el flujograma propuesto al llevarnos a un manejo estandarizado basado en detección y tratamiento oportuno de la falla hepática nos brinde mejoras en el abordaje con el fin de mejorar la morbimortalidad de los mismos y favorecer los desenlaces.

## 7. Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Estadísticas vitales. Defunciones 2024: características de la persona fallecida y causas de muerte generales, infantiles y maternas. Datos preliminares [Internet]. San José (CR): INEC; 2025 [citado 2025 oct 14]. Disponible en: <https://inec.cr/busqueda>

2. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Estadísticas vitales. Defunciones I semestre 2025: características de la persona fallecida y causas de muerte generales, infantiles y maternas. Datos preliminares [Internet]. San José (CR): INEC; 2025 [citado 2025 oct 14]. Disponible en: <https://inec.cr/busqueda?searchtext=defunciones>
3. Pievsky D, Rustgi N, Prysopoulos NT. Classification and epidemiologic aspects of acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2018;22(2):229-41.
4. Ozturk NB, Herdan E, Saner FH, Gurakar A. A comprehensive review of the diagnosis and management of acute liver failure. *J Clin Med*. 2023;12(23):7451.
5. Martínez-Martínez LM, Rosales-Sotomayor G, Jasso-Baltazar EA, Torres-Díaz JA, Aguirre-Villarreal D, Hurtado-Díaz de León I, et al. Falla hepática aguda: manejo actual y pronóstico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2024;89(3):404-17.
6. Douberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Özgüler O, Exadaktylos AK, Oikonomou V, et al. Acute liver failure: from textbook to emergency room and intensive care unit with concomitant established and modern novel therapies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(2):89-101.
7. Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: a review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):329-37.
8. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869-81.
9. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013;59(1):74-80.

10. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jové J, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen). *Drug Saf.* 2013;36(2):135-44.
11. Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of acute liver failure. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):24-9.
12. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. *Hepatology.* 2011;54(3):1016-25.
13. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology.* 2010;51(6):2117-26.
14. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ, et al. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1561-6.
15. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065-76.
16. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376(9736):190-201.
17. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology.* 2008;47(4):1401-1415.

18. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology*. 2006;44(6):1589.
19. Ajmera V, Xia G, Vaughan G, Forbi JC, Ganova-Raeva LM, Khudyakov Y, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat*. 2011;18(7):e167-74.
20. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338(5):286-90.
21. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2459-63.
22. Kumar R, Shalimar, Bhatia V, Khanal S, Sreenivas V, Gupta SD, et al. Antitubercular therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology*. 2010;51(5):1665-74.
23. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado ELR, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
24. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):42-52.
25. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol*. 2014;61(4):876-82.

26. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria and serological testing. *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):369-85.
27. Ichai P, Duclos-Vallée 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(7):996-1003.
28. Matsumoto T, Marusawa H, Sadatomo A, Ueda Y, Yamashita Y, Takai A, et al. Autoimmune hepatitis complicated with acute liver failure: a Japanese multicenter study. *Hepatol Res*. 2018;48(5):E174-83.
29. Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kojima Y, et al. Clinicopathological features of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of 89 cases from a nationwide survey in Japan. *Hepatol Res*. 2011;41(9):902-10.
30. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res*. 2008;38(7):646-57.
31. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl*. 2008;14(Suppl 2):S67-79.
32. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342(8866):273-5.
33. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98.

34. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29(3):648-53.
35. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525-34.
36. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: analysis of 332 patients. *Hepatology*. 2005;41(3):574-82.
37. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*. 2006;55(1):98-104.
38. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis*. 2002;17(4):221-7.
39. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with acute liver failure. *Liver Int*. 2012;32(5):632-43.
40. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047-81.
41. Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: a curable disease by 2024? *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S112-20.
42. Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):617-26.

43. Shawcross DL, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(19-20):2295-304.
44. Jalan R, Olde Damink SWM, Deutz NEP, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet.* 1999;354(9185):1164-8.
45. Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Bjerring PN, Hauerberg J, et al. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol.* 2016;65(2):273-9.
46. Vaquero J, Rose C, Butterworth RF. Keeping cool in acute liver failure: rationale for the use of mild hypothermia. *J Hepatol.* 2005;43(6):1067-77.
47. 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(2):464-70.
48. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Admission level of serum sodium predicts the development of complications and mortality in patients with acute liver failure. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1135-41.
49. 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(11):2498-508.

50. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003;125(3):755-64.
51. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Austin M, Auzinger G, Bernal W, et al. Bacteremia, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and outcome in acute liver failure. *Hepatology*. 2010;52(3):1013-9.
52. Rolando N, Wade JJ, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):734-9.
53. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, Federle MP, Fung JJ, Rakela J. Survival and quality of life after liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl Surg*. 1995;1(2):111-5.
54. Singhal A, Stanca CM, Saeian K, Simmons RL, Shah S, Kuhr CS, et al. Liver transplantation in acute liver failure: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2009;41(10):4182-8.
55. Karvellas CJ, Lescot T, Goldberg P, Sharpe MD, Ronco JJ, Hameed B, et al. Liver transplantation in acute liver failure: a review. *Transplant Int*. 2013;26(7):673-83.
56. 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(2):288-96.

57. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. A randomized controlled trial of corticosteroids in acute liver failure due to autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;52(4):1363-9.
58. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Schilsky M, Fontana RJ, Lee WM, et al. Acute liver failure study group: acetaminophen overdose is the most common cause of acute liver failure in the United States. *Hepatology*. 2016;64(2):180-8.
59. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Prysopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(2):131-42.
60. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(2):285-94.
61. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. 2002;359(9306):558-63.
62. Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia and lactic acidosis in acute liver failure. *Liver Transpl*. 2006;12(9):1237-43.
63. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97(2):439-45.
64. Craig DG, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, Simpson KJ. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the

King's College criteria in paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1417-25.

65. Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, Durkalski V, Sanders C, Lee WM. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):612.

66. Saleem S, Schiodt FV, Nicholson M, Tzakis AG, Lee WM. Prognostic utility of the Acute Liver Failure Study Group Index in predicting survival and transplant-free recovery in acute liver failure. *Hepatology.* 2019;69(6):2371-83.

67. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):724-32.

68. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial blood lactate concentration and early prognosis in acute liver failure: a cohort study. *Hepatology.* 2013;57(6):2525-33.

69. Oketani M, Ido A, Nakayama N, Kato Y, Hasuike S, Uto H, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: report of a nationwide survey. *Hepatol Res.* 2006;36(4):239-45.

70. Karvellas CJ, Stravitz RT, Battenhouse H, Lee WM. N-acetylcysteine therapy for acetaminophen and non-acetaminophen acute liver failure: results from the Acute Liver Failure Study Group. *Hepatology.* 2011;53(3):817-24.

71. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*. 1990;335(8705):1572-3.
- 72 Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*. 1991;303(6809):1026-9.
- 73 Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, Abid S, Memon S, Ali Shah H, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. *Hepatol Int*. 2009;3(4):563-70.
74. Nabi T, Nabi S, Rafiq N, Shah A. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(3):169-75.
75. 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(3):856-64.e1.
76. Darweesh SK, Ibrahim MF, El-Tahawy MA. Effect of N-acetylcysteine on mortality and liver transplantation rate in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a multicenter study. *Clin Drug Investig*. 2017;37(5):473-82.
77. Nabi T, Rafiq N, Shah A, Sofi F, Mubarik M. N-acetylcysteine therapy in non-acetaminophen acute liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(5):1392-400.

78. Gluud LL, Bjornsson E, Christensen K, Eriksen C, Als-Nielsen B, Dam G, et al. N-acetylcysteine for non-paracetamol acute liver failure: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD012123.

79. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-81.

## 8. Anexos

### Anexo 1 - Tablas de evidencia

**Tabla 1. Criterios de West Haven**

<b>Grado</b>	<b>Criterio</b>
<b>Grado I</b>	Se caracteriza por una falta de conciencia leve, euforia o ansiedad, disminución del nivel de atención, dificultad para realizar operaciones aritméticas simples (suma o resta), y alteración del ritmo del sueño.
<b>Grado II</b>	Se manifiesta como letargia o apatía, desorientación temporal, cambio evidente de personalidad, conducta inapropiada y dispraxia.
<b>Grado III</b>	Presenta somnolencia hasta estado de semiestupor, responde a estímulos, confusión y desorientación profunda.
<b>Grado IV</b>	Corresponde a un estado de coma.

Tabla original de autor con información tomada de (47).

**Tabla 2. Evaluación y estudios para pacientes que se presentan con FHA**

<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Hallazgos</b>
<b>Hemograma completo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquetas usualmente bajas.</li> </ul>
<b>Urea y electrolitos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El sodio sérico con frecuencia se encuentra bajo, especialmente en hepatotoxicidad por acetaminofén.</li> <li>- La urea usualmente está baja por una producción reducida.</li> <li>- La creatinina sérica es un marcador pronóstico de utilidad.</li> </ul>
<b>Enzimas hepáticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La AST/ALT sérica es variable, pero es muy alta en toxicidad por acetaminofén.</li> <li>- La bilirrubina es un marcador pronóstico en la falla hepática no relacionada con paracetamol; puede encontrarse elevada en la enfermedad de Wilson debido a hemólisis.</li> <li>- Una fosfatasa alcalina baja puede encontrarse en la enfermedad de Wilson.</li> </ul>
<b>Fosfato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una fosfatasa alcalina baja puede encontrarse en la enfermedad de Wilson.</li> <li>- Un nivel elevado es indicativo de un pronóstico desfavorable; sugiere una ausencia de regeneración hepática.</li> </ul>
<b>Magnesio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usualmente bajo.</li> </ul>
<b>Tiempo de protrombina, INR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicador muy sensible de la función hepática.</li> <li>- Tiene valor pronóstico en todas las formas de FHA .</li> <li>- Puede mejorar con la administración de vitamina K en estados carenciales.</li> </ul>
<b>Serologías virales para virus hepatotrópicos (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, VHS, CMV, VEB, parvovirus)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede ser indicativo hepatitis viral.</li> </ul>
<b>Determinación sérica de paracetamol y tamizaje toxicológico al ingreso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede ser indicativo de toxicidad por paracetamol u otra forma de hepatotoxicidad inducida por fármacos.</li> </ul>
<b>Marcadores autoinmunes en caso de sospecha de HAI:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede ser indicativo de HAI.</li> </ul>

<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Hallazgos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Anticuerpo anti-actina</li> <li>•ASMA</li> <li>•Anti-LKM-1</li> <li>•Niveles de inmunoglobulina IgG</li> </ul>	
<b>Cobre urinario, ceruloplasmina plasmática si se sospecha de enfermedad de Wilson</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El nivel de ceruloplasmina suele ser muy bajo, pero puede ser normal.</li> <li>- El cobre urinario generalmente está elevado.</li> </ul>
<b>Amoniaco arterial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valor pronóstico, puede ser un indicador de edema cerebral en la FHA.</li> </ul>
<b>Lactato en sangre arterial total</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un nivel elevado es indicativo de un pronóstico desfavorable.</li> </ul>
<b>Glucosa sérica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La hipoglicemia es común.</li> </ul>

Tabla adaptada de (24).

Abreviaturas: AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa, Anti-LKM: anticuerpo antimicrosomal hepatorenal; ASMA: anticuerpo del músculo liso; HAV: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D; VHE: virus de la hepatitis E; VHS: virus del herpes simple; CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; INR: Índice Internacional Normalizado.

**Tabla 3. Criterios del King's College (KCC) para trasplante hepático en FHA**

Etiología	Criterios para indicación de trasplante
<b>Paracetamol</b>	Cumplimiento de uno solo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH arterial &lt; 7.30 (tras reanimación)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o</li> </ul> </li> <li>• INR &gt; 6.5, creatinina &gt; 3.4 mg/dL y encefalopatía grado III o IV</li> </ul>
<b>No paracetamol</b>	Cumplimiento de uno solo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• INR &gt; 6.5 (independientemente de encefalopatía)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o</li> </ul> </li> <li>• Tres o más de los siguientes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Edad &lt; 10 o &gt; 40 años</li> <li>– Etiología indeterminada, por halotano o idiosincrática</li> <li>– Ictericia &gt; 7 días antes del inicio de la encefalopatía</li> <li>– INR &gt; 3.5</li> <li>– Bilirrubina total &gt; 17.5 mg/Dl</li> </ul> </li> </ul>

Tabla original de autor con información tomada de (52).

Abreviaturas: INR: Índice Internacional Normalizado.

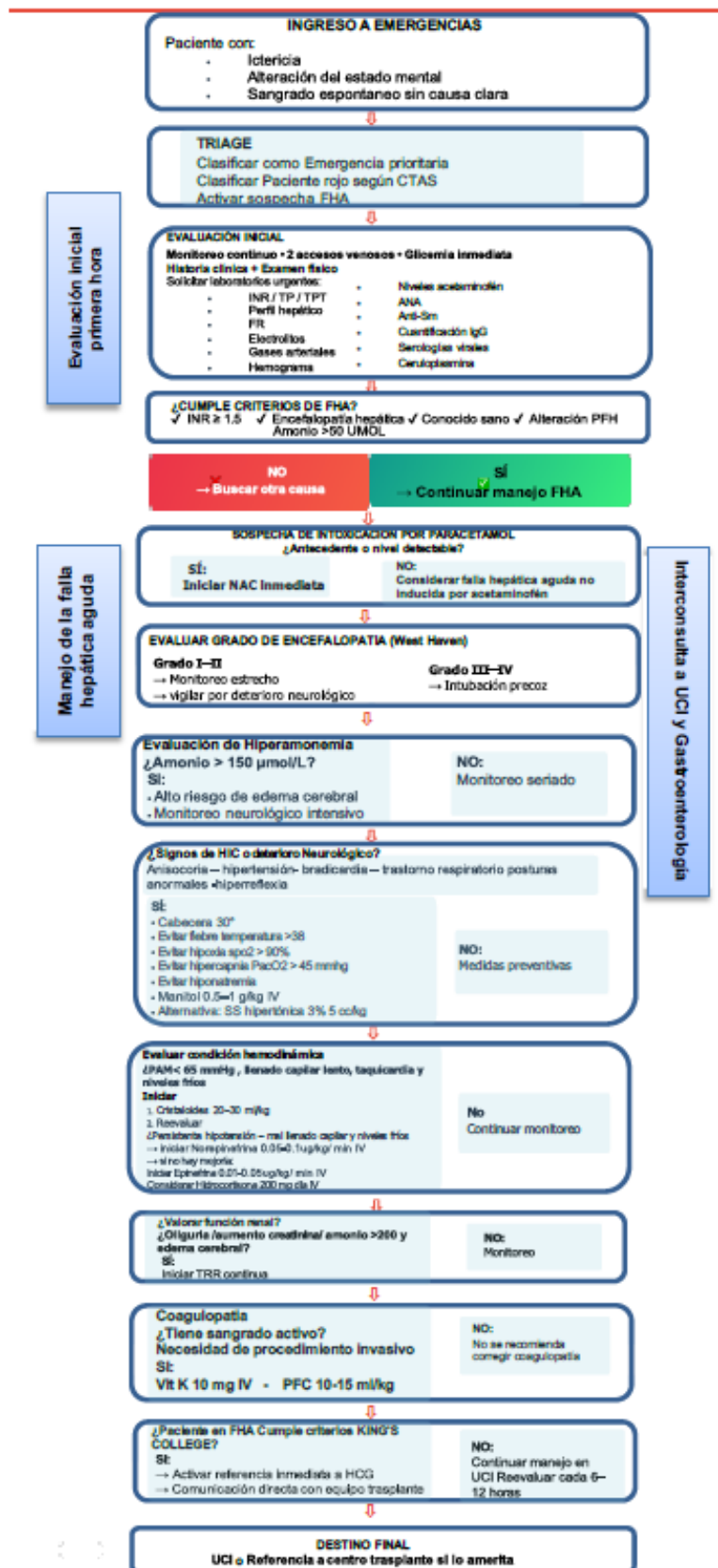
**Tabla 4. Comparación de Recomendaciones entre las Guías AGA y EASL para el Manejo de la FHA**

<b>Aspecto</b>	<b>AGA</b>	<b>EASL</b>	<b>Similitudes</b>
<b>Enfermedad de Wilson</b>	No pruebas rutinarias	Pruebas dirigidas según sospecha	Ambos limitan las pruebas a casos sugerentes
<b>VHS/VZV</b>	VHS: test y tratar; VZV: no test	Recomiendan tamizaje viral si etiología es incierta	Apoyo al tamizaje selectivo
<b>VHE en embarazo</b>	Recomienda testeo	También lo recomienda	Reconocen alta mortalidad en embarazadas
<b>HAI</b>	Buscar autoanticuerpos	Considerar HAI y usar esteroides si es temprano	Enfatizan detección oportuna
<b>Biopsia hepática</b>	No usar de forma rutinaria	Solo si hay sospecha de otras enfermedades	Uso reservado en casos seleccionados
<b>NAC</b>	Recomendado en FHA por acetaminofén	Fuerte recomendación en intoxicación por paracetamol	Coinciden en uso temprano
<b>Tratamiento de PIC</b>	Desaconsejado de forma empírica	Poco énfasis	No hay datos sólidos para su uso
<b>Herramientas pronósticas</b>	Prefiere MELD sobre KCC	No prioriza, pero sugiere mejora futura	Ambos consideran pronóstico clave
<b>Derivación a trasplante</b>	Implicado	Recomendado claramente	Énfasis en referencia precoz
<b>Soporte hepático artificial</b>	Solo en ensayos	No lo recomienda de rutina	No se apoya su uso estándar

Tabla original de autores con información tomada de (21,51)  
 Abreviaturas: FHA: falla hepática aguda; HAV: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D; VHE: virus de la hepatitis E; VHS: virus del herpes simple; CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VZV: virus varicela zóster; HAI: hepatitis autoinmune, NAC: N-acetilcisteína; PIC: presión intracraneal; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; KCC: criterios de King's College.

## Anexo 2 - Mapa conceptual del algoritmo

### Algoritmo para el manejo y diagnóstico de la falla hepática aguda



Elaboración propia adaptado de American Gastroenterological Association Institute-European Association for the study of the liver para el diagnóstico y manejo de la falla hepática aguda (2017).

HIC: hipertensión intracraneana, FHA: falla hepática aguda, ANA: anticuerpos antinucleares, AntiSm: anticuerpos contra antígenos nucleares extrañbles, TP: tiempo protrombina, TPT: tiempo parcial de tromboplastina, NAC: N-acetilcisteína, PFC: plasma fresco congelado, UCI: Unidad Cuidados Intensivos, HCG: Hospital Calderón Guardia